



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**"CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS
VISUALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES
MELLITUS TIPO 1"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

DRA. JAZMÍN DEL CARMEN COMELLAS PÉREZ

TUTORES:

DR. SABINO SUÁREZ HORTIALES

Médico especialista en Neurofisiología Clínica

Departamento de Neurofisiología UMAE Pediatría CMN Siglo XXI

DR. JUAN ANTONIO GIMÉNEZ SCHERER

Investigador Médico

Unidad de Investigación Médica en Inmunología en UMAE HP CMN Siglo XXI.

Ciudad de México, Julio 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS.....	4
MARCO TEORICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN.....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
OBJETIVOS	17
OBJETIVO GENERAL:	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	17
DISEÑO DE ESTUDIO:.....	17
POBLACIÓN DE ESTUDIO	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	18
TAMAÑO DE MUESTRA	19
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	20
TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO	21
RECURSOS EMPLEADOS Y FACTIBILIDAD	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES.....	29
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS.....	36
ANEXO 1	36
ANEXO 2.....	37
ANEXO 3	39

1. RESUMEN

TÍTULO: “CARACTERISTICAS NEUROFISIOLÓGICAS DE LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1”

ANTECEDENTES: La diabetes es una enfermedad crónico degenerativa que constituye un serio problema de salud pública. La diabetes tipo 1 (DM1) es la más frecuente en la edad pediátrica. Se ha visto que en estos pacientes puede existir daño en estructuras a nivel del sistema nervioso central en etapas tempranas de la enfermedad. El registro de potenciales evocados visuales (PEV) es un método confiable y reproducible para diagnosticar los defectos de conducción central al evaluar la funcionalidad de la vía visual lo cual puede contribuir a la identificación del daño en estos pacientes y favorecer el implante de pautas para el seguimiento y tratamiento oportuno de este tipo de complicaciones.

OBJETIVOS: Describir las características neurofisiológicas de los potenciales evocados visuales realizados en pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se evaluaron PEV de pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1 realizados en el servicio de Neurofisiología clínica del HP CMN Siglo XXI, en el periodo de junio 2018 a junio 2019. Se evaluaron los resultados de 57 pacientes (114 vías visuales) con edades entre 11 y 16 años. Se describió la respuesta bioeléctrica, morfología, amplitud y latencia de las ondas N75 y P100 mediante técnica de goggles y patrón reverso.

RESULTADOS: En las personas con DM1, se encontró prolongación de la latencia de P100 y morfología anormal. Las diferencias en estos parámetros mostraron mayor variabilidad a los valores de referencia ($p < 0.05$) cuando se utilizó la técnica con goggles.

CONCLUSIONES: Vemos diferencias en los parámetros evaluados de los PEV en pacientes con DM1 por lo que los PEV son una herramienta útil para la detección de alteraciones en la vía visual de pacientes con este diagnóstico en estado asintomático.

2. GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

- **Amplitud:** Valor máximo o elongación que alcanza la onda.
- **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.
- **Anticuerpos anti-islotos:** (Anticuerpos anti.islote de Langerhans): Son un grupo de anticuerpos dirigidos contra todos los tipos de células del islote pancreático.
- **DM1** (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 detonante ambiental, lo que conduce a un déficit absoluto de insulina mediante la destrucción de las células β pancreáticas.
- **Electrodo:** Conductor por el cual entra o sale una corriente de un aparato eléctrico o electrónico.
- **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.
- **HbA1c:** Hemoglobina glucosilada, es un compuesto químico constituido por un núcleo de hierro transportado por la sangre dentro de los globulos rojos, y permite la llegada del oxígeno a los tejidos del organismo. Se analiza para determinar el nivel medio de glucosa en sangre durante los últimos tres meses.
- **Hertz** (Hz): Unidad de frecuencia, que equivale a la frecuencia de un fenómeno periódico cuyo periodo es 1 segundo.
- **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.
- **Impedancia:** Resistencia aparente de un circuito dotado de capacidad y autoinducción al flujo de una corriente eléctrica alterna, equivalente a la resistencia efectiva cuando la corriente es continua, su unidad de medida son los Ohms.

- **ISPAD:** Sociedad Internacional para los niños y adolescentes con Diabetes.
- **Latencia:** Tiempo desde la aplicación de un estímulo hasta la aparición de la respuesta.
- **Microvoltio** (μV): Millonésima parte de un voltio.
- **Milisegundo** (mseg): Unidad de tiempo; milésima parte de un segundo.
- **Ohm:** Es la unidad derivada de resistencia eléctrica en el Sistema Internacional de Unidades.
- **Onda:** Oscilación simple que se propaga en el espacio, una onda sinusoidal es cuando tiene un desplazamiento positivo y negativo en relación a la línea isoelectrica.
- **PEV:** Potencial evocado visual
- **PR:** Potencial evocado visual por técnica de patrón reverso (Dámero)
- **Replicabilidad:** Cuando se realizan dos potenciales en un mismo ojo estos deben ser semejantes y sus formas de onda deben ser sincrónicas.
- **RD:** Retinopatía diabética.
- **SNC:** Sistema Nervioso Central.
- **SNP:** Sistema Nervioso Periférico.

3. MARCO TEORICO

DIABETES MELLITUS TIPO 1

La Diabetes Mellitus (DM) es uno de los desórdenes crónicos más comunes en la niñez y adolescencia. Es una enfermedad metabólica que se caracteriza por hiperglucemia crónica que aparece como resultado de alteraciones en secreción de insulina, en su acción o ambas. ^{1,2}

La diabetes tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas endocrinológicas más comunes en la infancia y representa del 5 al 10% de los casos. Se estima que cada año 80, 000 menores de 15 años desarrollan DM1 alrededor del mundo. En el 2017 la prevalencia acumulada a nivel mundial en pacientes menores de 20 años fue de 1106200 casos y de 132600 casos al año. Existe gran diferencia de incidencia entre países, la más alta en Finlandia (64.2 por 100 000). Es muy baja en el este asiático (Japón y China 2 y 3 por 100 000, respectivamente). México ocupa el décimo lugar a nivel mundial en niños La incidencia puede variar de acuerdo al grupo de edad y sexo, siendo mayor en la infancia que en la edad adulta con un pico de los 10 a 14 años. ³⁻⁵

Es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la destrucción progresiva de las células beta productoras de insulina en los islotes del páncreas, lo que conduce a una deficiencia absoluta o relativa de la misma. ^{1,6}

Fisiopatológicamente es el resultado de la destrucción de las células B pancreáticas mediada por autoinmunidad, que ocurre a una tasa variable, y se vuelve clínicamente sintomática cuando se destruye aproximadamente el 90% de las células B pancreáticas. En individuos genéticamente susceptibles hay un evento precipitante que conduce al desarrollo de la enfermedad preclínica donde hay anomalías inmunológicas manifiestas que conducen a la pérdida progresiva de la masa de células beta, reducción de liberación de insulina y disglucemia intermitente. ^{7,8}

Los autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de las células beta son detectados hasta en un 90% de los pacientes con DM1, estos pueden ser contra todo el islote (anti-islote), contra proteínas específicas como insulina (AA), descarboxilasa del ácido glutámico (GADA), auto antígeno asociado a insulinoma 2 (IA2A), tirosina sintetasa y transportador de zinc (ZnT8A); 10% de los casos son considerados idiopáticos y no presentan marcadores serológicos de inmunidad. ⁹

COMPLICACIONES DE LA DIABETES.

