



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**PATRÓN DE DAÑO AL NERVIIO Y SU RELACIÓN CON EL NIVEL DE
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1 Y
NEUROPATÍA DIABÉTICA SUBCLÍNICA**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGIA CLINICA**

**PRESENTA
HIEDI YAMILKA ISABELES VAZQUEZ**

**TUTORES:
DRA. MARIA INES FRAIRE MARTÍNEZ
Jefa del servicio de Neurofisiología UMAE Pediatría

DR. JUAN ANTONIO GIMÉNEZ SCHERER
Unidad de Investigación Médica en Inmunología UMAE Pediatría**

Ciudad de México, Agosto de 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE GENERAL

RESUMEN.....	5
GLOSARIO Y ABREVIATURAS.....	7
ANTECEDENTES.....	12
• Epidemiología de la diabetes tipo 1.....	12
• Etiología de la diabetes tipo 1.....	12
• Cuadro clínico de la diabetes tipo 1.....	13
• Diagnóstico de la diabetes tipo 1.....	13
• Metas del tratamiento.....	13
• Nervios Periféricos.....	14
• Nervios Sensitivos, Nervios Motores y Nervios Mixtos.....	16
• Complicaciones de la diabetes tipo 1.....	17
• Neuropatía Diabética	17
• Neuropatía Diabética Clínica.....	18
• Neuropatía Diabética Subclínica.....	18
• Neuropatías Periféricas.....	18
• Fisiopatología de la Neuropatía Diabética.....	20
• Factores metabólicos.....	20
• Glucosilación.....	21
• Factores de crecimiento neuronal.....	23
• Factores inflamatorio-inmunológicos.....	24
• Diagnóstico de Neuropatía Diabética.....	24
• Hemoglobina Glucosilada.....	25
• Neuroconducción.....	26
➤ Neuroconducción Motora.....	26
➤ Neuroconducción Sensitiva.....	27
➤ Patrón Desmielinizante.....	28
➤ Patrón axonal.....	29
➤ Patrón mixto.....	29
JUSTIFICACIÓN.....	30
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	32

HIPOTESIS.....	32
OBJETIVOS.....	32
• Objetivo general.....	32
• Objetivos específicos.....	32
MATERIALES Y MÉTODOS.....	33
• Tipo de Estudio.....	33
• Universo de Trabajo.....	33
• Población de Estudio.....	33
• Tamaño de la muestra.....	33
• Tipo de muestreo.....	34
• Criterios de selección:	35
➤ Criterios de inclusión:	35
➤ Criterios de exclusión:	35
➤ Criterios de eliminación:.....	35
• Procedimiento.....	36
• Análisis Estadístico.....	36
• Variables.....	37
ASPECTOS ETICOS.....	38
RESULTADOS.....	39
• Análisis por estudios de neuroconducción.....	39
• Hemoglobina glucosilada.....	39
• Tipo de neuropatía.....	40
• Análisis por nervios individuales.....	41
• Análisis regional de los nervios afectados.....	44
DISCUSIÓN.....	45
CONCLUSIONES.....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
ANEXOS.....	52
• ANEXO “A” HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las neuropatías	19
Tabla 2. Relación entre padecer mono y neuropatía con descontrol o control de AC1	40
Tabla 3. Patrón de daño neuropático (n=341).	42
Tabla 4. Patrón de daño neuropático y HbA1c (n=341).....	42
Tabla 5. Patrón de daño neuropático y HbA1c de los nervios sensitivos (n =123).....	43
Tabla 6. Patrón de daño neuropático y HbA1c de los nervios motores (n =218).....	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Esquemas de las vainas de tejido conectivo que rodean a un nervio periférico.....	14
Ilustración 2. Célula de Schwann.....	15
Ilustración 3. Esquema de daño oxidativo, osmótico e inflamación en la célula de Schwann.	21
Ilustración 4. Fases de la glucosilación de las proteínas.....	22
Ilustración 5. Factores de crecimiento neuronal estimulados por la insulina a la izquierda de la imagen. A la derecha se muestra como la disminución de la insulina conduce a la apoptosis neuronal.....	23
Ilustración 6. A la derecha (A) muestra la histología normal de un nervio periférico. A la izquierda (B) muestra pérdida axonal e infiltración inflamatoria.....	24
Ilustración 7. Hemoglobina glucosilada dentro del torrente sanguíneo.....	25
Ilustración 8. Potencial de acción de un nervio motor, a la izquierda se observa el PAMC en el cual se puede apreciar la amplitud y la latencia para nervios motores. A la derecha se observa la técnica de estimulación del nervio mediano.....	27
Ilustración 9. Potencial de acción de un nervio sensitivo en el cual se observa la amplitud, la latencia de inicio y la latencia pico.....	28
Ilustración 10. Total de pacientes incluidos en el estudio y su relación con la HbA1c	39
Ilustración 11. Distribución del daño neuropático.....	41

RESUMEN

Introducción: La neuropatía diabética afecta a más del 66% de los individuos con diabetes tipo 1, la forma subclínica representa más del 50% de las neuropatías. La importancia de la detección oportuna a través de estudios neurofisiológicos radica en la prevención secundaria. Estudios recientes muestran que el daño neuropático se encuentra presente en etapas tempranas en los pacientes con Diabetes tipo 1. El daño neuropático depende de los niveles de glucemia, con una variabilidad significativa de ésta como factor de riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 1.

Objetivo: Identificar la relación que existe entre el patrón de daño neuropático y el control de la diabetes tipo 1 a través de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes con neuropatía diabética subclínica.

Metodología: Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, observacional. Se incluyeron estudios de neuroconducción con neuropatía diabética subclínica que cumplieron los criterios de inclusión. Se obtuvo la información a través de la hoja de recolección de datos para el posterior análisis de resultados.

Resultados: Se incluyeron 64 pacientes con estudios de neuroconducción. La mediana de HbA1c fue 8.38% (4.58-15.86%), el 67.2% (43) presentaban descontrol al momento del estudio (HbA1c >7.5%) y 32.8% (21) se encontraban controlados (HbA1c <7.5%). El 79.7% (51) de los estudios presentaban polineuropatía y 20.3% (13) mononeuropatía.

Del total de nervios evaluados (n=927), 36.79% (341) se encontraban afectados, de los cuales 64% (218) fueron motores y 36% (123) sensitivos. En pacientes con un adecuado control glucémico (HbA1c <7.5%), la razón del patrón de daño desmielinizante vs axonal fue de 3.7:1, mientras que en aquellos que presentan un descontrol de la enfermedad la razón fue de 2:1. El patrón de daño neuropático mas frecuentemente encontrado fue el patrón desmielinizante en el 62% de los nervios afectados, con mayor afección de los nervios sensitivos (razón del patrón de daño desmielinizante vs axonal de 28.7:1) que a los nervios motores (razón 1.2:1). En los nervios sensitivos, llama la atención la ausencia casi total de daño axonal (2%) vs desmielinizante (98%) especialmente en quienes presentaban un control de con glucémico (HbA1c <7.5%).

Conclusiones: La polineuropatía fue la neuropatía diabética subclínica mas frecuente; más de la mitad de los pacientes se encontraban descontrolados al momento del estudio. No se encontró asociación entre la mononeuropatía y la polineuropatía con el control o descontrol de hemoglobina glucosilada al momento del estudio ($p = 0.627$). El patrón de daño neuropático mas frecuentemente

encontrado fue el desmielinizante en los nervios sensitivos y motores, con mayor representatividad hacia los nervios sensitivos. A pesar de que los pacientes esten controlados, el patrón de daño desmielinizante es el que predomina frente al patrón de daño axonal, al menos en esta etapa temprana del desarrollo de la patología, sin embargo, en los nervios sensitivos llama la atención la ausencia casi total de daño axonal especialmente en quienes presentaban un control de la enfermedad.

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association.

AGE: Productos de Glucosilación Avanzada, son un grupo heterogéneo de moléculas generadas por medio de reacciones no enzimáticas de glicación y de oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La fase de formación de “Productos de Glucosilación Avanzada” (AGE) comienza con la unión de la pirralina y de la N-carboximetil-lisina con una segunda proteína, formando “AGEs no fluorescentes pero que forman puente”, llamados “puente DOLD” y “puente GOLD”, con lo que se alteran irreversiblemente las estructuras terciaria y cuaternaria de las proteínas.

Albuminuria: excreción urinaria de albumina > 300mg/día.

Arl: Aldosa reductasa, enzima que provoca la reducción irreversible de la glucosa en sorbitol, requiere como coenzima a NADPH.

Aminoácido: Molécula orgánica que contiene un grupo amino (-NH₂) y un grupo carboxilo (-COOH), generalmente unidos al mismo átomo de carbono, llamado carbono alfa. Son los principales constituyentes de las proteínas.

Anticuerpos: son moléculas glicoproteicas (90% polipéptidos, 10% carbohidratos) que tienen la capacidad de combinarse específicamente con un antígeno o un inmunógeno.

Antígeno: Molécula de procedencia exógena o endógena que resulta extraña al organismo.

AP-1: proteína activadora-1, es un factor de transcripción capaz de regular la expresión genética en respuesta a estímulos.

Apoptosis: también llamada "muerte celular programada", genéticamente definida, que ocurre de manera fisiológica durante la morfogénesis, la renovación tisular y en la regulación del sistema inmunitario.

Autoinmunidad: Inmunidad que posee un organismo contra sus propios constituyentes antigénicos.

Axolema: es la membrana que se encuentra entre el axón y la vaina de mielina.

Base Schiff: grupos aminos que reaccionan con glucosa, son productos inestables.

Bax: Bcl2-associated-X-protein, es un acelerador de apoptosis

BCL-2: molécula supresora de apoptosis

Célula de Schwann: constituyen la glía del sistema nervioso periférico, rodean todos los axones del nervio; en unos casos envolviendo con su citoplasma varios de ellos y en otros casos elaborando la vaina de mielina alrededor de los de mayor diámetro.

Células beta: se encuentran en el páncreas y producen, almacenan y liberan insulina.

Citocinas: son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria.

Crk: molécula adaptadora que se une a proteínas tirosina fosforiladas

CPKc: Protein cinasa C, pertenece a la familia de las serenas fosfoquinasas, activa señales intracelulares de estrés metabólico y oxidativo.

daG: diacilglicerol, es un activador natural de la protein cinasa C

Disestesia: constituyen una perturbación de la sensibilidad subjetiva, caracterizada por la percepción sin estímulo de hormigueos, pinchazos, sensación de frío o calor, adormecimiento, vibraciones, etc.

Edema: aumento de líquido en el intersticio.

F6P: fructosa-6-fosfato

Fagocito: célula que tiene la capacidad de ingerir partículas.

Fosforilación: es un proceso metabólico que utiliza energía liberada por la oxidación de nutrientes para producir adenosina trifosfato (ATP).

G3P: gliceraldehído-3-fosfato, se puede oxidar a metilglioxal y producir un intermediario dicarbonilo que al reaccionar con una proteína generará directamente un producto de glucosilación.

G6P: glucosa- 6-fosfato, producto de la fosforilación de la fructosa por la hexocinasa específica.

Glóbulos rojos: células sanguíneas también conocidos como eritrocitos, son células anucleadas cargadas de hemoglobina, su función es el transporte de oxígeno y CO₂.

Glucosa: También denominada dextrosa, es el azúcar principal que produce el organismo para almacenar la energía procedente de proteínas, grasas y carbohidratos.^[1] La glucosa es la principal fuente de energía de las células vivas y se transporta hacia cada célula a través del torrente sanguíneo.

Glutation reductasa: enzima que cataliza la conversión de glutacion de su forma oxidada a la forma reducida del glutacion.

