



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

**CORRELACIÓN DE SIGNOS CLÍNICOS CON HALLAZGOS
ELECTROFISIOLÓGICOS DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:**

ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

FEDERICO ENGEL NARVÁEZ QUINTERO



DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

M en C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**CORRELACIÓN DE SIGNOS CLÍNICOS CON HALLAZGOS
ELECTROFISIOLÓGICOS DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:
DR. FEDERICO ENGEL NARVÁEZ QUINTERO**

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México

M en C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DIRECTOR DE TESIS

M en C. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme dado la fortaleza y el entendimiento para lograr mis metas

A mi Esposa e hijas, por su amor y paciencia, han sido la inspiración para seguir adelante y no darme por vencido, que a pesar de la distancia las siento cerca y son parte de mis logros

A mis padres, cuyos principios me han guiado siempre, por haberme enseñado el valor que tienen las cosas y a luchar por mis sueños

A mis hermanos, que siempre han creído en mí, gracias por el apoyo incondicional

A la Dra. Patricia Medina por todo el tiempo y dedicación, por enseñarnos más que endocrinología, con mucho cariño y respeto

A mis amigas y compañeras de endocrinología; por haber sido mi familia, por haberme permitido conocerlas y ser parte de mi formación, por estar siempre cuando más las necesite. Gracias

A los pacientes del Hospital Infantil de México, por ser parte fundamental de mi formación, por brindarme el tiempo, paciencia y conocimientos, sin los cuales esto no sería ahora posible

INDICE

	Pagina
ANTECEDENTES	6
MARCO TEORICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
PREGUNTA DE INVESTIGACION	18
JUSTIFICACION	19
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y METODO	21
ANALISIS ESTADISTICO	23
DESCRIPCION DE VARIABLES	24
RESULTADOS	27
DISCUSION	29
CONCLUSIONES	31
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	32
CRONOGRAMA	33
BIBLIOGRAFIA	34
ANEXOS	

ANTECEDENTES

En las últimas tres décadas, la diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), ha incrementado su prevalencia dramáticamente en niños y adolescentes. Actualmente en Estados Unidos de Norteamérica, 1 de cada 3 casos nuevos diagnosticados con DM2 son pacientes menores de 18 años. Históricamente los primeros casos reportados entre 1979 y 1984, eran nativos americanos y canadienses, considerados un grupo homogéneo con susceptibilidad genética para DM2. Un incremento en la frecuencia de esta entidad se dio en la década de los 90s afectando predominantemente a las minorías étnicas, en especial negros e hispanos, al mismo tiempo se presentaron reportes de Japón y una década después en Europa. La DM2 es una entidad que no se ha limitado a un grupo étnico o región geográfica, siendo actualmente un problema de salud a nivel mundial (1).

Esta enfermedad causa una alta morbilidad y mortalidad, ya que se asocia al desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares, entre las cuales se encuentran la retinopatía, neuropatía y nefropatía diabética. La neuropatía diabética es un trastorno que puede tener manifestaciones clínicas evidentes o ser subclínica, de ahí la importancia de tratar de detectar oportunamente dicha comorbilidad.

En niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), la prevalencia de neuropatía diabética diagnosticada mediante estudios electrofisiológicos se ha documentado de un 28-57% en pacientes que no presentan signos o síntomas. Múltiples estudios han reportando amplias diferencias en la incidencia y prevalencia de neuropatía diabética. Dichas diferencias entre los estudios pueden explicarse por la falta de consenso en los criterios diagnósticos empleados en la valoración de la neuropatía diabética (4).

En estos pacientes, frecuentemente se encuentra alteración en la velocidad de conducción nerviosa, sin evidencia clínica de neuropatía al diagnóstico (2).

Entre los factores de riesgo de mayor importancia para el desarrollo de neuropatía diabética esta el mal control glucémico, duración de la enfermedad, edad de los pacientes (5-14 años), sexo masculino, estatura y pubertad (3).

En pacientes pediátricos con diabetes mellitus se ha documentado mayor frecuencia de daño nervioso periférico evaluado mediante pruebas electrofisiológicas.(5), sin embargo, la mayoría de estos pacientes no presentan signos ni síntomas clínicos. En un estudio en pacientes pediátricos con DM1, se reportó que hasta en un 10% de los pacientes presentaba datos clínicos de neuropatía, encontrando como signo más frecuente la abolición del reflejo aquiliano; asimismo, el 29% de los pacientes presentaba neuropatía subclínica identificada mediante estudio electrofisiológico, afectando principalmente extremidades inferiores. En dicho estudio, los pacientes con afección electrofisiológica tenían un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, talla más alta y un pobre control glucémico (6). En otro estudio realizado por Karsidag, se evaluó mediante velocidad de conducción a pacientes con diagnóstico de DM1 durante el primer año de diagnóstico, reportando parámetros electrofisiológicos anormales hasta en un 86.7% en nervio sural, 83.3% en nervio peroneo motor, 73.3% en nervio motor tibial posterior, 66.7% en nervio motor mediano, 63.3% en nervio motor ulnar, 60% nervio sensorial mediano y 46.7% en nervio sensorial ulnar. Se encontró una correlación inversa entre las concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la velocidad de conducción en nervios tibial posterior y peroneo. (7) En otros estudios se ha documentado además, que un estadio puberal avanzado (Tanner 4 a 5) es un factor asociado con disfunción sensorial periférica en pacientes con DM1 (OR 2.5, IC 95%, 1.2 - 5.0) (8).

Dentro de los métodos diagnósticos empleados para el diagnóstico de neuropatía en los pacientes con DM, se han empleado la exploración física, estudios electrofisiológicos y anatomopatológicos. En un estudio realizado por Brill y Perkins validaron el sistema de puntaje clínico de Toronto, al compararlo

con biopsia del nervio sural y estudios electrofisiológicos, haciendo de esta una herramienta útil para documentar y monitorear pacientes con neuropatía diabética periférica, en dicho estudio se evaluaron pacientes (9). Sin embargo, en otros estudios se ha reportado que los datos clínicos tienen poca sensibilidad para evaluar la neuropatía; Brown y cols, reportaron que en pacientes con neuropatía diabética de moderada a leve, que presentan mejoría en los estudios de velocidad de neuroconducción, no se documentaron cambios en los datos clínicos (10).