La hiperglucemia con el tiempo da origen a grandes daños y disfunción, usualmente de carácter irreversible. Las complicaciones crónicas pueden dividirse en vasculares y no vasculares. Las complicaciones vasculares a largo plazo incluyen a la retinopatía, nefropatía y neuropatía. ⁵

Existe una buena correlación en la mayoría de estas complicaciones con la severidad y la duración de la hiperglucemia, pudiendo aparecer entre 5 a 10 años después de haber iniciado la enfermedad; Debido a esto, los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de complicaciones a largo plazo secundario al periodo mas largo de evolución con diabetes.

Puesto que las complicaciones crónicas comienzan a desarrollarse ya en la edad pediátrica, es necesario optimizar el control de la glucemia desde el momento del diagnóstico, independientemente de la edad a la que la enfermedad se presente, además de buscar activamente los primeros signos de dichas complicaciones para intentar detener su progresión lo antes posible. ¹⁰

3.1 COMPLICACIONES DE LA VÍA VISUAL

3.1.1 RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (RD) es la principal causa de pérdida visual no recuperable en los países industrializados en pacientes entre los 20 y 64 años de edad, siendo responsable de un 10% de nuevos casos de ceguera cada año. Los reportes indican que, de los 37 millones de personas ciegas en el mundo, el 5% corresponde a retinopatía

diabética y se estima que hasta el 39% de los recién diagnosticados diabéticos ya presentan algún grado de retinopatía. El riesgo de ceguera en pacientes diabéticos sería aproximadamente 25 veces mayor al resto de la población. ¹¹

El tipo de diabetes y tiempo de evolución son factores de riesgo para esta complicación, de tal forma que hasta el 98% de los pacientes con DM1 y el 60% del tipo 2 tendrán algún signo de retinopatía a los 15-20 años del diagnóstico. La RD pre-proliferativa se ha identificado a los 3.5 años después del diagnóstico de diabetes en pacientes pospuberes o 2 meses posterior al inicio de la pubertad. ^{10,12}

Se ha demostrado que el diagnóstico y el tratamiento oportuno, es decir, antes de que ocurran alteraciones irreversibles, el riesgo de ceguera debido a RD se reduce a casi el 5%.¹³

Antes del inicio de las lesiones microvasculares, la retina neural puede presentar cambios funcionales sutiles que no son detectables por fotografía del fondo del ojo. El uso de estudios neurofisiológicos, como los potenciales evocados visuales, pueden proporcionar un diagnóstico temprano de dichos cambios y determinar el pronóstico durante el tratamiento.¹⁴

La ISPAD recomienda que el cribado de los pacientes con DM1 debe comenzar a los 11 años cuando tienen diabetes de 2 a 5 años de evolución. La evaluación debe ser realizada por un oftalmólogo, optometrista o un observador experimentado y capacitado. Por otra parte, también se da la recomendación de realizar un examen oftalmológico completo de manera inicial para la detección de otros trastornos oculares. El seguimiento se sugiere cada 2 años, aunque este puede ser más frecuente en caso de factores de que el paciente presente factores de riesgo para RD. ¹² La Asociación Americana de Diabetes recomienda que todo paciente diabético tenga un examen anual de retina bajo dilatación pupilar con el fin de detectar retinopatía.^{1,15}

3.1.2 NEUROPATÍA DIABÉTICA CENTRAL

El sistema nervioso periférico en DM se ha investigado mucho en la literatura, sin embargo, se ha visto que el deterioro del sistema nervioso central (SNC) es común en estos pacientes incluso en las primeras etapas de la enfermedad. ^{14,16-18}

La fisiopatología de las alteraciones en el SNC no está clara. Entre los principales factores que se consideran responsables de causar éstas anomalías están la hiperglucemia crónica, los episodios de hipoglucemia, la angiopatía y la disfunción de la barrera hematoencefálica. ^{16,19} El consumo alterado de glucosa cerebral en estos pacientes puede explicar el compromiso a nivel central. Dentro de estas complicaciones se ha descrito retraso en la conducción a lo largo de las vías visuales centrales posretinianas ²⁰⁻²²

Es posible revelar la participación del SNC en etapas tempranas mediante el uso de estudios electrofisiológicos. El estudio de potenciales evocados visuales (PEV) nos permite la evaluación de la vía visual, obteniendo información sobre el área macular (central), el nervio óptico y las lesiones centrales superiores por lo que es una herramienta potencial para el descubrimiento temprano de alteración a este nivel y el pronóstico durante el control y el tratamiento metabólico. ²³⁻²⁶

3.2 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA VÍA VISUAL

La organización de la vía óptica se inicia en la retina. La neurona de primer orden esta constituida por fotorreceptores (conos y bastones) que hacen sinápsis con las neuronas de segundo orden o células bipolares para luego conectar con las neuronas de tercer orden o células ganglionares. ²⁷

La retina es una estructura sensitiva especializada, que reviste la mitad posterior de cada ojo. Está compuesta por 10 capas anatómicas y 3 tipos de neuronas, aquí la luz será transformada en señales eléctricas que serán enviadas al sistema nervioso central (SNC). Una línea vertical imaginaria que atraviesa la foveola (punto central de la retina)

divide a la retina en una hemirretina nasal (próxima a la nariz) y una hemirretina temporal (próxima al hueso temporal). Una segunda línea imaginaria pero en plano horizontal, divide a la retina en las mitades superior e inferior. La hemirretina nasal recoge los impulsos visuales del campo temporal ipsilateral. Asimismo, la retina temporal recoge los impulsos visuales del campo nasal del mismo lado. ^{28,29}

Los axones de las células ganglionares se unen para formar el nervio óptico y constituyen la primera salida de neuronas de la retina. Dentro de la retina, los axones de las células ganglionares no están mielinizados porque la mielina refracta la luz, pero, una vez que ingresan en el nervio óptico, adquieren una vaina de mielina, que permite la transmisión rápida de la señal visual.