Glutation: Es un antioxidante y protege a las células de toxinas tales como los radicales libres. Actúa como cofactor de enzimas antioxidantes, mantiene el potencial redox celular al preservar en estado reducido los grupos sulfidrilos de las proteínas y regula la señalización celular de la apoptosis.

GsH: glutación reducido, forma del glutacion necesaria para que el glutacion realice su acción como principal antioxidante intracelular.

Hemoglobina: compuesto químico constituido por un núcleo de hierro transportado por la sangre dentro de los glóbulos rojos, permite la llegada del oxígeno a los tejidos del organismo.

HbA1c o A1c: hemoglobina glucosilada, es un compuesto químico constituido por un núcleo de hierro transportado por la sangre dentro de los glóbulos rojos, y permite la llegada del oxígeno a los tejidos del organismo. La hemoglobina glucosilada se analiza para determinar el nivel medio de glucosa en sangre durante los últimos tres meses.

Hiperglucemia: se refiere a niveles de azúcar altos en la sangre. El alto nivel de glucemia aparece cuando el organismo no cuenta con la suficiente cantidad de insulina o cuando la cantidad de insulina es muy escasa. La hiperglucemia también se presenta cuando el organismo no puede utilizar la insulina adecuadamente.

Hiperosmolaridad: Aumento anormal de la concentración osmolar en la sangre o en otros líquidos corporales, con frecuencia es secundaria a una alteración del metabolismo hidroelectrolítico, hiperglucemia severa y utilización de agentes osmóticos.

Hipoglucemia: se presenta cuando el nivel de azúcar en sangre disminuye por debajo de lo necesario para proporcionar suficiente energía para las actividades de su cuerpo, es decir niveles inferiores a 70 mg/dL.

HLA: Antígeno Leucocitario Humano.

IAP: inhibidor de apoptosis.

Insulina: Hormona producida en el páncreas. Si los niveles de glucosa en sangre aumentan, la insulina activa a las células para que absorban glucosa del torrente sanguíneo y la conviertan en energía y al hígado para que absorba la glucosa del torrente sanguíneo y la almacene en forma de glucógeno.

Locus: Posición que ocupa un gen en el genoma.

m/s: metro sobre segundo.

mA: mili Amperes.

MAPK: mitogen-activated protein kinasa, activa diferentes vías metabólicas, activan genes provocando respuesta masiva.

MEKK: cinasa de MeK.

Mielina: un complejo de proteínas y lípidos que envuelve al axón

MKK4= también llamado MeK4, cuando se activa por MaPKKKs, se fosforila y activa a su vez JnKs que regulan desarrollo neuronal, apoptosis, inflamación y respuestas celulares al stress.

ms: milisegundos.

NF-κB: Factor Nuclear Kappa B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), factor de transcripción.

NGF: nerve Growth Factor.

P: fosfato.

Nódulos de Ranvier: constricciones periódicas de 1 μm situadas a intervalos aproximados de 1 mm en función de la longitud y el grosor de la fibra.

Oxidación: Es la reacción química a partir de la cual un átomo, ión o molécula cede electrones. El estado de oxidación de un elemento que forma parte de un compuesto, se considera como la carga aparente con la que dicho elemento está funcionando en ese compuesto.

p75: receptor de neurotrofina.

PAMC: Potencial de Acción Muscular Compuesto.

Parestesias: del griego *para*, peor y *aisthesis*, sensibilidad, constituyen una perturbación de la sensibilidad subjetiva, caracterizada por la percepción sin estímulo, de hormigueos, pinchazos, sensación de frío o calor, adormecimiento y vibraciones. Pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, pero lo hacen, de preferencia, en las extremidades y especialmente en las partes distales como manos, pies y dedos.

PKC: activador de la proteína-cinasa.

Polidipsia: Sensación de sed aumentada patológicamente. Ocurre en las diabetes mellitus e insípida, pero también puede ser de origen psicógeno

Polifagia: Ingestión excesiva de alimentos

Poliuria: Aumento del volumen de la orina en una cuantía superior a 2 ml/min (más de 2 litros en 24 horas).

Producto Amadori: Proteínas glicadas, productos estables.

Productos de Glucosilación Avanzada: constituyen un grupo complejo y heterogéneo de compuestos formados por azúcares reductores unidos a residuos de proteínas, aminoácidos libres. Producen una alteración funcional irreversible de la proteína, reduciendo la actividad, las funciones, las propiedades estructurales y las infracciones proteína-proteína. Pueden causar oxidación secundaria de las proteínas.

Proteína: son moléculas compuestas de varios aminoácidos puestos en una cadena lineal. Contienen carbono, oxígeno, nitrógeno e hidrógeno.

Radicales libres: son pequeñas moléculas ubiquitarias y difusibles que se producen por diferentes mecanismos entre los que se encuentran la cadena respiratoria mitocondrial, la cadena

de transporte de electrones a nivel microsomal y en los cloroplastos, y las reacciones de oxidación, por lo que producen daño celular oxidativo al interactuar con las principales biomoléculas del organismo.

Reflejos: son respuestas involuntarias a estímulos y nos proporciona información de la integridad del sistema nervioso.

Retinopatía diabética: presencia de alteraciones microvasculares típicas, en la retina de una persona con diabetes (microaneurismas, hemorragias, exudados duros, manchas algodonosas, alteraciones microvasculares, arrosariamiento venoso, neovasos y tejido fibroso), que aparecen como complicación crónica de la enfermedad.

sdH: Sorbitol deshidrogenasa, enzima catalizador en una reacción oxidativa que convierte el sorbitol en fructosa, posteriormente la fructosa generará un producto de glucosilación avanzada.

Shc: proteínas intermediarias entre la señal del receptor trk-a y la vía de transducción ras/Pi3 kinasa/akt.

SNAP: Potencial de Acción del Nervio Sensorial.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNP: Sistema Nervioso Periférico.

Sorbitol: La vía del polioliol o sorbitol es una cascada de reacciones químicas en la cual se obtiene fructosa a partir de la glucosa, pasando por el sorbitol con la ayuda de la enzima aldosa reductasa.

TGF-β1: transforming-growth factor beta 1.

Trk-A: receptor de alta afinidad del nGF.

VCM: velocidad de conducción motora.

μV: microvoltios, es la unidad de diferencia de potencial y de fuerza electromotriz que equivale a una millonésima (10^{-6}) de voltio.

NADP: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

ANTECEDENTES

Epidemiología de la diabetes tipo 1

La diabetes es un importante problema de Salud Pública y una de las cuatro enfermedades no transmisibles seleccionadas por los dirigentes mundiales para intervenir con carácter prioritario.¹ A nivel mundial, cada año 3.2 millones de muertes son atribuidas a la diabetes. Tres cuartas partes de las muertes en las personas menores de 35 años de edad con diabetes son debidas a esta condición.⁶ Anualmente el porcentaje de incremento de Diabetes tipo 1 es del 3% en jóvenes, siendo la infancia la etapa donde se realiza el diagnóstico en un 84%; lo que conlleva a una reducción en la expectativa de vida siendo esta de 13 años.⁷ Se calcula que más de 96 000 niños y adolescentes menores de 15 años son diagnosticados con diabetes tipo 1 anualmente y se estima que esta cifra supera los 132 600 cuando el grupo de edad se amplía hasta los 20 años. En total, se calcula que 1 106 200 niños y adolescentes menores de 20 años padecen diabetes tipo 1 en todo el mundo.²

Se estima que la incidencia a nivel mundial de diabetes tipo 1 en niños y adolescentes está aumentando en muchos países, en particular en menores de 15 años se calcula que el aumento anual general es alrededor del 3%, con diferencias geográfica encontrando que oscila de 2 a 25/100 000 por año. En México la incidencia de diabetes tipo 1 en niños de 5 a 10/100 000 por año.²

Etiología de la diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 es debida a una deficiencia de insulina secundario a la destrucción autoinmune de células beta (β). (Diabetes Care 2018) La hiperglucemia es el resultado de la destrucción de las células β a través de una respuesta autoinmune contra ellas. Al disminuir la masa de células β encargadas de la producción de insulina, conlleva la presencia de hiperglucemia debida a un déficit en la producción de insulina y por consiguiente la aparición de las manifestaciones clínicas. Dentro de la respuesta inmune se ha identificado el papel tanto de la respuesta celular como la humoral. Se han identificado auto-anticuerpos como el GAD (Ácido Glutámico Descarboxilasa), tirosina fosfatasa (IA-2) y el transportador de Zinc como parte de la respuesta humoral.³

La Diabetes tipo 1 es poligenica, la variación genética en un locus principal del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) confieren entre un 50 y 60% de riesgo genético al afectar la unión

de la proteína HLA a los péptidos antigénicos y la presentación del antígeno a las células T. Los factores ambientales al interactuar con los factores genéticos desencadenan la respuesta inmune y con ello la presentación de Diabetes tipo 1. Dentro de los factores ambientales relacionados con la Diabetes tipo 1 se ha asociado a la infección por enterovirus, la alteración de la microbiota intestinal, la exposición a alérgenos como influencia en la autoinmunidad de las células tipo B.³

Cuadro clínico de la diabetes tipo 1

Los signos y síntomas clásicos incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, fatiga y polifagia, si no recibe tratamiento puede conducir a una cetoacidosis diabética, una complicación aguda de la diabetes tipo 1.^{4,5}

Diagnóstico de la diabetes tipo 1

Los criterios más recomendados para el diagnóstico de diabetes son: 1) Glucosa plasmática en ayuno, repetida en días distintos para confirmar el diagnóstico de diabetes. 2) Glucosa plasmática posterior a una carga oral de glucosa y recientemente se utiliza más la hemoglobina glucosilada (HbA1c) que no esta tan sujeta a variaciones momentáneas.

Para hacer el diagnóstico de diabetes se sugiere uno de los siguientes criterios:

1. Concentración de glucosa plasmática en ayuno (después de 8 o más horas de ayuno) ≥ 126 mg/dl.
2. Concentración plasmática de glucosa ≥ 200 mg/dl, 2 horas después de la ingesta de 1.75g/kg de peso (máximo 75g) de una carga oral de glucosa por la mañana después del ayuno nocturno de al menos 8 horas.
3. Síntomas de hiperglucemia (polidipsia, poliuria, polifagia) y una concentración plasmática aleatoria ≥ 200 mg/dl.
4. Niveles de hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$.⁵

Metas del tratamiento

Los individuos con Diabetes tipo 1 requieren la administración exógena de insulina para mantener niveles normales de glucosa, es decir evitar tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia.³ El tratamiento de elección es la insulina, generalmente se inicia la dosis con base en el peso del paciente en un rango de 0.4 a 1 Unidad/kg/día dosis total de insulina; la Asociación

Americana de Diabetes (ADA) sugiere un inicio de 0.5U/kg/día. La terapia con insulina en forma intensiva con múltiples aplicaciones mejora la glucemia y ofrece mejores resultados a largo plazo utilizando insulina de acción corta e intermedia, sin embargo, se asoció a mayor frecuencia de hipoglucemia. La asociación de insulina de acción rápida e insulina de acción larga produce menor hipoglucemia, menor ganancia ponderal y menores niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 1. Así mismo, se utilizan bombas de infusión continua subcutáneas en lugar de las múltiples inyecciones al día para el control de la glucosa sanguínea y reducen la hipoglucemia en niños y adolescentes.⁶