Asimismo, se ha evaluado la utilidad de pruebas sensoriales cuantitativas para medir neuropatía diabética en niños y adolescentes con DM1. Weintrob y cols, realizaron un estudio en donde evaluaron el puntaje de discapacidad neuropática y los factores asociados a dicho puntaje en pacientes con DM1. Se reportó una asociación de la primera prueba con el control glucémico y otras complicaciones microvasculares. Con estos resultados, se postuló que las pruebas sensoriales cuantitativas podrían ser una herramienta útil para evaluar la presencia de neuropatía diabética ya que se realiza en un menor tiempo y con un bajo costo, comparado con los estudios electrofisiológicos (11).

Blankenburg y cols, evaluaron la disfunción somatosensorial y su relación con duración de enfermedad y niveles de HbA1c, a través de una evaluación no invasiva en niños con neuropatía diabética por DM1. Se encontró que el umbral de detección de frío y dolor se relacionaban con mayores concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c). Asimismo, la hipoestesia al tacto tuvo una sensibilidad de 75%, especificidad de 89%, valor predictivo positivo de 75% y valor predictivo negativo de 89%. El 50% de los pacientes evaluados presentaban neuropatía subclínica de fibras largas y cortas (12).

Eppens y cols, compararon la prevalencia de neuropatía diabética en pacientes pediátricos con DM1 y DM2. La frecuencia de neuropatía periférica

fue similar (27% en DM1 y 21% de pacientes con DM2). La función de nervios periféricos fue evaluada mediante el umbral térmico (pruebas de frío y calor) y por umbral de vibración (biotensiómetro). Además, encontraron que los pacientes con DM2 presentaban mayor frecuencia de microalbuminuria e hipertensión que sus pares con DM1, en menor tiempo de evolución de la enfermedad. Sin embargo, en dicho estudio no se evaluó la presencia de neuropatía diabética mediante el estándar de oro (velocidad de conducción nerviosa) (13).

Pradeepa y cols, realizaron un estudio poblacional, reportando una prevalencia de 26.1% de neuropatía diabética en pacientes con DM2, siendo los factores de riesgo para presentarla, la edad, HbA1c y duración de la enfermedad, La función de nervios periféricos fue evaluada mediante el umbral de vibración (biotensiómetro). Amutha y cols , evaluaron el perfil clínico y complicaciones de 368 niños y adolescentes con DM 2, encontrando una prevalencia de neuropatía periférica de 14.2%, utilizando como métodos diagnósticos el umbral de percepción vibratoria (biotensiómetro). En ambos estudios no se evaluó la velocidad de neuroconducción.

Actualmente no existe un consenso sobre el momento en el que debe realizarse el tamizaje, ni que tipo de prueba diagnóstica emplear para la detección de neuropatía diabética en pacientes pediátricos con DM2; las recomendaciones actuales se basan en estudios realizados en población adulta. Asimismo, se han reportado prevalencias muy variables, por los distintos tipos de pruebas empleadas por lo cual resulta imperativo evaluar si los datos clínicos se correlacionan con los hallazgos electrofisiológicos en pacientes pediátricos con DM2.

MARCO TEORICO

Introducción

La DM es un conjunto de enfermedades asociadas con alteración del metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas resultado de una deficiencia en la secreción de insulina, resistencia a su acción o ambos.

La prevalencia de esta enfermedad en la edad pediátrica es muy variable de acuerdo a la población que se estudie. Se han reportado prevalencias tan bajas como es el caso de Inglaterra de 0.2% de los casos nuevos de diabetes mellitus, correspondiente a 0.038/1000 habitantes; hasta prevalencias más altas que se presentan en Estados Unidos, particularmente en indios Pima de Arizona donde la prevalencia se reporta en 51/1000 en este grupo de edad. De acuerdo a revisiones sistemáticas, actualmente se reporta una prevalencia global de DM2 en pacientes pediátricos de reciente diagnóstico hasta de un 45% (1-2).

Los reportes de incidencia de DM2 en pacientes pediátricos ha ido en incremento tanto en países en desarrollo como en países desarrollados; en Tokio corresponde a 2.8/100,000, en Taiwan 6.5/100,000, mientras que la prevalencia en Estados Unidos entre adolescentes de 15 a 19 años va de 2.3 a 50.9/100000 (3).

El aumento progresivo en la prevalencia de esta enfermedad en los niños, se reportó inicialmente en 1990 en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), en donde se observó que del total de pacientes diagnosticados con DM en este grupo de edad, tan sólo el 3% correspondía a DM2. En la actualidad se refiere incluso más del 45% de casos nuevos de diabetes que corresponden a este tipo de diabetes, sin que hasta el momento se reporten diferencias en cuanto a la incidencia o prevalencia global de DM1. En algunos países como

Japón, el comportamiento es aún de mayor relevancia, ya que hasta el 80% de los casos nuevos de diabetes, corresponden a DM2.

Generalmente los pacientes con DM2 son obesos y por tanto, con mayor riesgo de comorbilidades como hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad de hígado graso no alcohólico, los cuales les confieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Hillier y Pedula han demostrado un comportamiento clínico más agresivo de ciertas complicaciones, particularmente microalbuminuria, en pacientes diagnosticados con DM2 antes de los 45 años, en comparación con aquellos diagnosticados en edades más tardías. Aunado a esto, los adolescentes con DM2 demuestran menor adherencia al cuidado y tratamiento médico, lo cual los hace más vulnerables a desarrollar complicaciones de forma temprana.

La neuropatía diabética es una complicación microvascular que se presenta a largo plazo y que afecta a pacientes con DM1 Y DM2. Aunque las complicaciones crónicas rara vez se observan en niños con DM1, hay evidencia que la patogénesis y signos tempranos se pueden desarrollar durante la infancia y acelerarse durante la pubertad. Se han reportado signos y síntomas relacionados a neuropatía periférica en el 10% de los pacientes con DM1; siendo los más frecuentes dolor en miembros pélvicos, parestesia y/o hiperhidrosis.