La información visual de los dos ojos continúa por el nervio óptico y, al llegar al quiasma óptico, aproximadamente el 50 % de los axones cruza la línea media formando los tractos ópticos. Las fibras de ambas porciones nasales se cruzan hacia el lado contralateral, mientras que las de la porción temporal se mantienen ipsilaterales, de manera que en cada cintilla óptica se encuentran agrupadas todas las células ganglionares que son sensibles a un campo visual completo y de esta manera llegan al núcleo geniculado lateral del tálamo. (Figura 1)

Los axones de las neuronas geniculadas laterales envían axones mielinizados (tracto geniculocalcarino o radiaciones ópticas) que viajan a través de la parte sublenticular de la cápsula interna hacia la corteza visual primaria (área 17 de Brodman), para posteriormente dirigirse a las áreas de asociación visual (área 18 y 19 de Brodman). ^{28,30}

evaluar la conducción nerviosa en la vía visual hasta la corteza occipital por lo que son usados clínicamente como una medida de integridad y funcionalidad de la vía visual.³¹

3.3.1 GENERADORES DE LAS ONDAS

La estimulación de la vía visual provoca tres componentes principales que se denominan con letras (representan la polaridad) y número que indican la latencia en la cual deben aparecer estos componentes. (Figura 2)

Los generadores de cada una de las ondas son:

- Onda N75: Cuerpo geniculado lateral en tálamo.
- Onda P100: Corteza visual primaria (Área 17 de Brodman).
- Onda N145: Corteza visual de asociación (Área 18 y 19 de Brodman).

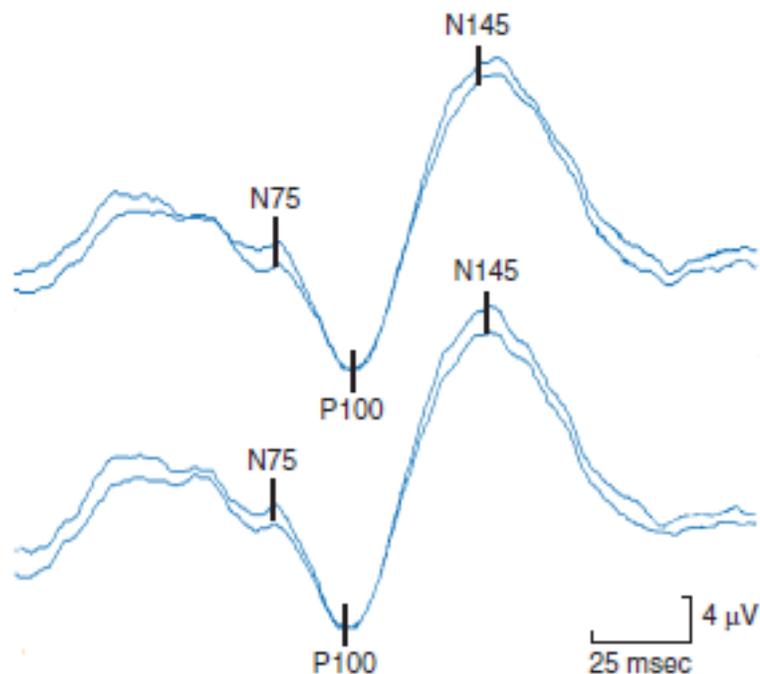


Figura 2. Potencial evocado visual izquierdo y derecho normal.²⁷

Existen diferentes técnicas para su realización: mediante luz roja difusa (goggles) y patrón reverso (dámnero) el cual se realiza solo en pacientes cooperadores debido a que se requiere mantener la atención. En el servicio de Neurofisiología del Hospital de Pediatría de CMN SXXI se utiliza la técnica de registro de los PEV de acuerdo a las recomendaciones de las guías internacionales de Neurofisiología clínica así como el sistema internacional 10-20, colocando el electrodo activo en Oz (ya que es el sitio donde se va observar la máxima amplitud), con referencia a Fz o Fpz y un electrodo de tierra en CZ. (Anexo 2) (Figura 3).³¹

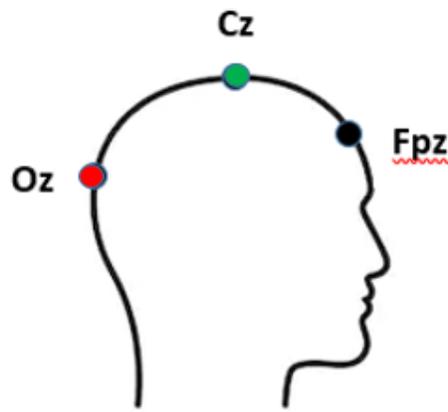


Figura 3. Colocación de electrodos y montaje utilizado para el registro de PEV en el servicio de Neurofisiología, en donde se observa como electrodo activo el Oz con referencia al Fpz y tierra física colocada en vértice de la cabeza (Cz)

Para cada onda se evalúa la presencia o ausencia de respuesta, la replicabilidad, latencia, morfología y la amplitud. (Figura 3)

Siempre que se realicen unos PEV se debe hacer una réplica, de tal forma que al repetir el estudio, deben replicar las mismas ondas si corresponden a la señal generada en las mismas estructuras de la vía visual.

La morfología se evalúa dependiendo la edad del paciente ya que varía de acuerdo a esto. De los 0-3 meses se espera una morfología bífida de la onda P100, sin embargo, después de los 6 meses se espera una morfología normal de la vía visual madura.

La amplitud puede ser medida de la base al pico o de pico a pico del componente N75-P100 y se expresa en microvoltios (μV).^{27,31,32}

La latencia se refiere al tiempo en que se presenta cada onda (N75 y P100) posterior al estímulo medido en milisegundos (ms). Existen tablas de referencia para las latencias de acuerdo a la edad.³³ (Anexo 1)

La prolongación en la latencia es el factor con mayor significancia clínica ya que es el menos afectado por factores técnicos y por el grado de cooperación del paciente.

Una P100 normal indica conducción normal del nervio optico a la corteza occipital; Una latencia anormal indica disfunción de la vía visual la cual puede ser uni o bilateral, que no puede ser localizada pre o post quiasmática sin una mayor evaluación.¹¹ Las alteraciones de latencia son atribuibles a desmielinización, y la reducción en la amplitud sugiere compromiso axonal, donde la morfología puede estar distorsionada, con P100 de mayor duración (disperso).²⁷ (Figura 4)