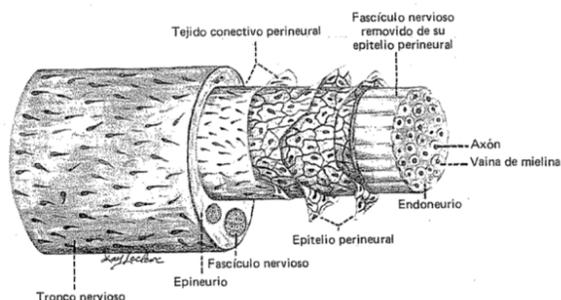
Los beneficios del monitoreo continuo de la glucemia en niños y adolescentes con Diabetes tipo 1 se correlacionan con la adherencia al tratamiento. En población pediátrica se acepta como meta terapéutica los niveles de hemoglobina glucosilada < 7.5% (58 mmol/mol), que son ligeramente mayores a los valores meta del adulto < 7%(53 mmol/mol).⁶

Nervios Periféricos

El término Nervio Periférico se aplica a todos los troncos y ramos nerviosos que se sitúan fuera del Sistema Nervioso Central (SNC). Son la vía principal a través de la cual el encéfalo y la medula espinal se comunican con el resto del cuerpo. Un nervio periférico consta de numerosas fibras nerviosas que pueden ser aferentes o eferentes con respecto al SNC. En los nervios periféricos, las fibras nerviosas están dispuestas en haces y rodeadas por cubiertas de tejido conectivo (ver

Ilustración 1). Entre las fibras individuales se encuentra un tejido conectivo conocido como endoneuro. Los haces de fibras están rodeados por perineuro y todo el nervio está envuelto por una cubierta dura denominada epineuro, esta configuración proporciona resistencia y soporte al nervio.⁷

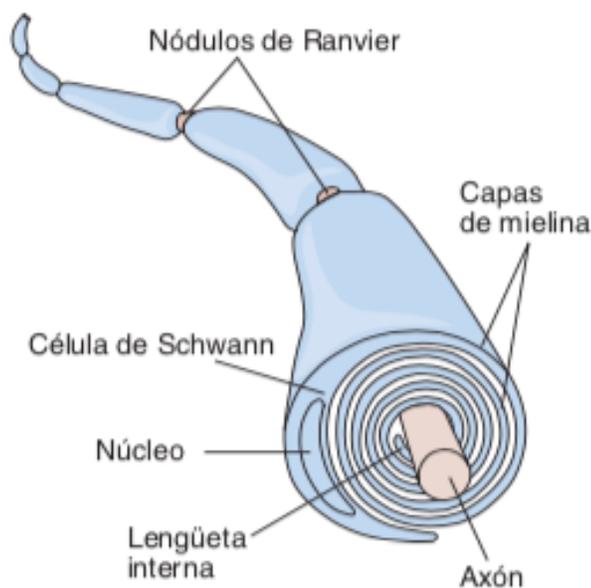
Ilustración 1. Esquemas de las vainas de tejido conectivo que rodean a un nervio periférico.



Algunas fibras nerviosas periféricas están mielinizadas y otras son amielínicas. Los axones de muchas neuronas están mielinizados, es decir que adquieren vainas de mielina, un complejo de proteínas y lípidos que envuelve al axón. La mielina es formada por las células de Schwann que envuelven al axón (ver Ilustración 2). Existen espacios a lo largo del axón donde no existe mielina, estos espacios se les llama nodos de Ranvier (constricciones periódicas de 1 μm situadas a intervalos aproximados de 1 mm en función de la longitud y el grosor de la fibra). La vaina de mielina aísla eléctricamente a las áreas internodulares del axón. Sin embargo, en todos los nódulos hay partes del citoplasma de las células de Schwann adjuntas que tienen bordes irregulares, existe un pequeño espacio entre las dos células a través del cual el axolema de cada nódulo entra en contacto con el líquido extracelular. Los canales de sodio dependientes de voltaje del axolema sólo se encuentran en los nodos, de tal modo que los impulsos nerviosos saltan eléctricamente de nodo a nodo, este tipo de transmisión rápida de los impulsos nerviosos a lo largo de una neurona mielínica se denominan conducción saltatoria, por lo que la conducción es mucho más rápida en los axones mielínicos que en los amielínicos. Las fibras mielínicas de conducción más rápida de un nervio son las de mayor diámetro e internodos más largos.^{7,8}

Ilustración 2. Célula de Schwann.

B Célula de Schwann



No todas las neuronas están mielinizadas; algunas son amielínicas, o sea que tan solo están rodeadas por células de Schwann sin la envoltura de la membrana de esta célula que produce mielina alrededor del axón, por consiguiente, al ser amielínico, no posee nódulos de Ranvier. Siendo el impulso nervioso un potencial de acción autopropagado a lo largo del axolema, sin la aceleración que proporciona la conducción saltatoria de nódulo a nódulo; por esta razón, los axones amielínicos conducen lentamente los impulsos nerviosos.^{8,9}

Las neuronas motoras primarias ubicadas en el asta anterior de la médula espinal, salen ventralmente como las raíces motoras. La neurona sensorial primaria, también conocida como ganglio de la raíz dorsal, se encuentra fuera de la médula espinal, cerca del agujero intervertebral. Las proyecciones periféricas se convierten en las fibras sensoriales de los nervios periféricos. Las raíces motoras y sensitivas en cada nivel espinal se unen distalmente a ganglio de la raíz dorsal para convertirse en un nervio espinal mixto. Hay 31 pares de nervios espinales (8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros, 1 coccígeo). Cada nervio espinal se divide en una rama dorsal y ventral. A diferencia de las raíces nerviosas dorsal y ventral, las ramas dorsal y ventral contienen fibras motoras y sensoriales. La rama dorsal corre hacia atrás para suministrar la inervación sensorial a la piel sobre la columna vertebral y la inervación muscular a los músculos paraespinales en ese segmento. La rama ventral difiere, dependiendo del segmento dentro del cuerpo.

En la región cervico-torácica (C5-T1), los ramos ventrales se unen para formar el plexo braquial. En las regiones lumbo-sacras, las ramas ventrales se mezclan para formar el plexo lumbosacro. Dentro de cada plexo, las fibras motoras y sensitivas de diferentes raíces nerviosas se entremezclan para formar nervios periféricos individuales. Cada nervio periférico generalmente suministra inervación muscular a varios músculos y sensación cutánea a un área específica de la piel, así como también inervación sensorial a estructuras profundas subyacentes. Debido a esta disposición, las fibras motoras de la misma raíz nerviosa inervan los músculos inervados por diferentes nervios periféricos, y las fibras sensoriales de la misma raíz nerviosa suministran la sensación cutánea en la distribución de diferentes nervios periféricos.⁷

Nervios Sensitivos, Nervios Motores y Nervios Mixtos

Los nervios se pueden clasificar de acuerdo al tipo de información que llevan, estos pueden ser sensitivos, motores o mixtos.

Un nervio mixto se compone de fibras motoras y fibras sensitivas, ejemplos de ello son el Nervio mediano y el nervio cubital. El nervio mediano se compone de fibras motoras de C7-T1 y fibras sensitivas de C6 a C7. Un nervio motor es aquel que únicamente lleva fibras motoras del centro a la periferia, ejemplos de Nervios Periféricos Motores son: el nervio mediano, nervio cubital, nervio peroneo y nervio tibial posterior. Un nervio sensitivo solo lleva fibras sensitivas Ejemplos de Nervios Periféricos Sensitivos son el Nervio mediano, nervio cubital, nervio sural.¹⁰

Complicaciones de la diabetes tipo 1

Las complicaciones microvasculares de la diabetes son la enfermedad renal, la retinopatía diabética y la neuropatía.⁶

Se considera que la nefropatía diabética aparece tras 10 a 14 años tras el diagnóstico de la diabetes. La retinopatía como la albuminuria ocurre con mayor frecuencia tras el inicio de la pubertad y 5 a 10 años de evolución de la diabetes, mientras que la neuropatía diabética raramente ocurre en los prepúberes o tras 1 a 2 años del diagnóstico de la diabetes.⁶

La nefropatía diabética se define como la excreción urinaria de albúmina >300mg/día en pacientes con o sin elevación de creatinina sérica.

Por su parte la retinopatía diabética es la causa más común de alteración de la vía visual en pacientes con diabetes tipo 1. La retinopatía pre-proliferativa se ha identificado a los 3.5 años después del diagnóstico de diabetes en pacientes pospúberes o 2 meses posterior del inicio de la pubertad.¹¹

Neuropatía Diabética

Las neuropatías afectan a más del 66% de los individuos con diabetes tipo 1, son un grupo heterogéneo de trastornos con diversas manifestaciones clínicas,⁶ con una prevalencia reportada en la literatura que oscila entre el 2 y el 62%.¹² La presentación más común de neuropatía diabética es la Neuropatía diabética periférica, afectando a un tercio de los pacientes diagnosticados con diabetes, esta neuropatía diabética es una neuropatía sensitivo-motora distal, simétrica, la cual representa una importante morbilidad debido al dolor neuropático y al desarrollo de úlceras en los pies.^{13,14}

Los factores de riesgo para el desarrollo de la Neuropatía Diabética que se han identificado son: la edad del paciente, el tiempo de evolución de la diabetes, la presencia de tabaquismo y el pobre control glucémico.¹⁶ Así mismo, el tiempo de exposición de hiperglucemia representada por la

HbA1c es un importante factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones en pacientes con diabetes tipo 1.¹⁵

Neuropatía Diabética Clínica

Los primeros signos clínicos de neuropatía diabética incluyen pérdida del reflejo aquileo y disminución del sentido de vibración o sensibilidad al tacto ligero en su gran mayoría en el primer orjeo.¹⁶ Los síntomas más tempranos (dolor y disestesias) son resultado de la afección de las fibras pequeñas, mientras que el involucro de las fibras largas causa parestesias y pérdida de la sensibilidad protectora ante agentes nocivos, lo cual es indicativo de polineuropatía sensitivo-motora distal y esto a su vez es un factor de riesgo para la presencia de úlceras en el pie diabético.¹ El diagnóstico de neuropatía diabética es por exclusión, además, se debe tener en cuenta que en un paciente con diabetes, se pueden presentar neuropatías no diabéticas, donde el diagnóstico y tratamiento oportuno de estas neuropatías es de vital importancia.⁶

Neuropatía Diabética Subclínica

Se considera que la neuropatía diabética subclínica en pacientes con diabetes tipo 1 en más del 50% es asintomática,² en niños y adolescentes se ha descrito una frecuencia de 57.5% diagnosticada a través de estudios de velocidades de neuroconducción para fibras de mayor diámetro.^{17,18}

La importancia de la detección temprana de la neuropatía diabética subclínica radica en que su conocimiento es indispensable para implementar medidas de prevención ya que de no hacerse se pueden presentar lesiones como el pie diabético. Un pobre control metabólico en la diabetes tipo 1 es un factor predictivo para el desarrollo de neuropatía diabética.⁶

Neuropatías Periféricas

Las neuropatías periféricas son un grupo diverso de trastornos que afectan los nervios periféricos. Se pueden clasificar de acuerdo al patrón de distribución, al tipo de fibra afectada, por inicio y evolución clínica, por la etiología y por el tipo de lesión nerviosa tal como se muestra en la Tabla 1.¹⁹

Tabla 1. Clasificación de las neuropatías	
Patrón de distribución:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mononeuropatía 2. Polineuropatía 3. Polirradiculoneuropatías
Fibras afectadas	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sensitivas 2. Motoras
Tipo de lesión nerviosa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desmielinizante 2. Axonal
Etiología	<ol style="list-style-type: none"> 1. Genética 2. Traumática 3. Metabólicas 4. Isquémicas 5. Tóxicas
Comienzo y evolución:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agudas 2. Subagudas 3. Crónicas

De acuerdo al patrón de distribución se considera mononeuropatía a la afección a un solo tronco nervioso; mononeuropatía múltiple a la afección de modo consecutivo a varios nervios; polineuropatía a la afección a los troncos nerviosos de modo difuso y simétrico y radiculopatía: afección de múltiples raíces nerviosas.¹⁹