El curso de la neuropatía diabética se puede clasificar en dos etapas: subclínica y clínica. Siendo la primera diagnosticada por alteraciones electrofisiológicas sin ningún síntoma clínico o enfermedad nerviosa periférica. En cambio la neuropatía clínica se define como un examen neurológico anormal con polineuropatía sensorial y motora periférica más alteración de la conducción nerviosa en al menos dos nervios periféricos o alteración inequívoca de estudios neuronales autónomos.

Patogénesis

Se cree que la neuropatía somática y autónoma tiene una etiología común, aunque aún no está bien dilucidada. Existen varias teorías que explican el desarrollo de neuropatía diabética. La teoría metabólica plantea que en el tejido nervioso se acumula sorbitol y disminuyen los niveles de mioinositol al exponerse a hiperglucemia; la formación de productos residuales de glicación activan la transcripción de genes proinflamatorios, incrementando el estrés oxidativo, ocasionando anormalidades funcionales y estructurales de los nervios periféricos. La segunda teoría, es la de la hipoxia, la cual propone que los nervios de los pacientes con diabetes se vuelven isquémicos por la inflamación y disfunción de los vasos sanguíneos endoneurales y perineurales; la disminución de la tensión de oxígeno se relaciona con la reducción de la velocidad de conducción motora, contenido de mioinositol, transporte axoplásmico y consumo de oxígeno. Se cree que ambas teorías se complementan y que el óxido nítrico es el puente que las une. El óxido nítrico se encuentra elevado en un inicio, favoreciendo la vasodilatación, pero luego se ve afectado por la generación de productos residuales de glicación y probablemente por resistencia de los vasos sanguíneos a su efecto.

Historia Natural de la Neuropatía Diabética

Las diferentes sensaciones son transmitidas por diversos tipos de fibras nerviosas. La vibración se transmite por fibras largas mielinizadas (fibras Ab), la sensación térmica por fibras cortas mielinizadas (B) y no mielinizadas (C). Pacientes diabéticos con afectación selectiva de fibras largas usualmente tienen la sensación vibratoria ausente o reducida, falta de balance y disminución de la propiocepción y sentido de posición. Cuando hay afectación de las fibras cortas, se observa disminución a sensaciones térmicas y dolorosas, lo que facilita la no detección de traumas en los miembros. En la fase temprana de la enfermedad los pacientes pueden aquejar síntomas subjetivos de; entumecimiento o sensaciones dolorosas de "pie frío" o "que

quema". La conducción nerviosa puede no estar afectada, incluso en la fase en la que el dolor es el síntoma predominante, por lo tanto hay una débil correlación con los datos clínicos. La mayoría de los estudios concuerdan en que la afectación de las fibras no mielinizadas (dolor, reducción de sensación de temperatura) preceden a las fibras largas y que algunos pacientes adultos con neuropatía diabética dolorosa puedan no tener signos de afectación de fibras largas. Incluso se han detectado pacientes jóvenes con DM1 incluso al poco tiempo del diagnóstico con afectación de fibras cortas y no largas. Hendriksen y cols. (REFERENCIA), encontraron que aunque la percepción a estímulos fríos estaba afectada selectivamente en algunos pacientes, no encontraron ningún soporte para la progresión de la enfermedad hasta la afectación de fibras largas en etapas más tardías de la enfermedad. En cuanto a que parte del nervio se afecta primeramente, los investigadores concuerdan que en los nervios largos en las extremidades pélvicas se afectan primero.

Métodos diagnósticos de Neuropatía Diabética

La identificación temprana de la neuropatía está justificada, ya que ofrece al paciente con DM una oportunidad crucial para modificar activamente el mal control glucémico antes de la aparición de morbilidad significativa asociada con la historia natural de la enfermedad. La declaración de consenso de San Antonio (Conference of the American Diabetes Association and American Academy of Neurology), recomienda que al menos un parámetro de cada una de las siguientes 5 categorías deben estar presentes para considerar la presencia de neuropatía diabética; perfil de síntomas; examen neurológico, pruebas sensoriales cuantitativas, estudios de neuroconducción y pruebas cuantitativas de función autonómica.

El método más confiable para determinar la presencia de neuropatía diabética, incluso en la fase asintomática, es la evaluación de la velocidad de conducción, la cual se puede estimar a través de métodos electrofisiológicos

con excelente reproducibilidad. El estudio de velocidad de neuroconducción es una prueba sensible, precisa, objetiva e independiente de la cooperación del paciente, por lo cual se considera el estándar de oro para la detección de neuropatía periférica; sin embargo es un método invasivo, con cierta dificultad técnica y examina selectivamente la disfunción de fibras largas. .

Los umbrales de percepción táctil, que se realizan con microfilamentos, son métodos bien establecidos para determinar la alteración de fibras largas en pacientes adultos, pero en niños han demostrado ser menos confiables, con una sensibilidad de solo 19% y especificidad de 64%. En un estudio Danés de diabetes en la infancia, se evaluaron 339 niños y adolescentes con diabetes, entre 6-18 años, con una duración de la enfermedad de 7.2 años, encontrando elevación del umbral de sensación de vibración en 62.5% de los pacientes. Por el contrario, el umbral de discriminación térmica, puede identificar anomalías en fibras cortas, que no puede ser determinada por ningún otro método. El daño a fibras cortas ha demostrado ser importante, como predictor del grado de dolor en la polineuropatía diabética dolorosa.

Abad y cols evaluaron 35 niños asintomáticos con DM1, en edades de 8-16 años, y los compararon con un grupo control de 35 no diabéticos en el mismo rango de edad. Evaluaron umbrales de frío-calor y umbral de dolor inducido por calor, en dorso de brazo y pie derecho; un 43% de los pacientes con DM1 presentaron anomalías de al menos un umbral sensorial.

Factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía diabética

En el estudio Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) se encontró que el tratamiento intensivo con insulina retarda el inicio y disminuye la progresión de neuropatía diabética en un 60%; además el mal control glucémico se ha asociado con formas más graves de neuropatía diabética. En la población pediátrica con DM1, se ha demostrado una correlación positiva entre el mal control glucémico y el desarrollo de neuropatía diabética. Un

pobre control metabólico se ha asociado con resultados más lentos de velocidades de conducción y elevación del umbral de sensación vibratoria. El efecto de la duración de la diabetes en la progresión de neuropatía diabética, se ha demostrado en la población pediátrica. Solder y cols, realizaron un estudio de seguimiento de 10 años en 144 niños recién diagnosticados con DM1, presentando velocidades de conducción disminuidas en el 25% de los casos al diagnóstico, presentando mejoría en los dos primeros años, después de este periodo; sin embargo, se observó un deterioro progresivo de las velocidades de conducción sensorial y motoras. La edad ha sido otro factor de riesgo asociado a la presencia de neuropatía diabética; en diversos estudios se ha documentado que los niños entre 5-14 años tienen mayor riesgo de complicaciones, que aquellos diagnosticados a una edad más temprana o después de la pubertad. El sexo masculino se ha considerado también un factor de riesgo, debido a la mayor producción de sorbitol y menor contenido de mionositol. La estatura se ha relacionado con el riesgo de polineuropatía diabética, siendo la mayor estatura una variable independiente en el análisis de latencia en los parámetros de conducción nerviosa. Asimismo, en pacientes adolescentes se ha demostrado que la pubertad es un factor de riesgo independiente para desarrollar neuropatía; algunas teorías postulan que las hormonas sexuales y factores de crecimiento pueden modular los efectos a largo plazo de la hiperglucemia y enfermedad vascular, esto aunado a que la pubertad es una etapa que se caracteriza por resistencia relativa a insulina y falta de apego al tratamiento, lo cual condiciona un mal control glucémico,

Asociación de la neuropatía diabética con otras complicaciones microvasculares

El papel fundamental del control metabólico en el desarrollo y progresión de las complicaciones en pacientes con DM ha sido bien estudiado. En estudios clínicos realizados por el grupo de diabetología pediátrica de la Universidad de Bruselas se ha sugerido que el tamizaje de retinopatía, neuropatía y

nefropatía subclínica debe de iniciarse al momento de la pubertad y continuar al menos cada 3 años después del diagnóstico de DM1 y en el caso de DM2 al momento del diagnóstico, para la detección temprana de trastornos subclínicos y su posible reversión al mejorar el control metabólico. Sin embargo, las recomendaciones están basadas en estudios realizados en población adulta.

Reversibilidad de Neuropatía Diabética

La observación de mejoría de las velocidades de conducción nerviosa en los primeros dos años de tratamiento, en pacientes con reciente diagnóstico de DM1, ha llevado a suponer que no hay aún daño estructural permanente en los primeros años de la enfermedad. Esto puede ser explicado por la teoría de hipoxia, ya que esta puede alterar la conducción de potasio y potenciales en el axón relacionada a la acidificación axoplásmica. Esto puede originar impulsos ectópicos y contribuir con síntomas como el dolor.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neuropatía diabética periférica, junto con las enfermedades vasculares periféricas, son el principal factor etiológico en el desarrollo de la úlcera en el pie diabético y la consecuente amputación del miembro en personas con DM. A través de la detección temprana y manejo de sus factores de riesgo, estas complicaciones, que ocasionan un alto costo emocional y físico, a menudo pueden ser prevenidas o retrasadas a través de medidas relativamente simples y de bajo costo.

Sin embargo, mientras que existen pruebas diagnósticas para la evaluación de retinopatía y nefropatía diabética, aun no hay una prueba diagnóstica estandarizada para neuropatía diabética periférica.

Para superar la variabilidad inter-examinador y las variaciones inherentes del examen clínico neurológico en pacientes con diabetes, se ha implementado como estándar de oro los estudios de electroconducción, siendo este un método confiable, reproducible y predictor de progresión a pie diabético. Aunque estas pruebas son en la actualidad el estándar de oro, no son amigables para una clínica ambulatoria, donde pruebas simples, rápidas, reproducibles y costo-efectivas serían necesarias.

Se ha determinado que la frecuencia de neuropatía diabética periférica en la población pediátrica con DM2 es elevada, presentándose hasta en la mitad de pacientes, por lo que resulta imperativo valorar la sensibilidad y especificidad de pruebas clínicas, al compararlas con el estándar de oro y valorar su utilidad para predecir daño neuropático y su correlación con el control glucémico en pacientes pediátricos con DM2.

Por lo que nos planteamos las siguientes

Preguntas de investigación

¿Cuál es la correlación de las pruebas clínica con los hallazgos electrofisiológicos en pacientes pediátricos con DM2?

¿Existe asociación entre el control glucémico y la neuropatía diabética en pacientes pediátricos con DM2?

JUSTIFICACIÓN

En paralelo con la creciente epidemia de obesidad en la población pediátrica, la DM2 ha surgido como un serio problema de salud pública en los adolescentes obesos. Aunque la DM1 continua siendo más prevalente en la población pediátrica, se ha demostrado que en adolescentes hispanos de 15-19 años la incidencia de DM2 supera a DM1.

La neuropatía diabética es una de las complicaciones que contribuye a una mayor morbilidad asociada a la DM con un impacto negativo en la calidad de vida. En pacientes pediátricos con DM1, esta complicación se presenta frecuentemente dentro del primer año del diagnóstico de la enfermedad, con manifestaciones subclínicas en la gran mayoría de los casos. En pacientes pediátricos con DM2 esta complicación se ha reportado hasta en la mitad de los casos, utilizando pruebas de conducción nerviosa considerada como el estándar de oro para su diagnóstico. Aunque presenta el inconveniente de ser un estudio doloroso, comúnmente no disponible y solo evalúa la función de fibras largas.

Ante lo expuesto, resulta de gran importancia el evaluar la utilidad de un método simple y rápido, en este caso el puntaje de discapacidad neuropática que consta de datos clínicos y valorar su correlación con hallazgos electrofisiológicos. La identificación temprana de esta complicación microvascular nos permitirá establecer las estrategias necesarias para tratar de disminuir o prevenir su progresión y dar un tratamiento oportuno de las mismas.