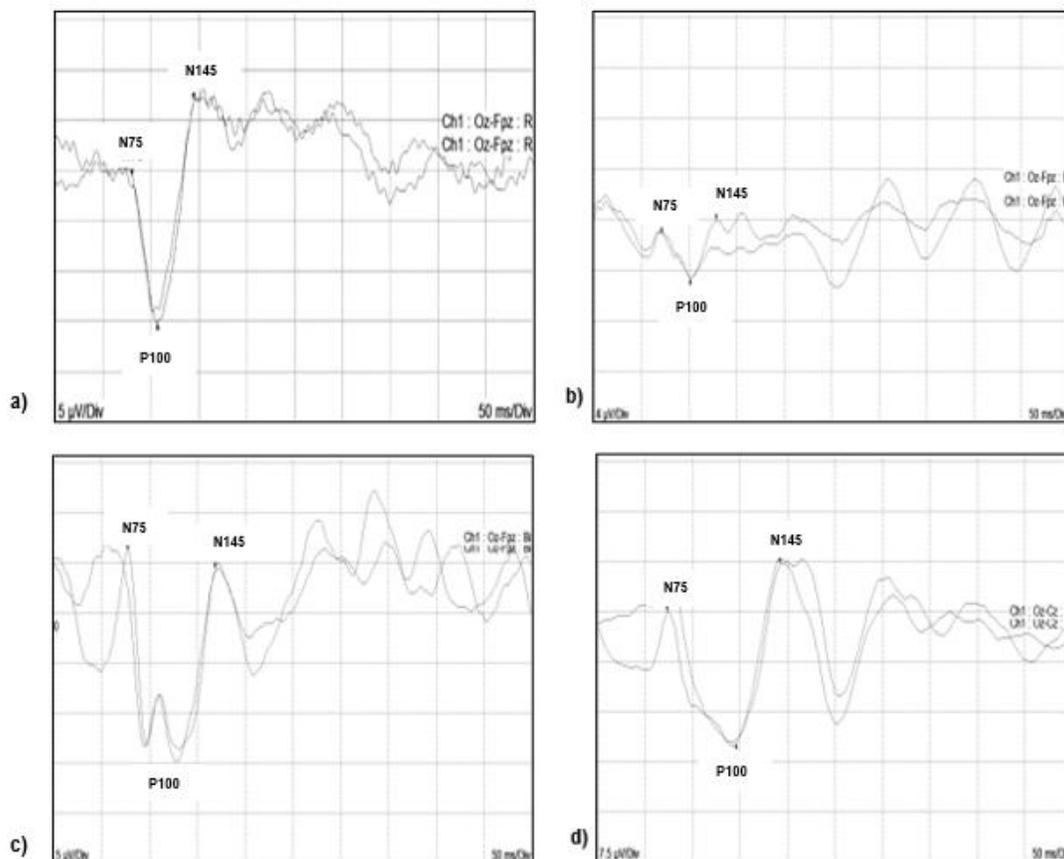


Figura 4. Características del PEV. a) Normal. b) Amplitud disminuida (Fue necesario modificar la sensibilidad a 4 μ V/Div). c) Morfología anormal (bífida con dispersión temporal). d) Latencia P100 prolongada. Condiciones de registro: Sensibilidad 5 μ V/División y ventana de análisis 50 ms/División.

En la Tabla I se describen los parámetros utilizados para la realización de potenciales evocados visuales en el servicio de Neurofisiología del Hospital de Pediatría CMN SXXI. En el anexo 3 se describe la técnica estándar para el registro de los PEV.

Tabla I. Parámetros utilizados para la realización de PEV en el HP CMN Siglo XXI

Equipo	
1. Equipo Cadwell Sierra Wave® de cuatro canales.	
Modo de estimulación	
2. Estimulador	Goggles/Patrón reverso
3. Tipo de estímulo	Mono ocular y binocular
4. Frecuencia de estímulo	2.11 Hz
5. Promediaciones	100
Filtros	
6. Filtro bajo	1 Hz
7. Filtro alto	100 ó 200 Hz
Ventana de análisis	
8. Velocidad de barrido	50 ms/división
9. Ganancia	5 μ V/Div

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes es un serio problema de salud pública de acuerdo con la OMS y es reportada como la primera causa de ceguera bilateral e irreversible, sobre todo en personas en edad ocupacional.

El deterioro del sistema nervioso central es una complicación frecuente, pero su importancia clínica aún se subestima. Dado el curso clínico a largo plazo de esta patología, la detección temprana de daños en el SNC es una tarea importante en el seguimiento de niños y adolescentes.

De acuerdo a los antecedentes, se ha encontrado daño en la vía visual como dato de alteración en SNC. El registro de PEV ha demostrado ser una herramienta objetiva, sensible y no invasiva para la detección de defectos de conducción en la vía visual de estos pacientes incluso en etapa subclínica y temprana.

JUSTIFICACIÓN

En el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI se atiende una población concentrada de pacientes con DM1. Existen pocos estudios donde se evalué la vía visual en pacientes pediátricos con éste diagnóstico.

La realización de este estudio puede permitir detectar alteraciones en etapa subclínica y con ello, dar pie a la realización de estudios posteriores donde se evalúen factores de riesgo que pudieran contribuir al daño e implementación de recomendaciones en el seguimiento y detección oportuna de estas complicaciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características neurofisiológicas de los potenciales evocados visuales en pacientes pediátricos con diagnóstico de diabetes tipo 1?

OBJETIVOS

- **Objetivo General:**
 - Describir las características neurofisiológicas de los potenciales evocados visuales realizados en pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1.

- **Objetivos específicos:**
 - Describir las características neurofisiológicas en los PEV en pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1 mediante goggles.
 - Describir las características neurofisiológicas en los PEV en pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1 mediante patrón reverso.
 - En los potenciales visuales con goggles y patrón reverso evaluar:
 - Presencia o ausencia de respuesta bioeléctrica.
 - Latencia absoluta de los componentes N75, P100 y N145.
 - Amplitud del complejo N75-P100.
 - Morfología.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **DISEÑO DE ESTUDIO:**
 - Nivel de intervención: Observacional
 - Propósito de estudio: Descriptivo
 - Orden de razonamiento causal: Transversal, Retrospectivo

- **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes pediátricos con diagnóstico DM1 referidos por el servicio de Endocrinología del HP CMN SXXI y unidades externas al servicio de Neurofisiología clínica del HP CMN SXXI para realización de potenciales

evocados visuales como parte de su evaluación clínico-integral en el periodo comprendido entre junio 2018 a junio 2019.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes que tengan diagnóstico de DM1 establecido por el servicio de endocrinología.
 - Sexo masculino o femenino
 - Edad entre 6 y 16 años.
 - Pacientes que cuenten con estudio de potenciales evocados visuales.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Expediente incompleto.
 - Diagnóstico de retinopatía diabética
 - Malformación del sistema nervioso, cabeza u ojos.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Estudios con datos incompletos o no legibles.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluirán estudios de potenciales evocados visuales con patrón reverso y goggles de pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1 referidos al servicio de Neurofisiología en el periodo comprendido de junio 2018 a junio 2019.

De acuerdo a los registros anuales del Servicio de Neurofisiología del HP CMN SXXI, se realizan aproximadamente 1300 PEV en un año y de estos, alrededor de 50 estudios corresponden a pacientes con diagnóstico de DM1.