Las neuropatías de acuerdo con la fibra afectada se clasifican en sensitivas y motoras. Las neuropatías sensitivas se subdividen en aquellas que afectan fibras pequeñas, fibras grandes y mixtas.²² Las neuropatías que afectan a las fibras pequeñas (fibras pequeñas mielinizadas A δ , fibras tipo C no mielinizadas encargadas de transmitir señales térmicas y nociceptivas) clínicamente se presentan con dolor y parestesias. Las neuropatías de fibras grandes (fibras A β , encargadas de la transmisión de la vibración, sensación táctil y propiocepción) clínicamente se manifiestan como ataxia sensitiva y pérdida de la sensibilidad.²⁰

Las neuropatías de fibras motoras que involucran fibras grandes se manifiestan como atrofia, muscular, debilidad, ausencia de reflejos osteotendinosos.¹⁹

De acuerdo al tipo de patrón de daño nervioso, las neuropatías se clasifican en desmielinizantes y axonales. Las neuropatías periféricas desmielinizantes son aquella donde se afectan la mielina

o las células de Schwann, deterioran la conducción nerviosa al permitir la fuga de corriente a través de los axones expuestos donde existe una escasez de canales iónicos, impidiendo la propagación del potencial de acción. En las neuropatías periféricas axonales la pérdida axonal por la interrupción física del nervio o como resultado de condiciones tóxicas, metabólicas o genéticas que pueden dañar la maquinaria metabólica del axón. La alteración del transporte axonal que conduce a la muerte o degeneración centripeta de los axones más largos.¹⁹

Fisiopatología de la Neuropatía Diabética

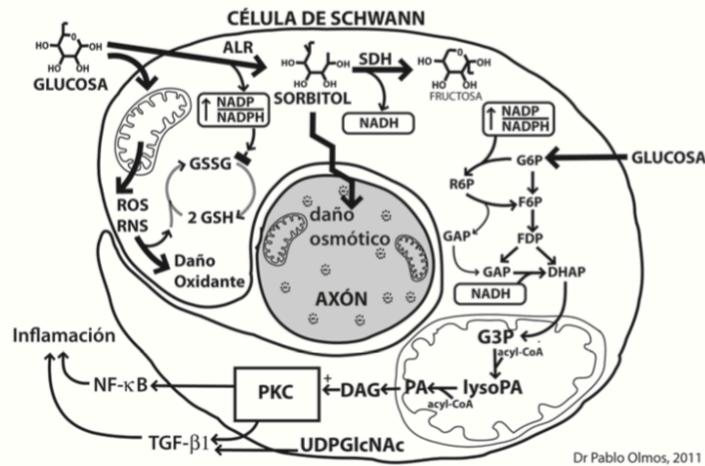
La fisiopatología de la neuropatía periférica no está bien entendida. La hiperglucemia crónica es la llave del inicio del daño neurovascular. La exposición crónica acumulativa de glucosa es el mayor factor de riesgo para el desarrollo y progresión de complicaciones microvasculares, siendo este un factor prevenible.^{14,16}

Se han identificado como factores responsables fisiopatológicos de la neuropatía diabética a los factores metabólicos, factores de crecimiento neuronal y a los factores inflamatorio-inmunológicos como responsables la presencia de microangiopatía (daño de capilares y arteriolas), edema Axonal, deterioro del transporte axonal y destrucción de la vaina de mielina.²¹

Factores metabólicos

Los aspectos metabólicos incluyen el daño oxidativo, el daño osmótico y a la inflamación. En la hiperglucemia, la glucosa entra al axón y a la célula de Schwann; bajo la acción de la enzima *aldosa-reductasa* se transforma en sorbitol, produciendo hiperosmolaridad y edema. Además, aumenta el NADP, paralizando la regeneración del glutatión, impidiendo la neutralización de los radicales oxidantes (ROS) y nitrosilantes (NOS), produciendo daño por oxidación. Por otro lado, la mayor oferta de NADH desvía el metabolismo glucídico hacia diacilglicerol (DAG), activador de la proteína cinasa C (PKC por sus siglas en inglés), la que a su vez induce la producción de los mediadores TGF- β 1 (*transforming-growth factor* beta-uno) y NF- κ β (*Nuclear Factor* Kappa beta), estimulantes ambos de la inflamación y la fibrosis (ver Ilustración 3)²¹

Ilustración 3. Esquema de daño oxidativo, osmótico e inflamación en la célula de Schwann.



Glucosilación

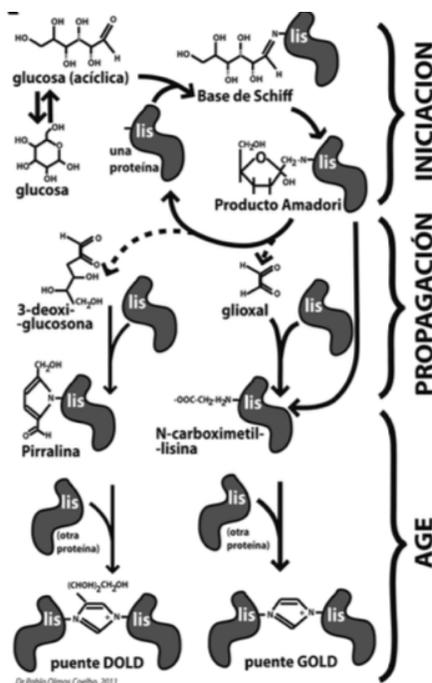
La glucosilación también conocida como “reacción de Maillard”, consiste en una reacción de grupos aminos primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares reductores. En condiciones anormales (hiperglucemia), la glucosa puede reaccionar no enzimáticamente con proteínas; en el paciente diabetico se acumulan proteínas irreversiblemente glucosiladas denominadas “Productos de Glucosilación Avanzada” (AGE por sus siglas en inglés) responsables del daño al nervio. Este fenómeno se intensifica en personas con diabetes descontrolada, acumulándose estos productos de glucosilación avanzada en proteínas de larga vida, como en el cristalino del ojo, en el colágeno de las membranas basales, y en el componente proteico de la mielina en el sistema nervioso periférico.²¹

La glucosilación de proteínas se puede dividir en 3 fases: 1) iniciación, 2) propagación y 3) formación de productos de glucosilación avanzada (ver

Ilustración 4). En la fase de iniciación, la glucosa reacciona con los residuos epsilon-ámino ($-NH_3^+$) del aminoácido lisina, formando una Base de Schiff, que se transforma en un “Producto Amadori”, un ejemplo de producto Amadori es la hemoglobina glucosilada. El producto Amadori tiene dos destinos posibles, si la glicemia se normaliza, entonces este se desglucosila, desprendiendo una molécula de proteína sin daño alguno, sin embargo, la glucosa desprendida del producto Amadori no vuelve a ser glucosa, sino que se transforma en radicales libres los cuales provocan oxidación.

Por otro lado, si la hiperglicemia persiste, el producto Amadori sufrirá nuevas oxidaciones. La fase de propagación parte con la formación de los dicarbonilos glioxal y 3-deoxiglucosona, productos de la desglucosilación de parte del producto Amadori, potentes agentes oxidantes, capaces de catalizar nuevas reacciones tendientes a formar productos de glucosilación que, como están unidos a una sola proteína, no forman puente entre dos de ellas (pirralina y N-carboximetil-lisina).²¹

Ilustración 4. Fases de la glucosilación de las proteínas.



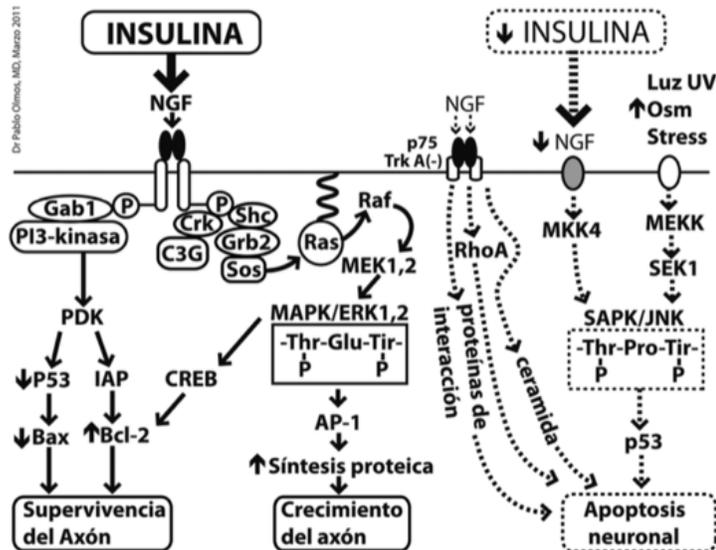
La fase de formación de “Productos de Glucosilación Avanzada” (AGE) comienza con la unión de la pirralina y de la N-carboximetil-lisina con una segunda proteína, formando “AGEs no fluorescentes pero que forman puente”, llamados “puente DOLD” y “puente GOLD”, con lo que se alteran irreversiblemente las estructuras terciaria y cuaternaria de las proteínas.

En los nervios periféricos, la glucosilación del componente proteico de la mielina hace a esta apetecible para ser fagocitada por macrófagos que tienen receptores de AGE (RAGE), contribuyendo así, junto con la glucosilación de la tubulina, lo que altera el transporte axonal. Esto es la génesis de la neuropatía diabética.²¹

Factores de crecimiento neuronal

La insulina influye en el axón a través de “factores de crecimiento neuronal” (NGF), que interactúan con dos tipos de receptores en la neurona, Trk-A y P75-NTR, para la regulación del crecimiento, desarrollo y reparación del sistema nervioso periférico (ver Ilustración 5). La unión del NGF con el receptor Trk-A produce la trans-fosforilación de este, lo que resulta en el reclutamiento de una serie de proteínas a sitios de unión del receptor, con lo que se activan las MPP-Kinasas a través del sistema Raf. Las vías que incluyen MEK 1 y 2 y ERK 1 y 2 estimulan el crecimiento neuronal. Por su parte, las vías que usan RSK vía ERK, y Akt vía PI3-Kinasa estimulan la supervivencia neuronal, a través de la subsecuente activación de Bcl-2 e inhibición de p53. Todos estos mediadores son estimulados a través de la acción de la insulina sobre los factores de crecimiento neuronal. Por otro lado, la apoptosis neuronal es estimulada también vía MKK4-Bax por la disminución de los NGF a consecuencia de la disminución de la acción de la insulina.²¹

Ilustración 5. Factores de crecimiento neuronal estimulados por la insulina a la izquierda de la imagen. A la derecha se muestra como la disminución de la insulina conduce a la apoptosis neuronal.



Los factores de crecimiento neuronal se encuentran disminuidos en modelos animales de diabetes mellitus, estos son el NGF (factor de crecimiento del Nervio), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrophin 3 y neurotrophin 5/5.