OBJETIVOS GENERALES

Describir la correlación de los signos clínicos con los hallazgos electrofisiológicos para diagnóstico de neuropatía periférica en pacientes pediátricos con DM2 que acuden a la clínica de atención al niño con diabetes del servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

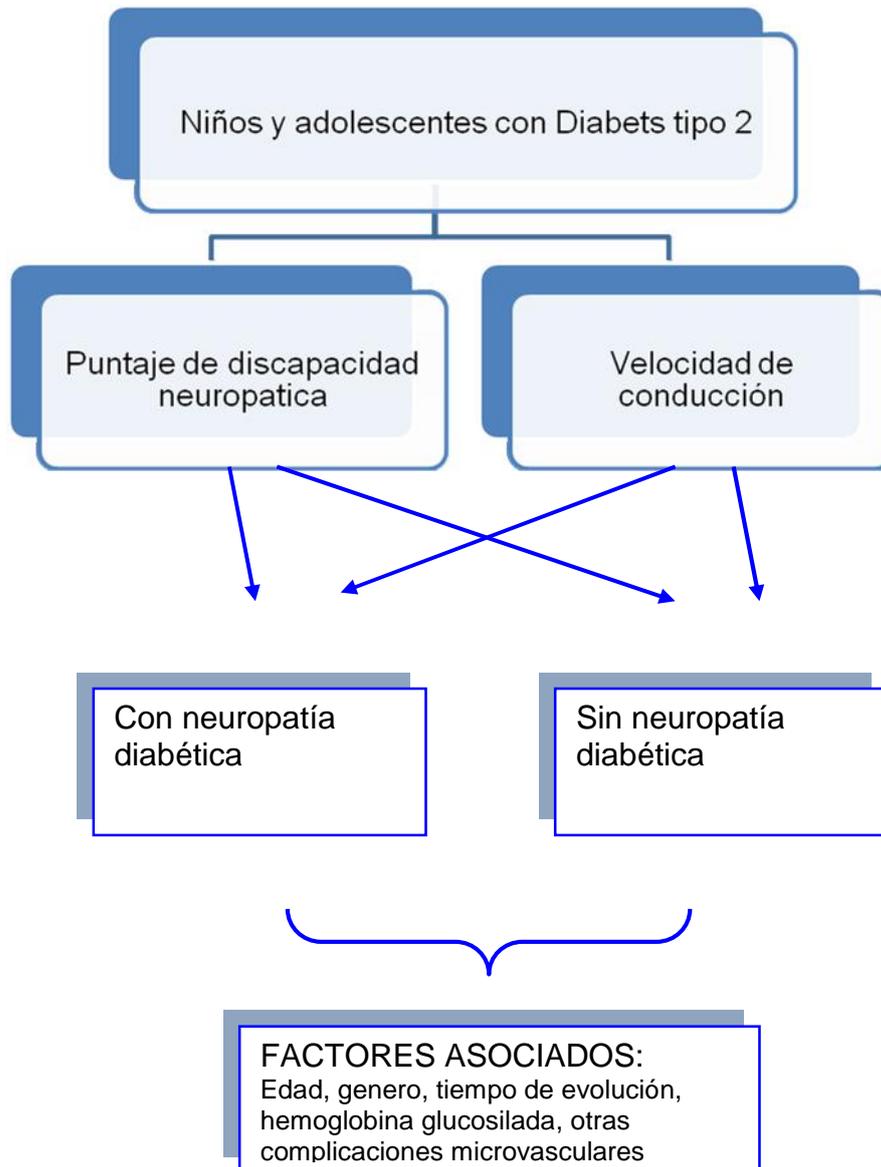
Valorar la sensibilidad, especificidad de la escala clínica para diagnóstico de neuropatía diabética comparada con velocidad de conducción nerviosa en adolescentes con DM2,

OBJETIVO ESPECIFICO

Describir si existe asociación entre el control glucémico y la presencia de neuropatía en adolescentes con DM2.

MATERIAL Y METODO

Estudio transversal comparativo de evaluación de prueba diagnóstica



Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de DM2 que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Edad 9 a 18 años
- Que cuenten con carta de consentimiento de los padres y asentimiento del paciente

Criterios de exclusión

- Otras complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía)
- Pacientes con enfermedades metabólicas previas
- Pacientes con enfermedades neurológicas previas
- Trastornos psiquiátricos
- Cualquier otra enfermedad crónico – degenerativa
- Incapacidad para cooperar durante el estudio

Se incluyeron 41 pacientes con diagnóstico de DM2 de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes atendidos en la clínica de atención al niño con diabetes del servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. A todos los pacientes incluidos se les tomó medidas antropométricas para evaluar peso, talla, circunferencia de cintura, tensión arterial y calcular el índice de masa corporal. Evaluación neurológica: aplicando un puntaje de síntomas neurológicos para evaluar dolor o malestar en miembros pélvicos, en total 5 (dolor, entumecimiento, hormigueo, debilidad e hiperhidrosis) síntomas con un puntaje máximo de 5 puntos. Un puntaje de discapacidad neuropática evaluando percepción vibratoria con un diapasón de 128-Hz, sensibilidad con microfilamento y percepción térmica en el dedo gordo de ambos miembros pélvicos, y presencia o ausencia de reflejos rotulianos (y aquileo). El puntaje otorgado a cada modalidad sensorial era de presente (0) o reducido o ausente (1) por cada miembro; los reflejos como normal (0), presente con reforzamiento (1) o ausente (2) en ambos miembros. El puntaje total anormal máximo es de 10, considerándose neuropatía

diabética periférica con un puntaje mayor o igual a 2. Asimismo se les realizará estudio de velocidad de neuroconducción en equipo Nicolet Viking

CLASIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

Neuropatía diabética

VARIABLE INDEPENDIENTE

Signos clínicos (ESCALA DE TORONTO)

Velocidad de neuroconducción

POTENCIALMENTE CONFUSORAS

Edad

Género

Edad al diagnóstico

Estadio de Tanner

Estatura

Tiempo de evolución de DM2

Nivel de hemoglobina glucosilada

Tipo de tratamiento farmacológico

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar). Se compararon variables clínicas y metabólicas entre los tres grupos de acuerdo a la escala de Toronto (0= normal, 1-2 subnormal, 2) mediante Análisis de Varianza (ANOVA) o Kruskal Wallis (en caso de distribución no semejante a lo normal). Se evaluó la sensibilidad y especificidad de la escala clínica de Toronto comparada con

la velocidad de neuroconducción a través de curvas ROC. Para el análisis de los datos se empleó el programa estadístico SPSS V.o 18.0. Se consideró una significancia estadística con $p < 0.05$.

DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES

Velocidad de neuroconducción:

Mide la fuerza y la velocidad de los impulsos propagados a través de los nervios periféricos. Se desencadena un potencial de acción a través de un estímulo bipolar localizado en la superficie de la piel. Depende en gran medida del grado de mielinización nerviosa. Un retraso en la misma traduce clínicamente desmielinización. Escala dicotómica; normal o alterada.

Amplitud:

En ondas sensoriales. Evalúa la fuerza eléctrica del impulso, lo cual refleja el número de axones activados adecuadamente. Correlaciona clínicamente con una adecuada integridad axonal. Una amplitud prolongada traduce clínicamente pérdida axonal o disfunción. La pérdida de amplitud es directamente proporcional al porcentaje de axones bloqueados. Es evaluada en microvolts.

Latencia:

Evalúa la velocidad de transmisión. El tiempo entre la estimulación del nervio y el registro de la onda medida en milisegundos. La latencia prolongada puede traducirse como una desmielinización nerviosa.

Estudio de neuroconducción sensorial:

Electrodos de registro localizados en la piel, directamente sobre el nervio (usualmente una rama puramente sensitiva).

Estudios de neuroconducción motora:

Los electrodos de registro localizados sobre un músculo innervado, para asegurar el registro de una respuesta puramente motora.

Dolor de Miembros pélvicos (Pies):

Experiencia sensorial desagradable, generalmente bilateral, empeora por las noches, no relacionado al esfuerzo físico y no causado por otra condición conocida como artritis, trauma o enfermedad vascular. Escala dicotómica presente o ausente.

Entumecimiento y Hormigueo:

Son sensaciones anormales que se pueden producir en cualquier parte del cuerpo, pero son más usuales en las manos, pies, brazos y piernas. La parte afectada se queda rígida pero flexible, siendo muy difícil poner en funcionamiento normal partes que se mueven gracias a las articulaciones. Se presenta una sensación de aumento de densidad muscular, seguida de un hormigueo continuo, agudo y que se vuelve mordaz al apoyar la zona afectada sobre una superficie dura o blanda y que se extiende a todo un pie, mano, brazo o pierna del cuerpo. Escala dicotómica presente o ausente.

Hiperhidrosis:

Excesiva producción de sudor ecrino, generalmente observado en manos y pies. Escala dicotómica presente o ausente.

Debilidad:

Falta o pérdida de fuerza de los músculos. Dicotómica, normales o disminuidos.

Reflejos Osteotendinosos:

Reflejo de estiramiento o monosináptico medular. Cuya función es de protección ante estiramientos excesivos, además sirve como base del tono muscular y de todo acto motor. Su ausencia es indicador de lesión de fibras largas. Según respuesta normales, ausentes o presentes con refuerzo.

Puntaje de discapacidad neuropática:

Evolución clínica diseñada para proporcionar una medición sensorial cuantitativa, valorando percepciones vibratorias, térmicas, dolor y reflejos. Su utilidad está en la valoración sensorial y motora de fibras cortas y largas. Puntaje anormal máximo es de 10, se considera neuropatía clínica con un puntaje mayor de 2.

RESULTADOS

Para evaluar la reproducibilidad del puntaje de discapacidad, 20 pacientes fueron examinados independientemente por dos médicos, cuyo puntaje final fue el resultado del acuerdo entre los médicos según el resultado de la evaluación clínica (>2 o no)

Se evaluaron 41 pacientes con el puntaje de discapacidad neuropática, encontrando alteración clínica franca (puntaje 2) en 9 pacientes, mientras que en 4 pacientes las pruebas clínicas fueron anormales y en 28 pacientes la evaluación clínica fue normal. Con respecto a las características clínicas como edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), estadio de Tanner, circunferencia de cintura y tensión arterial no se observó diferencia significativa entre los tres grupos (Tabla 1). En los pacientes con neuropatía clínica, se encontró que utilizaron dosis más elevadas de metformina (dosis de 2.05 ± 0.59 gr), comparados con los pacientes sin neuropatía clínica (1.93 ± 0.61 gr), $p=0.04$). (Tabla 1).

En cuanto a los parámetros bioquímicos se encontró que los pacientes con neuropatía clínica (escala 2), tuvieron mayores concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c), comparados con pacientes con escala subnormal y pacientes asintomáticos. ($p < 0.02$). El colesterol total presentó un patrón similar, estando esta elevado en pacientes con neuropatía clínica (179 ± 40.38 mg), $p=0.04$. (Tabla 2).

Con respecto a la asociación de los hallazgos clínicos y el estudio de neuroconducción, se encontró que todos los pacientes con neuropatía clínica presentaron una velocidad de neuroconducción anormal; sin embargo, en aquellos pacientes que no tenían hallazgos clínicos, se encontró que hasta un 38.9% tenían alteración en la velocidad de neuroconducción (Tabla 3).

Al comparar la exactitud diagnóstica de ambos métodos en base a la curva ROC encontramos que el puntaje de discapacidad neuropática tuvo un área bajo la curva (AUC= 0.763 [IC 95% 0.554-0.972], $p=0.028$) con una sensibilidad de 55% y especificidad de 98%. (Gráfica 1)

DISCUSIÓN

La mejor intervención hasta la fecha para prevenir el desarrollo o retardar la progresión de la neuropatía diabética es el buen control metabólico, Por lo tanto, la detección temprana de los pacientes con neuropatía es esencial para mejorar el control de la diabetes y para el enrolamiento en estudios de intervención.