Para este estudio es conveniente determinar el número de muestra siguiendo la ecuación de Murray y Larry ³⁴. Asumiendo los valores p y q como parámetros desconocidos (ver abajo) lo que determina una muestra de 44 pacientes para una posibilidad de $p < 0.05$

Fórmula para estudios cuyo objetivo es la estimación de una proporción:

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

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 $Z\alpha = 1.96$

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla II. DEFINICIÓN DE VARIABLES				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	Caracterización fenotípica que define el sexo de un individuo.	Fenotipo del paciente.	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo.	Edad del paciente al momento del estudio.	Cuantitativa discontinua	Años
Hemoglobina glucosilada	Prueba que utiliza la fracción de la hemoglobina combinándose con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia en las últimas 12 semanas.	Cantidad de hemoglobina glucosilada 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.	Cualitativa Categórica	Controlado No Controlado
Respuesta bioeléctrica de los PEV	Presencia o ausencia de los componentes de los PEV.	Presencia o ausencia de los componentes de los PEV.	Cualitativa dicotómica	1. Presente 2. Ausente.
Latencia N75	Es el tiempo transcurrido desde el inicio del estímulo hasta el punto en el que la onda N75 alcanza su amplitud máxima.	Milisegundos desde el inicio del estímulo hasta el punto en el que la onda N75 alcanza su amplitud máxima.	Cuantitativa continua	Milisegundos
Latencia P100	Es el tiempo transcurrido desde el inicio del estímulo hasta el punto en el que la onda P100 alcanza su amplitud máxima.	Milisegundos desde el inicio del estímulo hasta el punto en el que la onda P100 alcanza su amplitud máxima.	Cuantitativa continua	Milisegundos
Morfología de los PEV	Se refiere a la forma que deben tener las ondas de acuerdo a la edad del paciente.	Se refiere a la forma que deben tener las ondas de acuerdo a la edad del paciente.	Cualitativa dicotómica	1. Normal 2. Anormal
Amplitud del componente N75-P100	Es el tamaño del potencial de acción medido en microvoltios, se mide desde el pico máximo de N75 hasta el pico de P100.	Tamaño máximo del potencial eléctrico en microvoltios.	Cualitativa dicotómica	1. Normal 2. Anormal

TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

El estudio se realizó en el servicio de Neurofisiología clínica de la UMAE HP CMN SXXI del IMSS, de la ciudad de México. Con previa autorización por el Comité de Investigación y Ética de la UMAE HP CMN SXXI.

Se revisaron registros de los PEV así como los expedientes de los pacientes con diagnóstico de DM1 que fueron enviados al servicio de neurofisiología del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI como parte de su protocolo de evaluación.

Se revisó el reporte de agudeza visual realizado a estos pacientes el cual se encuentra consignado en el registro de los PEV.

Se registró la información en una hoja de recolección de datos correspondiente a cada paciente (Anexo 3) y posteriormente se generó una base de datos en el programa Excel Microsoft® versión 2016.

Finalmente se codificó y procesó la información en el programa SPSS versión 22.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central para la descripción de las variables. Para el análisis estadístico se utilizó Chi cuadrada (Prueba exacta de Fisher) para comparación de variables nominales o categóricas por medio del programa SPSS, para la comparación de los hallazgos en los PEV mediante goggles y patrón reverso, así como paciente controlado y no controlado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO

De acuerdo a la metodología que se empleó en el estudio se considera un estudio sin riesgo, según el 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. Durante todo el estudio la información se manejó en forma confidencial y no se mencionaron nombre ni datos de los pacientes en forma individual en la presentación de los resultados. Este estudio fue autorizado por el comité de ética de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el No. de registro R/2020/3603/0011

RECURSOS EMPLEADOS Y FACTIBILIDAD

Los PEV son realizados como parte del estudio diagnóstico de los pacientes, con el equipo y el personal calificado del Servicio de Neurofisiología.

Los registros obtenidos y la información asociada se conservan en forma sistemática en el servicio en bases de datos que incluyen únicamente tipo de patología, sexo y edad a los que se les asigna un número secuencial, por lo que no implicaron gastos o tiempos adicionales.

El tesista realizó la recopilación, verificación y análisis de los datos en forma asesorada, mediante una base de datos diseñada especialmente y con programas de computación disponibles.

Los costos adicionales marginales (papelería, impresión, fotocopiado, etc. fueron cubiertos por los investigadores, por lo que no se solicitó presupuesto adicional.

RESULTADOS

En el periodo de junio 2018 a junio 2019 se realizaron 62 estudios de potenciales evocados visuales en pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1. De estos 62 pacientes solo 57 cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 57 pacientes, 25 fueron del sexo masculino (44%) y 32 del sexo femenino (56%). Respecto a la edad, la media fue de 13.7 años, con un mínimo de 11 y máximo de 16 años. (Tabla III)

Tabla III. Características de los pacientes pediátricos DM1 y PEV. (N=57)	
PACIENTE CON DM1 (N=57)	
GÉNERO, No (%)	
<i>Masculino</i>	25 (44)
<i>Femenino</i>	32 (56)
EDAD, Media (max-min)*	13.7 (11-16)

*max: máximo, min: mínimo.

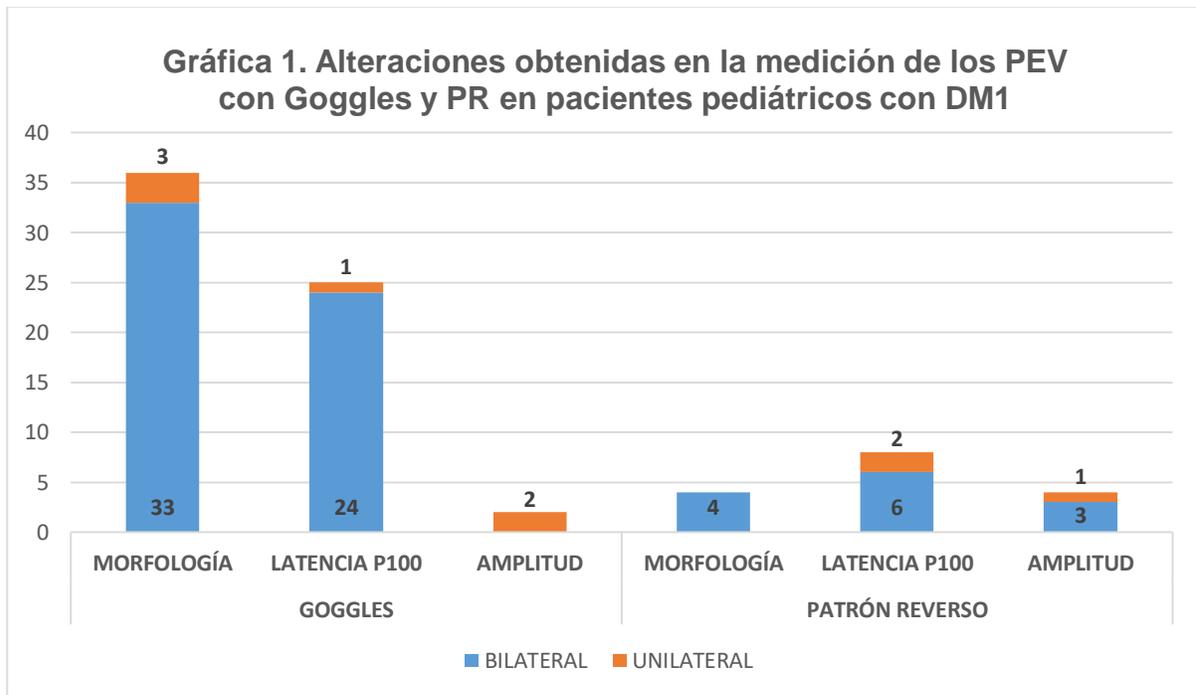
El 16% (n=9) de los pacientes presentaba ametropía lo cual se corrigió con la colocación de lentes previo a la realización del estudio. El resto de los pacientes, 84% (n=48) presentaron agudeza visual normal.