Factores inflamatorio-inmunológicos

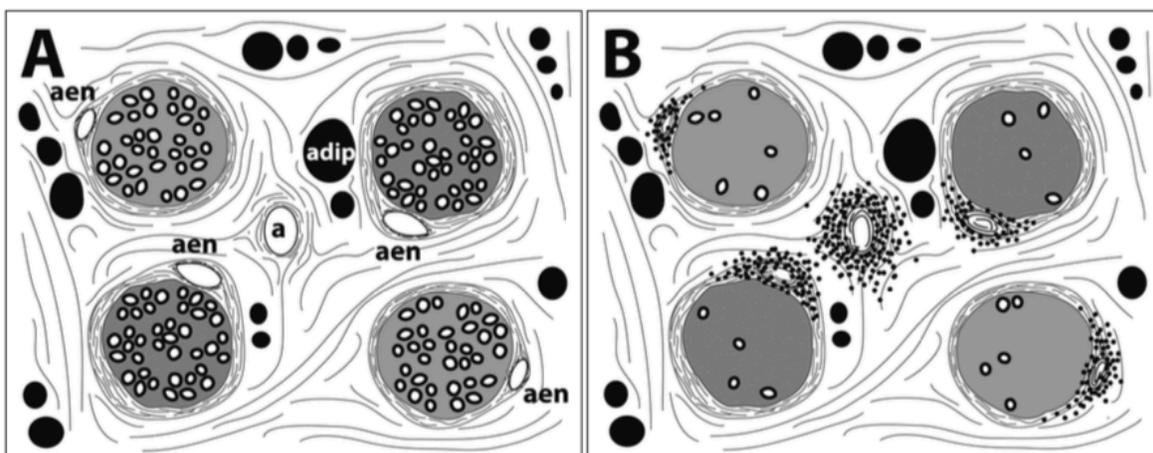
La pérdida axonal y la infiltración leucocitaria que ocurre en la neuropatía diabética el metabolismo intraneuronal de la glucosa se desviaría principalmente hacia la producción de citosinas proinflamatorias y fibrogénicas, como el NF-kB (Nuclear Factor Kappa de las células B activadas) y el TGF β (Transforming Growth Factor-beta)

En la figura 6, la imagen A, se muestra la histología normal de un nervio periférico con fibras mielinizadas, se observan 4 fascículos conteniendo axones mielinizados, en el borde de cada fascículo hay una arteriola del endoneuro (aen), en el tejido conectivo entre los fascículos se observa una arteriola (a) y células adiposas (adip). En la

Ilustración 6, la imagen B se observa una pérdida axonal además de la infiltración inflamatoria de las arteriolas del endoneuro con abundantes leucocitos.²¹

Esta fisiopatología descrita, clínicamente se expresa en radículo-plexopatía lumbosacra, sin embargo, no se limita a esta, sino que también explica a la radículo-plexopatía cervical, a la radiculopatía torácica, y a las neuropatías craneales.

Ilustración 6. A la derecha (A) muestra la histología normal de un nervio periférico. A la izquierda (B) muestra pérdida axonal e infiltración inflamatoria.



Diagnóstico de Neuropatía Diabética

La neuropatía diabética generalmente es evaluada en la práctica clínica al combinar una evaluación subjetiva y otra objetiva. La Academia Americana de Neurología concluyó que el conjunto de signos y síntomas y los resultados de los estudios electrofisiológicos proveen el más acertado diagnóstico para la polineuropatía distal simétrica. Sin embargo, al inicio de la neuropatía las mediciones clínicas están dissociadas de las anomalías de los estudios de

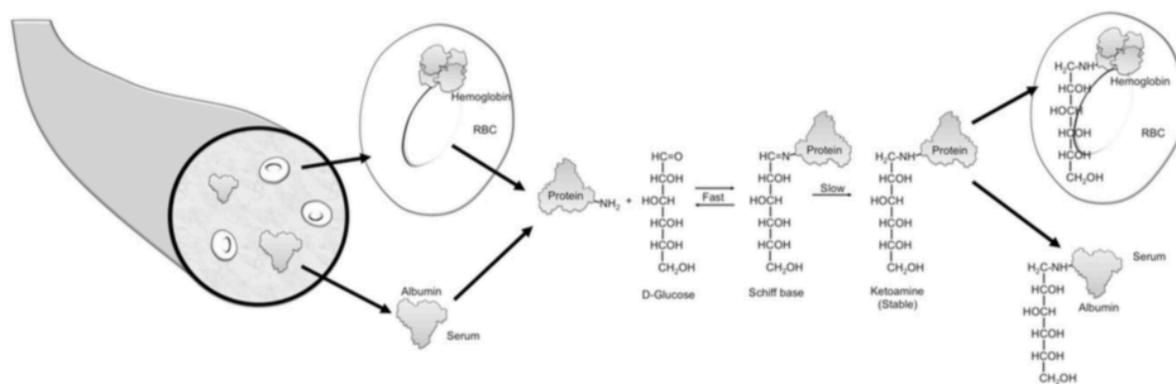
conducción nerviosa lo cuales son considerados como estándar de oro del daño nervioso y considerarse el mejor indicador subclínico de neuropatía.⁶

La ADA define clínicamente la neuropatía diabética como al menos 2 síntomas sensitivos positivos.

Hemoglobina Glucosilada

La hemoglobina es un compuesto químico constituido por un núcleo de hierro transportado por la sangre dentro de los glóbulos rojos, permite la llegada del oxígeno a los tejidos del organismo. Los oligosacáridos en la sangre se unen proteínas formando glucoproteínas. La hemoglobina glucosilada se forma mediante la condensación de glucosa con un residuo seleccionado de aminoácidos, comúnmente lisina, en la hemoglobina para formar una pre-HbA1c (Schiff base) inestable, ésta última puede disociarse o puede someterse a una reorganización para formar una cetoamina estable y dar como resultado la hemoglobina glucosilada²², ver Ilustración 7.

Ilustración 7. Hemoglobina glucosilada dentro del torrente sanguíneo.



Los glóbulos rojos viven aproximadamente 120 días y durante todo ese tiempo la hemoglobina sufre glucosilación, el aumento sostenido de la glucemia hace que la glucosilación sea más intensa y mayor el porcentaje de hemoglobina glucosilada con respecto a la hemoglobina normal.²³

El grado de glucosilación de hemoglobina está influenciado por la concentración de glucosa en la sangre. la HbA1c refleja la concentración promedio de glucosa durante las 8-12 semanas previas debido que como ya se mencionó anteriormente la vida útil de los eritrocitos es de 120 días.²²

Con base en lo anterior, la hemoglobina glucosilada es un examen que determina la cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre, y ofrece un dato importante de control en los últimos 3 meses; lo que resulta preferible en lugar de la medición de la glucosa en sangre, que revela la concentración de glucosa en el momento en que se toma la muestra de sangre y que se ve alterada agudamente por múltiples factores, como hormonas, enfermedades, ingestión de alimentos y ejercicio.

En general, cuanto más alto sea el nivel de HbA1c, mayor será el riesgo para el paciente de desarrollar complicaciones oculares, renales, vasculares y de los nervios periféricos.²³

Estudios de Neuroconducción

Los nervios periféricos se pueden estimular fácilmente y provocar el potencial de acción con un impulso eléctrico aplicado sobre la piel. Se han descrito técnicas para estudiar la mayoría de los nervios periféricos, en las extremidades superiores, los nervios mediano, cubital y radial son los más fáciles de estudiar; en las extremidades inferiores, los nervios peroneo, tibial y sural son los más fácilmente estudiados. Se pueden realizar estudios motores, sensoriales o de nervios mixtos estimulando el nervio y colocando los electrodos de registro sobre un músculo distal, un nervio sensorial cutáneo o todo el nervio mixto, respectivamente.²⁴

Neuroconducción Motora

Permite estudiar las características de las fibras motoras excitadas. La respuesta motora al estímulo nervioso se detecta con electrodos cutáneos colocados sobre la superficie del músculo. Del Potencial de acción muscular compuesto (PAMC) estudiamos los siguientes parámetros: Latencia distal, latencia proximal, amplitud y velocidad de neuroconducción, ver Ilustración 8.

²⁶

1. **Latencia:** es el tiempo que transcurre desde que se aplica el estímulo hasta el comienzo del potencial evocado motor, se expresa en milisegundos (ms).
2. **Amplitud:** es la altura del potencial, se mide desde a línea de base al pico negativo (hacia arriba), también se puede medir de pico a pico, es decir, del pico negativo al pico positivo. Indica la cantidad de fibras musculares despolarizadas y por lo tanto, la cantidad de fibras nerviosas excitadas, se mide en milivoltios (mV).

3. **Duración:** es el tiempo desde el comienzo hasta el final del potencial, se mide en ms.
4. **Latencia distal:** cuando el estímulo se ha realizado en un punto distal del nervio.
5. **Latencia proximal:** Si efectuamos otro estímulo en el mismo nervio, en un punto más proximal²⁵
6. La **velocidad de conducción motora (VCM)** es una medida de que tan rápido el axón motor del nervio estudiado conduce, se calcula dividiendo la distancia recorrida en el tiempo de conducción del nervio, se mide en m/s. Se resta la latencia motora distal de la latencia motora proximal y se divide entre la distancia que existe entre estos dos puntos. La VCM se encuentra entre 40 y 65m/s, los valores varían de acuerdo con el nervio estudiado.²⁴

Ilustración 8. Potencial de acción de un nervio motor, a la izquierda se observa el PAMC en el cual se puede apreciar la amplitud y la latencia para nervios motores. A la derecha se observa la técnica de estimulación del nervio mediano.

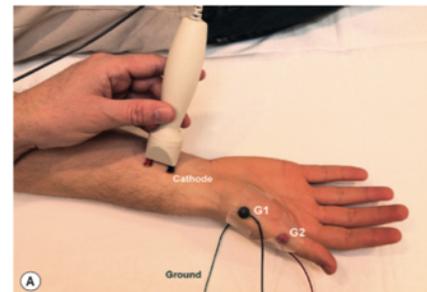
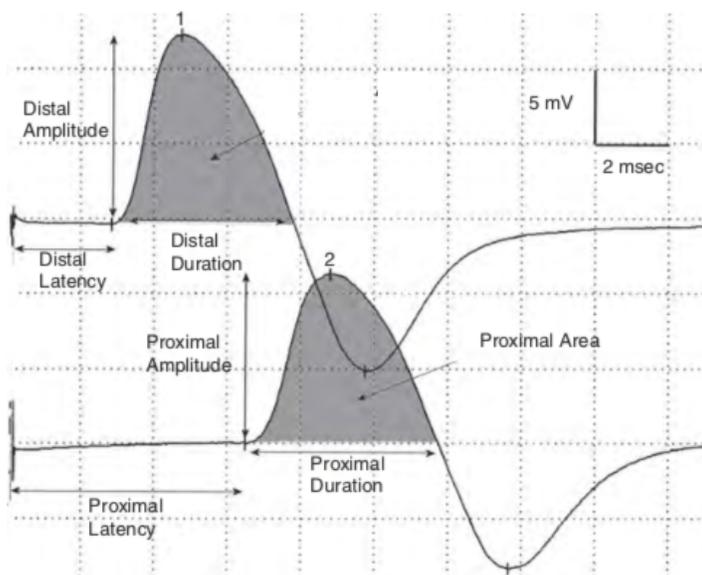


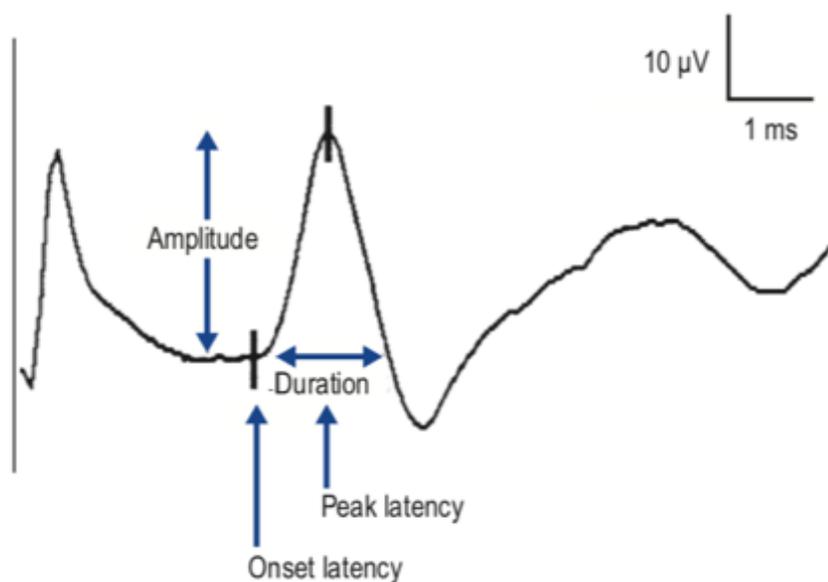
FIGURE 10-1 Median motor study. A: Distal stimulation site over

Neuroconducción Sensitiva

Nos informa de las características de las fibras sensitivas. Los parámetros estudiados del potencial sensitivo son: latencia al pico, amplitud, duración y velocidad de neuroconducción, ver Ilustración 9.²⁵

1. **Latencia al pico:** Representa el tiempo de conducción desde que se aplica el estímulo hasta el pico negativo del potencial, esta debe ser <3.5 ms y la amplitud debe ser >15 mV.
2. **Duración:** La duración del Potencial de acción sensitivo (SNAP por sus siglas en inglés) generalmente se mide desde el comienzo del potencial hasta el primer cruce de línea basal.
3. La **velocidad de conducción sensorial** se calcula dividiendo la distancia recorrida por la latencia al pico. La velocidad de conducción sensorial representa la velocidad de las fibras sensoriales mielinizadas más rápidas en el nervio estudiado su duración debe ser >40 m/s.²⁴

Ilustración 9. Potencial de acción de un nervio sensitivo en el cual se observa la amplitud, la latencia de inicio y la latencia pico.