El 31.7% de los pacientes evaluados por el puntaje de discapacidad neuropática presento algún grado de alteración en el estudio, siendo positivo en el 22%, lo cual está en relación con lo reportado por estudios de umbral de percepción táctil y vibración (21%), de los cuales ya se ha mencionado tienen una menor sensibilidad y especificidad comparados con la velocidad de neuroconducción además de que tienen la desventaja de requerir una cooperación en gran parte dependiente del paciente, lo cual se dificulta en pacientes pediátricos, por lo que no se consideran herramientas adecuadas en la valoración de neuropatía en niños y adolescentes.

En estudios previos principalmente en pacientes con diabetes tipo 1, se había encontrado como factores asociados a la presencia de neuropatía el pobre control glucémico, un mayor tiempo de evolución de la diabetes, talla alta, el inicio de la pubertad y una mayor edad.

En el caso de pacientes con diabetes tipo 2 se encontró como factor de riesgo para alteración de la velocidad de neuroconducción el promedio del porcentaje de HbA1C durante toda la evolución clínica, reportando una asociación directa entre el mal control glucémico y una mayor presencia de alteraciones en la velocidad de neuroconducción, con un OR=1.23,

En nuestro caso, se encontró una correlación entre el valor promedio de HbA1C y el puntaje de discapacidad neuropática, el cual ya había sido reportado en pacientes con diabetes tipo 1.

Se ha reportado prevalencia de neuropatía periférica en pacientes adolescentes con diabetes tipo 2, correspondiente al 50%, detectado mediante estudio electrofisiológico por velocidad de neuroconducción, la cual hasta el momento se ha considerado el estándar de oro para la evaluación e identificación temprana de esta patología, en nuestro estudio todos los pacientes que presentaron al menos una alteración clínica tenían una velocidad de neuroconducción alterada, siendo mas significativa para la afectación motora, sin embargo hasta un 38.9% de los pacientes con velocidad de neuroconducción alterad no tuvieron alteración clínica demostrada por el puntaje de discapacidad neuropática.

Al realizar la correlación entre ambas pruebas a través de la curva ROC, la baja sensibilidad del puntaje de discapacidad neuropática no la hace una prueba adecuada para el tamizaje de neuropatía diabética en pacientes adolescentes con diabetes tipo 2, por lo que la velocidad de electroconducción sigue siendo una herramienta útil para el diagnostico temprano de neuropatía subclínica en pacientes con diabetes tipo 2.

CONCLUSIONES

Dada la alta prevalencia de neuropatía periférica primordialmente motora en los pacientes pediátricos con diabetes tipo 2, la velocidad de neuroconducción es una herramienta útil para el diagnóstico temprano de la neuropatía subclínica, la cual debe de ser indicada desde el diagnóstico inicial de los pacientes.

El puntaje de discapacidad neuropática se ha correlacionado bien con el control metabólico de los pacientes con diabetes tipo 2, por lo que puede ser una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes con neuropatía

Se aconseja realizar estudio de velocidad de neuroconducción y no otra metodología ya que perderíamos la oportunidad de identificar oportunamente pacientes con neuropatías incipientes, ya ha sido demostrado que ésta tiene la mayor sensibilidad y especificidad; y la prevalencia que arroja es elevada

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El hecho de no contar con una valoración neurológica realizada por un neurólogo experto

El tamaño de muestra es pequeño, sin embargo la muestra incluida fue por conveniencia y estuvo formada por el 80% de los pacientes con DM2 que acuden a la clínica de atención al niño con diabetes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Meses					
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Selección de pacientes	X					
Elaboración de Protocolo	X	X				
Recolección de la Información		X	X			
Análisis de la Información				X		
Elaboración de resultados				X	X	
Elaboración y entrega de Informe Final					X	X

BIBLIOGRAFIA

1. **Shelley C. Springer et al.** Technical Report: Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2013; 131 :2 e648-e664
2. **Pinhas-Hamiel O, Zeitler P** 2007 Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 369:1823-1831
3. **Monti MC, Lonsdale JT, Montomoli C, Montross R, Schlag E, Greenberg DA.** Familial risk factors for microvascular complications and differential male-female risk in a large cohort of American families with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4650–5.
4. **Trotta D, Verrotti A, Salladini C, Chiarelli F** 2004 Diabetic neuropathy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 5:44-57
5. **Nelson D, Mah JK, Adams C, Hui S, Crawford S, Darwish H, Stephure D, Pacaud D** 2006 Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 7:305-310
6. **el Bahri-Ben MF, Gouider R, Fredj M, Ben BS, Mrad-Mazigh S, Mrabet A** 2000 Childhood diabetic neuropathy: a clinical and electrophysiological study. *Funct Neurol* 15:35-40
7. **Karsidag S, Morali S, Sargin M, Salman S, Karsidag K, Us O** 2005 The electrophysiological findings of subclinical neuropathy in patients with recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 67:211-219

8. **Hannon TS, Rao G, Arslanian SA** 2005 Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 116:473-480
9. **Bril Vera, Perkins Bruce A.** Validation of the Toronto Clinical Scoring System for Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care* 25:2048–2052, 2002
10. **Brown Mark J. et al.** Natural Progression of Diabetic Peripheral Neuropathy in the Zenarestat Study Population. *Diabetes Care* 27:1153–1159, 2004
11. **Weintrob Naomi, Amitay Iris, Lilos Pearl, Shalitin Shlomit, Lazar Liora, Josefsberg Zeev.** Bedside neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 21 (2007) 13-19
12. **Blankenburg M. et al.** Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non invasive screening assessment. *Diabet.Med.*29, 1425-1432 (2012)
13. **Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, Silink M, Donaghue KC** 2006 Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29:1300-1306
14. **R. Pradeepa, M. Rema, J. Vignesh, M. Deepa, R. Deepa and V. Mohan** 2008 Prevalence and risk factors for diabetic neuropathy in an urban south Indian population: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-55) *Diabetic Medicine*, 25, 407– 412