El 79% (n=45) de los pacientes contaban con evaluación por el servicio de oftalmología donde se determinó que no tenían datos de retinopatía diabética. El resto de pacientes, 12 (21%) no contaban con evaluación por dicho servicio. En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad, la media fue de 3.9 años con un rango de 6 meses a 9 años.

En los 57 pacientes se realizaron potenciales evocados visuales mediante técnica de goggles con flash (vía visual periférica) y patrón reverso (vía visual central). Se evaluó la respuesta bioeléctrica (presencia o ausencia de respuesta del potencial visual), la morfología, amplitud, replicabilidad y latencias absolutas la onda N75 y P100, estos valores se compararon con los datos de normativos para el análisis de los resultados.

En los PEV realizados con técnica de goggles (n=57), 3 pacientes tuvieron ausencia de respuesta, (1 bilateral, 2 unilateral), 36 pacientes tuvieron alteración en la morfología (bilateral 33 y unilateral 3). Presentaron prolongación de la latencia P100 28 (24 bilateral y 1 unilateral). La amplitud N75-P100 se encontró disminuida en 2 pacientes (unilateral).

Con técnica de patrón reverso (PR), se obtuvo respuesta bioeléctrica en todos los pacientes, presentaron alteración en la morfología 4 de manera bilateral, prolongación de la latencia P100 en 8 pacientes (6 bilateral y 2 unilateral) y disminución de la amplitud en 4 (3 bilateral y 1 unilateral). En la gráfica 1 se muestran estos resultados.



Cabe destacar que cada paciente tiene 2 vías visuales, cuyo daño puede ser independiente entre sí, por lo cual también se consideró a cada vía visual como unidad funcional, por lo que se evaluaron un total de 114 vías visuales.

1. TÉCNICA CON GOGGLES

Respuesta bioeléctrica: De las 114 vías visuales evaluadas, se encontró respuesta en 110 (96 %). No hubo respuesta en 4 (4 %), esto se refiere a que no se encontró potencial con el estímulo de luz roja con Goggles utilizado en el servicio de Neurofisiología Clínica. (Tabla 3)

Morfología: De las 110 vías donde se obtuvo respuesta mediante goggles, se encontró morfología normal en 41 (37 %) y morfología alterada (bífida) en 69 (63%).

Amplitud: La amplitud de las 110 vías visuales con respuesta bioeléctrica, fue normal en 108 (98 %) y disminuida en 2 (2 %).

Latencias absolutas: Se midieron las latencias para las ondas N75 y P100, encontrando los siguientes resultados para las 110 vías evaluadas: La latencia de la onda N75 fue normal en 108 (98 %) y prolongada en 2 (2 %); para la onda P100 fue normal en 61 (55 %) y prolongada en 49 (45 %).

2. TÉCNICA DE PATRÓN REVERSO:

Respuesta Bioeléctrica: Mediante la técnica de patrón reverso se encontró respuesta en las 114 vías (100%).

Morfología: De las 114 vías donde se obtuvo respuesta mediante damero, se encontró morfología normal en 106 (93%) y morfología alterada (anormal) en 8 (7%).

Amplitud: La amplitud fue normal en 107 vías (94%), y disminuida en 7 (6%).

Latencias absolutas: En las 114 vías evaluadas se midieron las latencias para las ondas N75 y P100, encontrando que para la onda N75 la latencia fue normal en 111 (97 %) y prolongada en 3 (3 %); para la onda P100 fue normal en 100 vías (88%) y prolongada en 14 (12%).

En la tabla IV se muestran los hallazgos neurofisiológicos de los PEV mediante goggles y PR, observando diferencia significativamente estadística en la frecuencia de alteraciones en la morfología y prolongación de la latencia entre las dos técnicas.

Tabla IV. Hallazgos neurofisiológicos de los PEV de pacientes pediátricos con DM1 (N=114)

CARACTERÍSTICA	PEV GOGGLES (N=114)		PEV Patrón Reverso (N=114)		X ² (p)
	N.	%	N.	%	
RESPUESTA					
BIOELÉCTRICA	110	96	114	100	
PRESENTE	4	4	0	0	
AUSENTE					
MORFOLOGÍA					
NORMAL	41	36	106	93	
ANORMAL	69	60	8	7	<0.0001
SIN RESPUESTA	4	4	0	0	
AMPLITUD					
NORMAL	108	95	107	94	
DISMINUIDA	2	1	7	6	0.171
SIN RESPUESTA	4	4	0	0	
LATENCIA N75					
NORMAL	108	95	111	97	
PROLONGADA	2	1	3	3	
SIN RESPUESTA	4	4	0	0	
LATENCIA P100					
NORMAL	61	53	100	88	
PROLONGADA	49	43	14	12	<0.0001
SIN RESPUESTA	4	4	0	0	

DISCUSIÓN

El deterioro del sistema nervioso central es una complicación frecuente de la diabetes, pero su importancia clínica aún se subestima. La fisiopatología exacta de la disfunción del nervio central no está clara, pero parece ser multifactorial, involucrando factores vasculares y metabólicos, similares a la patogénesis de la neuropatía periférica diabética.^{14,35}

Los potenciales evocados visuales son una herramienta útil para evaluar la vía visual en pacientes con diagnóstico de DM1 con la finalidad de detectar cambios en pacientes asintomáticos lo cual sería un predictor de síntomas futuros.^{22,36}

Se incluyeron 57 pacientes en el presente estudio con un predominio del género femenino con una relación 1.2:1 y edad media de 13 años, similar a los descrito por Lee 2017 y Gürbüz 2019.^{18,35}

Los hallazgos encontrados en los PEV de nuestro estudio se dividieron en dos principales grupos, los realizados con técnica de goggles y con PR. De igual manera se decidió analizar cada vía visual por separado ya que el daño puede ser de forma independiente.

En general, los resultados obtenidos en la técnica con goggles mostró mayor alteración respecto a la técnica con PR, obteniendo valor estadísticamente significativo de $p < 0.005$. Con técnica de goggles encontramos que la principal alteración fue la anormalidad en la morfología del potencial (60 %) seguido de la prolongación de la latencia de la Onda P100 (43%). Por otro lado, mediante PR observamos que predomina la prolongación de la latencia P100 (12 %). La amplitud se encontró disminuida en el menor número de casos sin embargo llama la atención que su alteración predomina en la técnica con PR donde se encontró alterada en el 6% (n=7) de los casos en comparación con el 1% (n=2) mediante goggles.