Las lesiones nerviosas pueden ser divididas en aquellas que afectan principalmente al axón o a la mielina. Los patrones de anormalidad en los estudios de conducción nerviosa que se encuentran identificados son: patrón desmielinizante, patrón axonal y patrón mixto.²⁴

Patrón Desmielinizante

En la desmielinización (perdida de mielina) se observan tres fenómenos: retardo en la velocidad de conducción, prolongación de las latencias absolutas distales y bloqueo de la neuroconducción, los cambios de amplitud son variables.

Para considerar desmielinización, la disminución de la VCN debe ser más del 75% del límite inferior de la normalidad y la prolongación de la latencia distal más del 130%. Para miembros inferiores una VCN <35m/s y en miembros superiores <30m/s indica desmielinización.

En el bloqueo de conducción, el potencial distal es de mayor amplitud que el proximal; lo anterior debido a que las fibras nerviosas que pierden mielina conducen a menor velocidad, por lo que la respuesta proximal es de menor amplitud. Cualquier caída en la amplitud o en el área de más del 20% denota bloqueo de conducción y cualquier aumento en la duración de CMAP de más del 15% significa una dispersión temporal anormal.

Patrón axonal

La reducción de la amplitud es la primera anormalidad en la pérdida axonal. La velocidad de conducción y la latencia distal son normales siempre y cuando los axones conductores más grandes y más rápidos se encuentren intactos, sin embargo, si estos se encuentran afectados puede producirse un enlentecimiento y prolongar la latencia distal no más de un 130% y la VCN no menos del 75% del límite inferior normal.

Patrón mixto

El patrón mixto se observa cuando hay lesión de mielina y axón.²⁴

JUSTIFICACIÓN

Las neuropatías afectan a más del 66% de los individuos con diabetes tipo 1, es la mayor causa de discapacidad asociada con una reducción de la calidad de vida y con un incremento de la mortalidad.¹³ Los síntomas varían de acuerdo con el tipo de fibras sensitivas involucradas, los síntomas tempranos más comunes son disestesias y dolor, éstos son debidos al involucro de fibras más pequeñas, mientras que el involucro de fibras largas produce parestesias y pérdida de la sensibilidad.¹ Sin embargo, más del 50% de las neuropatías periféricas pueden ser asintomáticas.¹³

La importancia de la detección de estas alteraciones tempranas en los estudios neurofisiológicos radica en la prevención secundaria, ya que, si no se reconoce a tiempo y se inician medidas preventivas, los pacientes tienen alto riesgo de lesiones debido a pérdida de sensibilidad en los pies.

Estudios recientes muestran que el daño neuropático se encuentra presente en etapas tempranas en los pacientes con Diabetes tipo 1, siendo el patrón de daño axonal más frecuentemente reportado en la literatura^{26,27} así mismo se ha reportado una variabilidad significativa de la hemoglobina glucosilada como factor de riesgo de complicaciones en pacientes adolescentes con diabetes tipo 1.²⁸ Es por ello que el presente trabajo de investigación pretende evaluar la asociación que existe entre el patrón de daño neuropático y los niveles de hemoglobina glucosilada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuropatía diabética es de presentación tardía, sin embargo, existe evidencia reciente que la neuropatía diabética se puede presentar en forma temprana en adolescentes y escolares. Aún más, los estudios de neuroconducción han evidenciado la presencia de neuropatía subclínica en forma extensa en pacientes con diabetes tipo 1.²²

En general se acepta a la neuropatía como un proceso progresivo, crónico e irreversible, sin embargo, aún no es claro si los efectos dependen del tiempo o de los niveles picos de la glucemia, tampoco si la relación glucemia-daño neuropático es directa o indirecta o si un buen control permite cierto grado de reversibilidad.

Por lo anterior es necesario primeramente establecer la relación entre las alteraciones en los estudios de neuroconducción y los valores de hemoglobina glucosilada en el momento de la realización de dichos estudios.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Qué relación existe entre el patrón de daño neuropático y el control de la diabetes tipo 1 a través de la hemoglobina glucosilada en los pacientes con diabetes tipo 1 con neuropatía diabética subclínica?

HIPOTESIS

El patrón de daño neuropático Axonal se encuentra presente en el 90% de los estudios con Neuropatía diabética subclínica en relación con un descontrol de hemoglobina glucosilada²⁹.

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar la relación que existe entre el patrón de daño neuropático y el control de la diabetes tipo 1 a través de la hemoglobina glucosilada en los pacientes con diabetes tipo 1 con neuropatía diabética subclínica

Objetivos específicos

En pacientes con Diabetes tipo 1 y neuropatía diabética subclínica:

1. Conocer los patrones de daño neuropático
2. Determinar los niveles de hemoglobina glucosilada al momento del diagnóstico de neuropatía subclínica.
3. Conocer el control de la diabetes tipo 1 a través de la hemoglobina glucosilada.
4. Identificar la relación entre el patrón de daño neuropático y el control de la diabetes tipo 1 a través de la hemoglobina glucosilada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Descriptivo, Analítico, observacional, retrospectivo, transversal.

Universo de Trabajo

Estudios de neuroconducción con neuropatía diabética subclínica del Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Población de Estudio

Dado que la Población se define como un conjunto de objetos, situaciones o sujetos con un rasgo en común y debido a que no siempre se refiere a humanos ya que pudiera referirse al total de expedientes clínicos, la población siempre abarca el total de elementos que interesan al investigador y de debe de partir de los criterios específicos que desean incluir.²⁹

Población de Estudio: Estudios de neuroconducción con neuropatía diabética subclínica del Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI en el periodo comprendido de Junio 2016 a Junio 2018.

Tamaño de la muestra

Fórmula para estudios cuyo objetivo es la estimación de una proporción.²⁹

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

Donde:

N = Tamaño de la muestra

p = Proporción de sujetos portadores del fenómeno de estudio

q = 1 – p (sujetos que no tienen la variable de estudio)

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

Zα = Distancia de la media del valor de significación propuesto. Con un α de 0.05, tenemos un Zα = 1.96

Sustituyendo los valores:

N = Tamaño de la muestra

$$p = 74\%^{29}$$

$$q = 26\%$$

$$\delta = 5\% (0.05)$$

$$Z\alpha = 1.96$$

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.74)(0.26)}{(0.05)^2}$$

$$N = \frac{(3.8416) (0.1924)}{0.0025}$$

$$N = \frac{0.73912384}{0.0025}$$

$$N = 295$$

Ajuste de tamaño de muestra para una proporción, población finita.²⁸

$$N = \frac{n1}{1 + \left(\frac{n1}{población}\right)}$$

$$N = \frac{295}{1 + \left(\frac{295}{74}\right)}$$

$$N = \frac{295}{1 + (3.98)}$$

$$N = \frac{295}{4.98}$$

N = 59 Estudios de neuroconducción

Tipo de muestreo

No Probabilístico, por conveniencia

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Estudios de Neuroconducción con hallazgo de Neuropatía Diabética subclínica de pacientes pediátricos del Departamento de Neurofisiología subclínica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
- Valor de hemoglobina glucosilada en un periodo no mayor a 3 meses en el momento de que se realizó el estudio en pacientes pediátricos del Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Criterios de exclusión:

- Que no exista estudio de neuroconducción

Criterios de eliminación:

- Estudios de Neuroconducción incompletos

Procedimiento

Previa revisión y autorización del Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realizó un estudio descriptivo, analítico, observacional, retrospectivo, transversal.

Se incluyeron a todos los estudios de neuroconducción de pacientes pediátricos que contaban con diagnóstico de Neuropatía diabética subclínica realizado por neurofisiólogo certificado en el departamento de Neurofisiología Clínica en el periodo comprendido de Junio 2016 a Junio 2018.

Recolección de Datos:

La información fue obtenida a través de la base de datos existente en el departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freud, Centro Médico Nacional Siglo XXI. La información fue registrada en la hoja de recolección de datos mostrada en el Anexo A. Se recolectaron las variables: patrón de daño nervioso (axonal, desmielinizante o mixto), tipo de lesión nerviosa, tipo de fibras afectada y tipo de neuropatía por distribución topográfica, género y edad del paciente; así como la última hemoglobina glucosilada en un periodo no mayor a 3 meses en el momento de que se realizó el estudio.

Una vez recolectada la información se registró en una base de datos en Excel para su análisis y obtención de resultados.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico, se utilizó estadística descriptiva (frecuencias y proporciones) para las variables de tipo cualitativas categóricas (Hemoglobina glucosilada, Patrón de daño neuropático, tipo de fibra afectada, tipo de neuropatía y género).

Se realizaron medidas de tendencia central para la variable edad.

En una segunda etapa, se procedió a la comparación categórica de la hemoglobina glucosilada con la presencia de mononeuropatía y polineuropatía, la comparación se realizó a través de Chi cuadrada, tomando como significancia estadística una $p < 0.05$.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	Prueba que utiliza la fracción de la hemoglobina que interacciona combinándose con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia en las últimas 12 semanas.	Cantidad de hemoglobina que se glucosila en la sangre Se considera Controlado si el valor es <7.5% (58 mmol/mol). Descontrolado, si el valor es >7.5% (58 mmol/mol) en todos los grupos pediátricos.	Independiente Cualitativa Categorica	Controlado o Descontrolado
PATRON DE DAÑO NEUROPATICO de acuerdo con el tipo de lesión nerviosa	Desmielinizante: afección de mielina o células de Schwann Axonal: afección del axón, pérdida axonal por la interrupción física del nervio o como resultado de condiciones tóxicas, metabólicas o genéticas que pueden dañar la maquinaria metabólica del axón. Mixto: afección desmielinizante y axonal	Desmielinizante: disminución de la VCN (inferior al 75% del límite inferior de la normalidad, prolongación de las latencias distales (más del 130% del límite superior de la normalidad). Bloqueo de conducción: caída >50% entre el sitio de estimulación proximal y distal. Axonal: disminución de la amplitud del PAMC con latencia distal y VCN normal o levemente prolongada o disminuida respectivamente. Mixto: disminución VCN, latencias distales y disminución de la amplitud del PAMC	Dependiente Cualitativa Categorica	Axonal Desmielinizante Mixto
FIBRAS AFECATADAS	Sensitivas, son transductores biológicos que generan potencial de acción ante estímulos físicos o químicos que se dirigen al SNC, vías aferentes. Motoras, son vías eferentes que transmiten impulsos eléctricos del SNC a la periferia, es decir a la unión neuromuscular	Sensitivas: afección a los nervios sensitivos Motoras: afección a los nervios motores	Dependiente Cualitativa Nominal	Sensitivas Motoras
TIPO DE NEUROPATÍA de acuerdo con el patrón de distribución topográfica.	Mononeuropatía: afección a un solo nervio Polineuropatía: afección a los troncos nerviosos de modo difuso y simétrico.	Mononeuropatía Polineuropatía	Dependiente Cualitativa Nominal	Mononeuropatía Polineuropatía
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina	Femenino o masculino	Independiente Cualitativa	Presencia o ausencia
EDAD	tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta la fecha actual	Número de años cumplidos al momento de la realización del estudio	Independiente Cuantitativa Continua	Años

ASPECTOS ETICOS

Este protocolo fue realizado de acuerdo a las normas de ética sobre investigación en sujetos humanos, basada en la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud, y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud de México, en donde corresponde a una investigación sin riesgo ya que la metodología de la investigación es documental y retrospectiva a través de la revisión de base de datos del servicio de Neurofisiología Clínica.