15. **Anandakumar Amutha, M.Sc., R.D., Manjula Datta, M.D., FRCP, Ranjit Unnikrishnan, M.D. Ranjit Mohan Anjana, M.D., and Viswanathan Mohan, M.D., Ph.D., D.Sc., FRCP, F.N.A. 2012.** Clinical Profile and Complications of Childhood- and Adolescent-Onset Type 2 Diabetes Seen at a Diabetes Center in South India. *Diabetes technology & Therapeutics* Volume 14, Number 6

ANEXOS

Tabla 1. Características demográficas, antropométricas y clínicas de adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a la Escala Clínica de

	Puntaje neuropatía			p
	0 n=28	1-2 n=4	>2 n=9	
Edad (años)	13.88 ± 2.56	14.56 ± 3.72	14.04 ± 3.23	0.91
Sexo (M/F)	12 / 16	2 / 2	4 / 5	0.96 ‡
Tiempo de evolución DM2 (años)	2.08 (0.1-7.0)	4.0 (0.84-8.34)	4.16 (0.84-8.34)	0.25 †
Peso (kg)	60.32 ± 16.09	65.38 ± 20	62.68 ± 17.16	0.84
Talla (metros)	1.57 ± 0.12	1.58 ± 0.17	1.57 ± 0.13	0.99
IMC (kg/m ²)	24.01 ± 4.74	25.65 ± 3.11	24.74 ± 2.97	0.79
Percentil IMC	89.00 ± 8.21	90.00 ± 5.25	90.00 ± 3.33	0.87
Circunferencia de cintura (cm)	81.82 ± 10.64	86.01 ± 3.61	85.88 ± 8.72	0.51
Indice cintura-talla	0.51 ± 0.06	0.54 ± 0.05	0.53 ± 0.03	0.59
Estadio de Tanner (I-II / III-V)	5 / 19	1 / 3	3 / 6	0.83 ‡
Tensión arterial sistólica (mm/Hg)	106.07 ± 11.96	108.7 ± 12.05	111.7 ± 7.90	0.43
Tensión arterial diastólica (mm/Hg)	67.64 ± 7.82	63.67 ± 3.21	70.00 ± 5.59	0.41
Tratamiento con insulina (%)	44.0	25.0	55.6	0.24 ‡
Tratamiento con metformina (%)	76.0	75.0	88.9	0.47 ‡
Dosis de insulina (UI/kg/día)	0.40 ± 0.23	0.56 ± 0.43	0.68 ± 0.35	0.07
Dosis de metformin (gr/día)	1.93 ± 0.61	1.12 ± 0.62	2.05 ± 0.59	0.04

Prueba de ANOVA o Kruskal Wallis (†), ² (‡).

Tabla 2. Características bioquímicas de los adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 de acuerdo a Escala Clínica de Discapacidad Neuropática

	Puntaje neuropatía			p
	0 n=28	1-2 n=4	>2 n=9	
HbA1c (%)	7.74 ± 2.35	7.35 ± 1.44	9.62 ± 1.39	0.02
Colesterol total (mg/dL)	149.59 ± 24.09	150.3 ± 26.9	179 ± 40.38	0.04
C-HDL (mg/dL)	45.00 ± 18.03	42 ± 14.7	43.11 ± 12.24	0.91
C-LDL (mg/dL)	86.31 ± 24.76	90.65 ± 30.49	110.44 ± 25.75	0.06
Triglicéridos (mg/dL)	114.19 ± 74.63	108.25 ± 73.07	159.56 ± 68.50	0.26

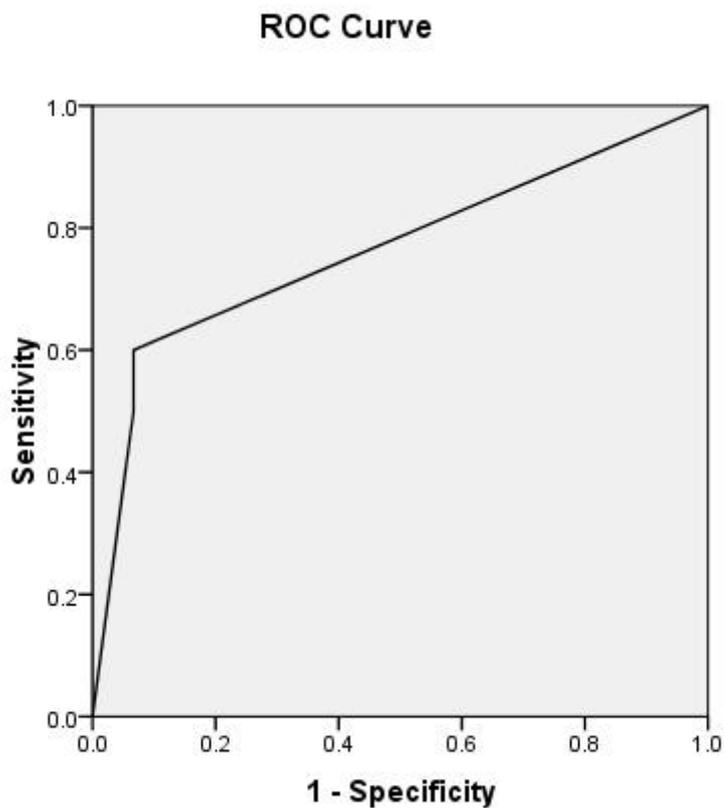
Prueba de ANOVA

Tabla 3. Comparación de los resultados de la Escala Clínica de Toronto vs velocidad de conducción nerviosa en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2

	Puntaje neuropatía			p
	0 n=28	1-2 n=4	>2 n=9	
Neuropatía sensitiva por VCN (%)	33.3	100	100	0.84
Neuropatía motora por VCN (%)	22.2	100	83.3	0.01
Neuropatía por VCN (%)	38.9	100	100	0.02

Prueba ²

Gráfica 1. Curva ROC para comparar la escala clínica de Toronto vs la velocidad de conducción nerviosa para el diagnóstico deneuropatía diabética en adolescentes con diabetes mellitus tipo 2



AUC= 0.763 (IC 95% 0.554-0.972), $p=0.028$

Sensibilidad de la Escala clínica 55%, especificidad 98%.