En el estudio realizado por Gürbüz 2019¹⁸ se analizaron los PEV de 60 niños con DM1, al comparar la latencia P100 con el grupo control se encontró significativamente

prolongada ($p=0.001$). En el estudio realizado por Karlica 2010³⁷ se analizaron los PEV de 30 pacientes con DM1. Se establecieron tres grupos, el primero estaba formado por pacientes con diagnóstico reciente, el segundo con diagnóstico no reciente y un tercer grupo control; En este estudio se encontró una significativa prolongación de la latencia en los pacientes con DM1 respecto al grupo control ($p<000.1$), no obstante no se encontró diferencia en esta prolongación en cuanto al tiempo de evolución, encontrando una correlación negativa entre el tiempo de diagnóstico y el valor de las latencias (*Coeficiente de correlación Pearson, $R=-0.18$*).³⁷

En el estudio realizado por Lee 2017 se analizaron los PEV en niños y adolescentes con diagnóstico reciente de DM (menos de un mes). Al comparar los hallazgos con un grupo control encontraron prolongación significativa de la latencia P100 y disminución de la amplitud del potencial lo cual sugiere un involucro temprano en la patología visual.³⁵ Otros autores (Sugantha 2016, Verrotti 2000 y Parisi 2001) describen hallazgos similares en cuanto a la prolongación de la latencia P100 en los PEV de pacientes con DM1 sin sintomatología ocular.^{14,36,38}

Alessandrini 1999 y Sugantha 2016 además refieren prolongación significativa de la latencia N75 en sus estudios lo cual difieren del nuestro encontrando solo prolongación de esta latencia en 2 pacientes con goggles y 3 con PR. Esto nos traduce a una relativa normalidad prequiasmática.^{14,39}

Los estudios comentados previamente se realizaron con técnica de PR, no encontrando reportes de hallazgos mediante técnica de goggles. La variabilidad en los hallazgos que encontramos en nuestro estudio con ambas técnicas podría deberse a que mediante goggles se utilizan disparos de luz roja lo cual estimula la visión periférica a través de los fotorreceptores (bastones) y mediante PR (Dámnero) se analiza principalmente la visión central.

Por otra parte, encontramos que, de los 57 pacientes de nuestro estudio, solo el 79% ($n=45$) contaban con evaluación por el servicio de oftalmología y se reportaban sin datos

de retinopatía diabética (RD). El resto de los pacientes (n=12) no contaban con evaluación, sin embargo, se referían asintomáticos al momento del estudio.

De estos 45 pacientes que contaban con dicha evaluación y no tenían el reporte de RD, se encontró prolongación de la latencia P100 con patrón reverso en 2 pacientes y 23 con goggles. Otros 6 pacientes que mostraban alteración en la latencia no contaban con evaluación por el servicio de oftalmología.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados mostraron que se encuentran alteraciones en la vía visual en pacientes con DM1 asintomáticos.

Estas alteraciones se presentaron con mayor frecuencia en los PEV realizados por técnica de goggles. Dentro de estas alteraciones, predominó la morfología anormal y prolongación de la latencia P100 con normalidad en el componente N75, indicando integridad de la vía prequiasmática.

Los resultados del estudio nos permiten llegar a la conclusión de que los PEV son un método útil para la detección de cambios en la conducción nerviosa central en pacientes con DM1 asintomáticos por lo que constituyen una herramienta objetiva y no invasiva para el cribado y seguimiento de estos pacientes.

Estudios posteriores deben enfocarse en la evaluación de la aparición de cambios electrofisiológicos en la vía visual de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad y otros factores de riesgo.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mayo Junio 2019	Julio Agosto 2019	Sept Oct 2019	Nov Dic 2020	Enero Febrero 2020	Marzo Abril 2020	Mayo Junio 2020	Julio Agosto 2020
DISEÑO MARCO TEÓRICO	X							
DISEÑO DE PROTOCOLO		X						
SOMETER PROCOLO A COMITÉ DE INVESTIGACIÓN		X	X	X	X	X		
RECOLECCIÓN DE DATOS						X		
ANÁLISIS DE DATOS							X	
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.								X
PREPARACIÓN Y ENVIO A CONGRESOS								X

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* **42 (suppl 1)**, S1–S2 (2019).
2. Asenjo, S., Muzzo B, S., Perez M.V., U. P. & Wilshaw M. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente. *Rev Chil Pediatr* **78**, 534–540 (2007).
3. Richardson SJ. Pancreatic pathology in type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pathol* **25**, 80–92 (2014).
4. Insitituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino (ENSANUT) 2016; México: Secretaria de Salud.
5. International Diabetes Federation (IDF). *Incidence of diabetes*. vol. Diabetes Atlas (International Diabetes Federation, 2013).
6. Craig, M. E., Hattersley, A. & Donaghue, K. C. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes* **10**, 3–12 (2009).
7. Katsarou, A. *et al.* Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers* vol. 3 1–18 (2017).
8. Moreno Villares, J.M. Diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes. *Nutr Hosp Supl* **3(1)**, 14–22 (2010).
9. Atkinson MA, et al. Type 1 diabetes. *Lancet* **383**, 69–82 (2014).
10. Rubio O. Diabetes mellitus en niños y adolescentes: complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *Pediatr Barc* **66 (3)**, 282–289 (2007).

11. Forster AS, et al. Changes in detection of retinopathy in type 2 diabetes in the first 4 years of a population-based diabetic eyed screening program: retrospective cohort study. *Diabet. Care* **9**, 322–325 (2013).
12. Donaghue, K. C. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes* **19**, 262–274 (2018).
13. Cardoso, J. F., Gomes, K. B., Fernandes, A. P. & et al. Evaluation of cytokines in type 1 diabetes patients with and without retinopathy. *J Bras Patol Med Lab* **53**, 31–37 (2017).
14. Sugantha, M. J. & Anitha, B. Visual evoked potentials in type 1 diabetes mellitus patients. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research* vol. 6 8 (2016).
15. Tenorio G. et al. Retinopatía diabética; conceptos actuales. *Rev Med Hosp Gen Mex* **73**, 193–201 (2010).
16. Dolu H, Ulas UH, Bolu E. Evaluation of central neuropathy in type II diabetes mellitus by multimodal evoked potentials. *Acta Neurol Belg* vol. 103(4) 206–11 (2003).
17. Gregori B, G. E., Pro S, C. A. & Accornero N. Luminance and chromatic visual evoked potentials in type I and type II diabetes: relationships with peripheral neuropathy. *Neurological Sciences* vol. 27 323–327 (2006).
18. Gürbüz, G. et al. The Evaluation of Pattern-Reversal Visual Evoked Potentials in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Iran. J. Pediatr.* **In Press**, (2019).
19. Heravian, J. et al. Pattern Visual Evoked Potentials in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *J. OPHTHALMIC Vis. Res.* **7**, 6.