Durante todo el estudio la información fue manejada en forma confidencial.

RESULTADOS

ANÁLISIS POR ESTUDIOS DE NEUROCONDUCCIÓN

Se incluyeron 82 pacientes con estudios de neuroconducción y diagnóstico de neuropatía diabética subclínica del Departamento de Neurofisiología, de los cuales se eliminaron 18 por no contar con hemoglobina glucosilada en el periodo determinado para el estudio.

De los 64 pacientes, 39 (60.9%) fueron del sexo femenino y 25 (39.1%) masculino, con una razón M:H de 1.56:1.

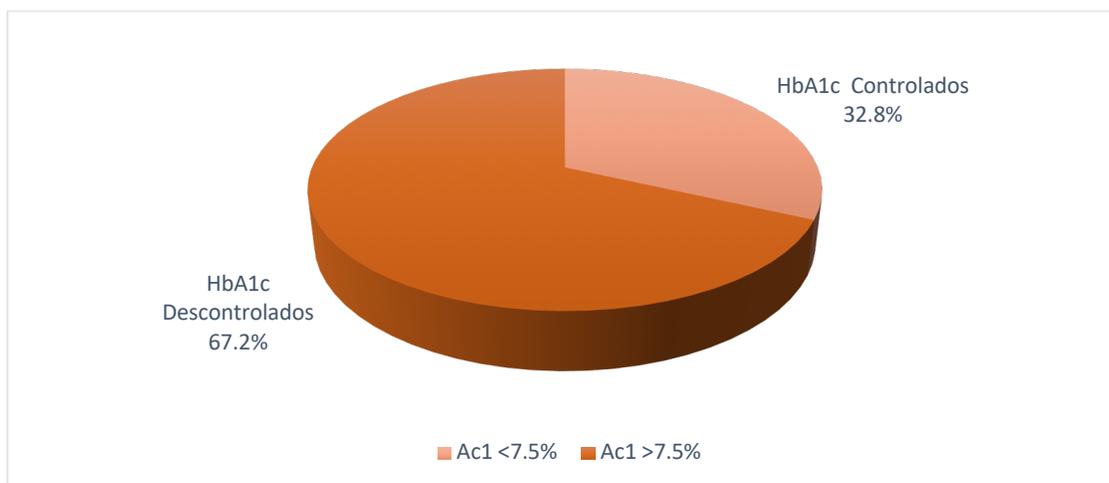
Para la edad, la mediana fue de 13 años (8-16 años), se realizó el cálculo de mediana por presentar una distribución no normal.

Hemoglobina glucosilada

La mediana de hemoglobina glucosilada fue de 8.38% (rango = 4.58 - 15.86%), por tener una distribución no normal. Solamente 21 (32.8%) de los 64 pacientes del estudio se encontraban controlados de acuerdo con los valores de hemoglobina glucosilada $< 7.5\%$ al momento del estudio, mientras que 43 (67.2%) no se encontraban controlados, ver

Ilustración 10.

Ilustración 10. Total de pacientes incluidos en el estudio y su relación con la HbA1c.



* En la gráfica se muestra la distribución de los sujetos de estudio en función del control (HbA1c <7.5%) o descontrol (HbA1c >7.5%) de la hemoglobina glucosilada. Muestra que solo el 32.8% se encontraban en control de HbA1c, mientras que el 67.2% de los sujetos de estudio se encontraban en descontrol al momento del estudio de neuroconducción.

Tipo de neuropatía

La polineuropatía estuvo presente en 51 estudios (79.7%), mientras que la mononeuropatía se encontró en 13 (20.3%) estudios de neuroconducción.

La distribución de fibras afectadas en la polineuropatía fue mixta en 28 (55%) de los casos, seguida de afectación motora en 22 (43%) casos y únicamente un caso (2%) de afectación sensitiva.

En la mononeuropatía, la distribución de fibras afectadas fue motora en 8 (61.5%) de los casos y sensitiva en 5 (38.5%) casos.

Por otro lado, no encontramos asociación entre padecer mono o polineuropatía con respecto a los valores de hemoglobina glucosilada en rangos de control o descontrol, ver

Tabla 2.

Tabla 2. Relación entre padecer mononeuropatía y polineuropatía con descontrol o control de AC1

	Descontrol (HbA1c > 7.5%)	Control (HbA1c < 7.5%)	Prueba estadística Chi cuadrada (<i>p</i>)
Mononeuropatía	8	5	0.627
Polineuropatía	35	16	

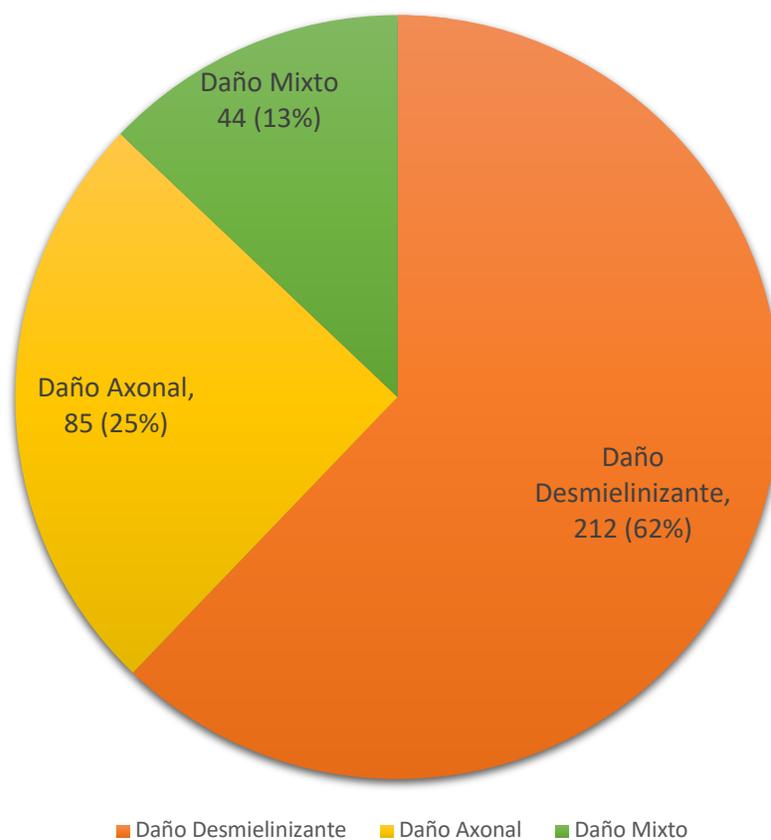
ANÁLISIS POR NERVIOS INDIVIDUALES

Considerando que en cada estudio neurofisiológico se evalúan de 14 a 16 nervios por paciente, de estos 8 motores y 6 a 8 sensitivos, se consideró a cada “*nervio*” como unidad funcional. Teniendo esto en cuenta, se evaluaron un total de 927 nervios, de los cuales 512 fueron nervios motores y 415 nervios sensitivos.

De los 927 nervios evaluados, se encontró que 341 (36.79 %) se encontraban afectados, de estos 218 (64%) fueron nervios motores y 123 (36%) fueron nervios sensitivos. La distribución del patrón de daño neuropático en los 341 nervios se muestra en la

Ilustración 11.

Ilustración 11. Distribución del daño neuropático



*Distribución del daño neuropático de los 341 nervios evaluados, 212 (62%) nervios presentaron daño desmielinizante, 85 (25%) nervios sufrieron daño axonal y 44 (13%) nervios presentaron daño mixto.

Con respecto al patrón de daño neuropático con base al tipo de nervio afectado: motor o sensitivo, este se muestra en la

Tabla 3.

Tabla 3. Patrón de daño neuropático (n=341).

	Sensitivos (415) n (%)	Motores (512) n (%)
Normal	292 (70.37)	294 (57.42)
Desmielinizante	115 (27.71)	97 (18.95)
Axonal	4 (0.96)	81 (15.82)
Mixto	4 (0.96)	40 (7.81)

Se calculó la Razón entre el patrón de daño desmielinizante y el patrón de daño axonal, en nervios sensitivos fue de 28.7:1, mientras que la misma razón en los nervios motores fue de 1.2:1.

El patrón de daño neuropático en relación con el control glucémico a través de hemoglobina glucosilada se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Patrón de daño neuropático y HbA1c (n=341)

	HbA1c Controlados (133) n (%)	HbA1c Descontrolado (208) n (%)
Desmielinizante	92 (69.17)	120 (57.69)
Axonal	25 (18.80)	60 (28.85)
Mixto	16 (12.03)	28 (13.46)

Se calculó la Razón entre el patrón de daño desmielinizante y el patrón de daño axonal. En nervios de pacientes con glucemia controlada fue de 3.7:1, mientras que la misma razón en los nervios de pacientes con glucemia descontrolada fue de 2:1.

Análisis de nervios sensitivos

Al realizar el análisis de los 123 nervios sensitivos afectados, encontramos que 42.3% (52) se encontraban en control de acuerdo con el nivel de hemoglobina glucosilada, mientras que el 57.7% (71) se encontraban en descontrol.

La Tabla 5 muestra el patrón de daño neuropático de los nervios sensitivos en función del control con hemoglobina glucosilada al momento del estudio.

Tabla 5. Patrón de daño neuropático y HbA1c de los nervios sensitivos (n =123)

	HbA1c Controlados (52) n (%)	HbA1c Descontrolado (71) n (%)
Desmielinizante	51 (98)	64 (90.15)
Axonal	1 (2)	3 (4.22)
Mixto	0 (0)	4 (5.63)

Llama la atención la ausencia casi total de daño axonal en los nervios sensitivos y especialmente en aquellos donde la hemoglobina glucosilada está en niveles de control.

Análisis de nervios motores

Al realizar el análisis de los 218 nervios motores afectados, encontramos que 37.2% (81) se encontraban en control de acuerdo con el nivel de hemoglobina glucosilada, mientras que el 62.8% (137) se encontraban en descontrol.

En la Tabla 6 se muestra el patrón de daño neuropático de los nervios motores en función del control o descontrol de la hemoglobina glucosilada al momento del estudio.