20. Deák K, Fejes I & Janáky M. Further Evidence for the Utility of Electrophysiological Methods for the Detection of Subclinical Stage Retinal and Optic Nerve Involvement in Diabetes. *Med Princ Pract* vol. 25 282–285 (2016).
21. Elia Y, Naneman D, Rovet J, Abdotell M, et al. Color Visual Evoked Potentials in Children with Type 1 Diabetes: Relationship to Metabolic Control. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* vol. 46 4107–13 (2006).
22. Mariani E, Moreo G, Colucci GB. Study of visual evoked potentials in diabetics without retinopathy: correlations with clinical findings and polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* vol. 81 337–340 (1990).
23. Uzun N, Uluduz D, Mikla S & Aydin A. Evaluation of asymptomatic central neuropathy in type I diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* vol. 46(3) 131–7 (2006).
24. Rajesh K, et al. A Study on early detection of changes in visual pathway due to diabetes mellitus by visual evoked potential. *Int J Med Res Health Sci*. vol. 3(1) 161–164 (2014).
25. Várkonyi; et al. Impairment of Visual Evoked Potentials An early central manifestation of diabetic neuropathy. *Diabetic Care* vol. 25(9) 1661–1662 (2002).
26. Matanovic C, P. S. & Parapid B, P. I. Influence of the metabolic control on latency values of visual evoked potentials (VEP) in patients with diabetes mellitus type 1. *Archives Italiennes de Biologie* vol. 150 251–58 (2012).
27. Aminoff Michael. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. (2012).
28. Wilson-Pauwels. *Nervios Craneales en la salud y la enfermedad*. (Panamericana, 2013).
29. Noé Contreras, J. A. T. *Manual para la exploración neurológica y las funciones cerebrales superiores*. (Manual Moderno, 2013).

30. Richard S. Snell. *Neuroanatomía clínica*. (Wolters Kluwer, 2014).
31. American Clinical Neurophysiology Society Guidelines. Guideline 9B: Recommended standards for visual evoked potentials. (2006).
32. Iriarte, A. *Manual de Neurofisiología Clínica*. (Panamericana, 2013).
33. Halliday A.M. *Evoked potentials in clinical testing*. (Churchill Livingstone, 1993).
34. García-García, J. A., Reding-Bernal, A. & et al. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med* **2**, 217–224 (2013).
35. Lee, S. S., Han, H. S. & Kim, H. Visual-evoked potentials in children and adolescents with newly diagnosed diabetes. *Türk Pediatri Arş.* **52**, 133–137 (2017).
36. Parisi V & Uccioli L. Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* vol. 17 12–18 (2001).
37. Karlica, D. *et al.* Visual Evoked Potential Can Be Used to Detect a Prediabetic Form of Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetes Mellitus Type I. *Coll Antropol* **5** (2010).
38. Verrotti A, Lobefalo L, Trotta D, et al. Visual evoked potentials in young persons with newly diagnosed diabetes: a long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 240–4 (2000).
39. Alessandrini M, Paris V, Bruno E, Giacomini PG. Impaired saccadic eye movement in diabetic patients: the relationship with visual pathways function. *Doc Ophthalmol* vol. 99 11–20 (1999).

ANEXOS

ANEXO 1. VALORES NORMATIVOS DE LOS PEV EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

VALORES DE REFERENCIA DE LOS PEV EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.			
Edad	N75	P100	N145
0-1 semanas	133 (\pm 34)	137 (\pm 21)	206 (\pm 29)
1-4 semanas	115 (\pm 32)	135 (\pm 29)	200 (\pm 20)
5 semanas – 2 meses	97 (\pm 21)	134 (\pm 22)	196 (\pm 29)
9 semanas – 6 meses	86 (\pm 12)	121 (\pm 15)	174 (\pm 28)
7 – 11 meses	83 (\pm 11)	119 (\pm 11)	
1 – 2 años	80 (\pm 9)	115 (\pm 10)	
2– 4 años	76 (\pm 6)	105 (\pm 8)	148 (\pm 18)
> 4 años	76 (\pm 6)	105 (\pm 8)	149 (\pm 18)

Halliday A. M *Evoked potentials in clinical testing*. 2ª edición. Churchill Livingstone 1993. Pag. 492 - 496³³

ANEXO 2. TÉCNICA DE REGISTRO DE LOS PEV

1. Condiciones del paciente: El paciente debe encontrarse en reposo, tranquilo y confortable e idealmente en una cabina carente de luz.
2. Condiciones de estimulación:
 - Patrón específico: Para la realización de los PEV se utilizan estímulos visuales los cuales pueden ser mediante patrón específico de estímulo, entre los cuales se encuentra el patrón invertido o reverso. Éste consiste en barras horizontales o verticales de luminosidad, generalmente blanco y negro. La estimulación estructurada de luminosidad constante y contraste variable proporciona las respuestas más estables. La capacidad del paciente de enfocar y resolver los patrones, es crítica para la prueba con PEV con patrón por lo que es necesario la cooperación del paciente y generalmente se realiza en mayores de 6 años. Desenfocar el patrón afectará la latencia, amplitud y forma de la onda de las respuestas. Los sujetos que tienen errores de refracción, pueden ser probados con lentes apropiados.
 - Sin patrón específico: se encuentran los estudios realizados con flash o con goggles. El estímulo por flash consiste en disparos de luz blanca alternados con intervalos de oscuridad. En este caso se efectúa una estimulación masiva de todos los receptores visuales, esto da como resultado variaciones interindividuales del potencial registrado. Mediante la estimulación con goggles se utilizan disparos de luz roja, estimulando la visión periférica mediante los fotorreceptores (bastones).³¹
3. Electrodo: Se utilizan electrodos de oro o plata clorurada (discos de 5 mm de diámetro) que se colocan sobre la piel, la cual deberá limpiarse para que la impedancia sea menor de 5000 Ohms.
4. Registro: Para el registro se puede utilizar la técnica “Queen Square System” en el cual se colocan electrodos LO (occipital izquierdo), Mo (occipital medial)

y RO (occipital derecho), o se puede utilizar el sistema internacional 10-20 donde los electrodos se denominan O1 (occipital izquierdo), OZ (occipital central) y O2 (occipital derecho).

En niños se utiliza el sistema internacional 10-20 ya que no se basa en medidas establecidas, sino en un porcentaje en relación al tamaño de la cabeza del niño.³¹

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN Y DEMOGRÁFICOS	
No. PACIENTE _____	SEXO _____
EDAD AL MOMENTO DEL ESTUDIO _____	
FECHA DE NACIMIENTO _____	
FECHA EN QUE SE REALIZÓ EL ESTUDIO _____	
UTILIZA LENTES: SI _____ NO _____	
AGUDEZA VISUAL _____	
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA _____	EVALUACIÓN OFTALMOLOGÍA _____

EVALUACIÓN DEL OJO IZQUIERDO				
	GOGGLES		DÁMERO	
RESPUESTA BIOELÉCTRICA	SI	NO	SI	NO
MORFOLOGÍA	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
REPLICABILIDAD	SI	NO	SI	NO
AMPLITUD				
LATENCIA N75				
LATENCIA P100				
EVALUACIÓN DEL OJO DERECHO				
	GOGGLES		DÁMERO	
RESPUESTA BIOELÉCTRICA	SI	NO	SI	NO
MORFOLOGÍA	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
REPLICABILIDAD	SI	NO	SI	NO
AMPLITUD				
LATENCIA N75				
LATENCIA P100				