Tabla 6. Patrón de daño neuropático y HbA1c de los nervios motores (n =218)

	HbA1c Controlados (81) n (%)	HbA1c Descontrolado (137) n (%)
Desmielinizante	41 (50.62)	56 (40.90)
Axonal	24 (29.63)	57 (41.60)
Mixto	16 (19.75)	24 (17.50)

ANÁLISIS REGIONAL DE LOS NERVIOS AFECTADOS

Del total de los 341 nervios afectados, al realizar un análisis regional, se obtuvo que se afectaron el 45% (154) en miembros superiores y el 55% (187) en miembros inferiores. De los 511 nervios en miembros superiores, se encontró que, de los 154 nervios afectados, 86 (55.8%) fueron nervios motores y 68 (44.2%) fueron nervios sensitivos; mientras que, para los 416 nervios en miembros inferiores, se encontró que, de los 187 nervios afectados, 132 (70.6%) fueron nervios motores y 55 (29.4%) fueron nervios sensitivos.

DISCUSIÓN

La prevalencia de Neuropatía diabética subclínica se reporta en el 57.5% de la población con diabetes tipo 1.²⁷

Al igual que Toopchizadeh y cols., quienes describieron que esta entidad afecta en mayor proporción a hombres que a mujeres, reportando un 62.5% y 37.5% respectivamente,²⁹ en nuestro estudio se observó una mayor proporción en hombres que en mujeres, 61% y 39% respectivamente.

En cuanto a la edad, la mediana de edad en nuestro estudio fue de 13 años (8-16 años), similar a lo reportado por Toopchizadeh y cols., quien describe una media de 12.73 ± 0.43 años.²⁷

Contrario a lo reportado por Lee y cols., en donde encontraron que la polineuropatía diabética subclínica al momento del diagnóstico de diabetes tipo 1 era del 32.4%,³⁰ en nuestro estudio encontramos una frecuencia del 79.7% de los casos, mientras que la mononeuropatía solo se encontró en el 20.3% de los estados de neuroconducción, esto puede ser debido a que en nuestro estudio no tomamos en cuenta el tiempo de evolución de cada caso en particular, donde el tiempo de evolución puede ser un variable de estudio de interés.

Similar a lo reportado por Ulloa, en nuestro estudio el daño a nervio mixto se encontró con una mayor proporción seguido de la afección motora y menor frecuencia la afección sensitiva.²⁶

Hemoglobina glucosilada

Similar a lo encontrado por Lee y cols., quienes reportan que la media de hemoglobina glucosilada tras 5 años de seguimiento fue de $9.25 \pm 2.02\%$ (rango = 5.5–16.5),³⁰ en nuestro estudio la mediana de hemoglobina glucosilada fue de 8.38% (rango = 4.58-15.86%). Lo anterior difiere con lo descrito por Hyllenmark quien reportó una media de $6.9 \pm 1.03\%$ en el basal y durante el seguimiento reportó una media de hemoglobina glucosilada de $7.4 \pm 0.94\%$.¹⁸

Cabe mencionar que para el análisis posterior la variable de hemoglobina glucosilada se dicotomizó la variable a control $<7.5\%$ y descontrol $>7.5\%$ con una mayor proporción de descontrolados 67.2% y controlados 32.8%.

Al igual que lo encontrado por Toopchizadeh y cols, donde no encontraron asociación entre la neuropatía diabética periférica subclínica y los valores de hemoglobina glucosilada.²⁷ En nuestro estudio, no se encontró asociación entre la presencia de mononeuropatía o polineuropatía en relación con el control o descontrol de la hemoglobina glucosilada tomada al momento del estudio tomando como punto de corte 7.5% ($p=0.627$).

NERVIOS INDIVIDUALES

Aunque en la literatura no se reportan como tales los patrones de daño neuropático, en el patrón de daño desmielinizante se observa una reducción de las velocidades de neuroconducción, bloqueo de conducción nerviosa y dispersión temporal del potencial de acción muscular, mientras que en el patrón de daño axonal se observa una disminución de amplitud del potencial de acción muscular compuesto. Cabe mencionar que en literatura revisada únicamente hace alusión a parámetros específicos como la reducción de la velocidad de neuroconducción y la disminución de la amplitud.

Similar a lo reportado por Lee y Toopchizadeh, quienes reportan una disminución de las velocidades de neuroconducción de los nervios motores (mediano, cubital, peroneo y tibial) y en los nervios sensitivos (mediano y cubital),^{18,30}

en nuestra investigación el patrón de daño más frecuentemente encontrado fue el desmielinizante. Destaca el hallazgo de que en los nervios motores la razón entre los patrones desmielinizante y axonal fue de 1.2:1, mientras que en los nervios sensitivos la razón entre estos 2 patrones fue de 28.7:1. Esto podría tener una enorme importancia dado que el daño axonal refleja en principio pérdida de axones el cual podría ser un fenómeno irreversible (teniendo en cuenta que la irreversibilidad del daño axonal en esta patología está dada por la exposición al daño persiste que ocasiona que el axón no pueda regenerarse), mientras que el daño desmielinizante refleja adelgazamiento de la vaina de mielina y es una lesión potencialmente reversible con todas sus posibles consecuencias clínicas.

Lee y Toopchizadeh además reportan una reducción en la amplitud del potencial de acción sensitivo del nervio sural y mediano, además de una disminución de amplitud de los potenciales de acción muscular compuesto de los nervios cubital y tibial, encontrando a la neuropatía axonal sensitiva como la presentación de neuropatía más frecuente,^{20,30} lo cual difiere lo encontrado en

nuestro estudio donde el patrón de daño mas frecuentemente encontrado fue el desmielinizante tanto en nervios sensitivos como en nervios motores.

Hillemark y Lee encontraron una correlación significativa entre los niveles elevados de HbA1c con la alteración de la neuroconducción,^{18,30}

sin embargo cabe destacar que ningun autor clasifica como tal los patrones de daño neuropatico existentes, unicamente evaluan parámetros específicos de los estudios de neuroconducción.

En lo que respecta a la distribución del daño el predominio en las extremidades inferiores coincide con la localización anatómica de los nervios con mayor grado de afectación siendo el peroneo y el tibial los que encontramos con mayor grado de afección.²⁶

CONCLUSIONES

- La polineuropatía se encontró en el 79.7% en los pacientes con neuropatía subclínica mientras que solo el 20.3% presentó mononeuropatía.
- El 67.2% de los pacientes se encontraban descontrolados al momento del estudio de neuroconducción con una HbA1c >7.5%.
- No se encontró asociación entre la mononeuropatía y la polineuropatía con el control o descontrol de hemoglobina glucosilada en una medición al momento del estudio ($p = 0.627$).
 - *Hay que señalar que una sola medición de HbA1c no representa ni el periodo de evolución de la enfermedad ni los valores máximos de HbA1c alcanzados.*
- El patrón de daño neuropático mas frecuentemente encontrado fue el patrón desmielinizante en el 62% de los nervios afectados, con mayor afección de los nervios sensitivos (razón del patrón de daño desmielinizante vs axonal 28.7:1) que a los nervios motores (razón 1.2:1).
 - *Esto abre la posibilidad retrasar o revertir el daño al nervio periférico tras identificar la neuropatía subclínica a través de una evaluación neurofisiológica temprana con el objetivo de realizar una intervención temprana.*
- En los pacientes que mantienen un descontrol de la enfermedad la razón de daño desmielinizante vs axonal fue de 2:1, en los pacientes con un adecuado control glucémico (HbA1c <7.5%) la razón fue ligeramente mayor 3.7:1. Llama la atención el predominio del daño desmielinizante (potencialmente reversible) al menos en esta etapa temprana del desarrollo de la patología por su eventual relevancia clínica.
- En el mismo sentido, destaca que en los nervios sensitivos y especialmente en quienes presentaban un control de la enfermedad el predominio casi total del daño desmielinizante (98%) respecto al daño axonal (2%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe Mundial sobre la Diabetes. OMS 2017. Ref de 20 de mayo 2018. Disponible en la dirección <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>.
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas de la FID ed 8ª 2017
3. Skyler J, Bakris G, Bonifacio E, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 2017; 66: 241-255.
4. Nakhla M, Rahme E, Simard M, et al. Risk of ketoacidosis in children at the time of diabetes diagnosis by primary caregiver status: a population based retrospective cohort study. *CMAJ* 2018; 190: E416-2421.
5. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 en el niño y el adolescente en los tres niveles de atención. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud 2017.
6. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018.
7. Carpenter M. Neuroanatomía Humana. Editorial Médica Panamericana 5a Ed 1994; 88-96.
8. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth A. Principles of Neuronal Science Fifth Edition Mc Graw Hill 2013; 21-39.
9. Barret K, Barman S, Boitano S, et al. Ganong Fisiología Médica. 24a Ed Mc Graw Hill Lange 2013; 83-97.
10. Dumitri D, Amato A, Zwarts M. Electrodiagnostic Medicine. 2a Ed Hanley and Belfus 2002; 159-192.
11. Management of diabetes. Healthcare Improvement Scotland. SIGN 2017
12. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1226-1232.
13. Martin C, Albers J, Pop-Busui R. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care* 2014; 37:31-38.
14. Ziegler D, Behier M, Schroers M, et al. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24 year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open* 2015; 14: 1-15.

15. Lachin J, Bebu I, Bergenstal R, et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes with Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2017; 40:777-783.
16. Sochett E, Daneman D. Complications in children and adolescents with type 1 diabetes. Implications for screening and intervention. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America* 1999; 28:865-882.
17. Martínez A, Paredes C, Zacarías R. Neuropatía diabética. *Rea Hosp Gral Dr M Gea González* 2002; 5: 7-23.
18. Hyllienmark L, Alstrand N, Jonsson B, et al. Early Electrophysiological Abnormalities and Clinical Neuropathy A prospective study in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 10:3187-3194.
19. Rusell J. Peripheral Nerve Disorders. *Continuum* 2017; 23: 1241-1262.
20. Graham K. Sensory Polineuropathies. *Continuum* 2017; 23: 1411-1436.
21. Olmos P, Niklitschek S, Olmos R, et al. Bases fisiopatológicas para una clasificación de la neuropatía diabética. *Rev Med Chile* 2012; 140: 1593-1605.
22. Welsh K, Kirman M, Sacks D. Role of Glycated Proteins in the Diagnosis and Management of Diabetes: Research Gaps and Future Directions. *Diabetes Care* 2016; 39: 1299-1306.
23. James C, Bullard B, Kai M, Rolka, Deborah B, Geiss, et al. Implications of Alternative Definitions of Prediabetes for Prevalence in U.S. Adults *Diabetes Care*. 34(2), 2011, 387–391
24. Preston D, Shapiro B. Electromyography and Neuromuscular Disorders. *Clinical-Electrophysiologic Correlations*. 3ª Ed Elsevier Saunders 2013; 20-35.
25. Gutiérrez-Rivas E, Jiménez M, Pardo J, et al. Manual de Electromiografía básica para neurólogos. *Ergon* 2013; 21-34.
26. Ulloa M, Fraire M, Giménez J. Evaluación de los patrones de daño en neuropatía diabética subclínica diagnosticada mediante velocidades de conducción nerviosa en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. 2018.
27. Toopchizadeh V, Shiva S, Khiabani N, et al. Electrophysiologic pattern and prevalence of subclinical peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in Iran. *Saudi Med J* 2016; 37:3.
28. Sohaib A, Donaghue K, Cho Y, et al. Association between HbA1c Variability and Risk of Microvascular Complications in Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 9:3257-3263.

29. Velasco V, Martínez J, Huazano F, et al. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. ISBN 2002, pag 39-43.
30. 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. *Pediatric Diabetes* 2010; 11:521-528.

ANEXOS

ANEXO "A" HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NSS _____

Diagnóstico _____

Genero femenino masculino

Edad _____

Estudio realizado _____

Patrón de daño neuropatico (tipo de lesion nerviosa)

Desmielinizante Axonal Mixto

Fibras afectadas

Sensitivas Motora

Tipo de neuropatía por distribución topográfica

Mononeuropatía Polineuropatía Radiculopatía

Hemoglobina glucosilada _____

Fecha de toma de HbA1c _____