

Evaluación del desempeño cognitivo en escolares y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.

Yusmary El Kantar¹, Samy Duran², Roberto Lanes³ y Mariela Paoli¹

¹Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

²Oficina Estatal Antidrogas, Mérida, Venezuela.

³Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Clínicas Caracas, Caracas, Venezuela.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1; cognición; test WISC IV; cociente intelectual.

Resumen. El objetivo del trabajo fue evaluar el funcionamiento cognitivo de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) de la consulta de Endocrinología del IAHULA, y compararlo al de niños no diabéticos, así como investigar la posible influencia de factores relacionados con la enfermedad sobre la cognición. Se realizó un estudio observacional analítico, transversal, que incluyó un grupo de 30 pacientes con DM1 de 8 a 16 años de edad (16 varones) y un grupo control de 30 individuos pareados por edad, género, escolaridad y condición socioeconómica. Se realizó interrogatorio y revisión de historias clínicas para obtener datos sobre las características clínicas y el tratamiento de la DM1. Se les aplicó el test WISC IV para evaluar cognición y cociente intelectual (CI). La edad promedio de los pacientes fue de $13,27 \pm 2,31$ años, la mitad de ellos masculinos. Se encontraron puntajes menores en los distintos dominios del WISC IV en el grupo con DM1 al compararlos con los del grupo control ($p < 0,01$). El CI fue menor en los niños con DM1 que en los controles ($75,47 \pm 13,87$ frente a $88,57 \pm 11,06$; $p = 0,0001$); así mismo, se observó con mayor frecuencia un puntaje del CI inferior al percentil 10 en los pacientes con DM1 en comparación con los controles (63,3% frente a 33,3%; $p = 0,02$; Odds ratio: 3,45; IC95%: 1,19-9,99). Se concluyó que la DM1 impacta negativamente el desempeño cognitivo de niños y adolescentes. Se recomienda la evaluación cognitiva de estos pacientes, ya que podría repercutir en su vida diaria.

Evaluation of cognitive performance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.

Invest Clin 2023; 64 (1): 28 – 40

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, cognition, WISC IV test, intellectual coefficient.

Abstract. The study aimed to evaluate the cognitive functioning of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) recruited from the IAHULA Endocrinology Outpatient Unit and to compare it to that of non-diabetics as to investigate the influence on cognition of factors related to the disease. An analytical, cross-sectional observational study was carried out on a group of 30 patients with T1DM between 8 and 16 years of age and on a control group of 30 individuals matched by age, gender, education, and socioeconomic status. Interrogation and review of medical records to obtain data on the clinical characteristics and treatment of T1DM were conducted. The WISC IV test was then applied to evaluate cognition and intellectual coefficient (IQ). The average age of the diabetic patients was 13.27 ± 2.31 years, and half of them were male. Lower scores were found in the different domains of the WISC IV in the group with T1DM ($p < 0.01$). The IQ was found to be lower in children with T1DM than in controls (75.47 ± 13.87 vs. 88.57 ± 11.06 ; $p = 0.0001$). Likewise, a higher frequency of IQ scores below the 10th percentile was observed in the diabetic children (63.3% vs. 33.3%; $p = 0.02$; Odds ratio: 3.45; 95%CI: 1.19-9.99). It was concluded that T1DM negatively impacts the cognitive performance of children and adolescents. Cognitive evaluation of these patients is recommended, as it could affect their daily life.

Recibido: 08-08-2022 Aceptado: 22-09-2022

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un trastorno autoinmune, consecuencia de la destrucción gradual de las células β pancreáticas y la incapacidad del individuo para producir insulina, así, quienes la padecen dependen de la administración de insulina exógena para sobrevivir. El inicio de esta patología suele ocurrir durante la niñez y la adolescencia y afecta a casi 15 millones de niños en todo el mundo. En nuestro país la incidencia anual de DM1 es de aproximadamente 0,1 por cada 100.000 habitantes¹. Los efectos deletéreos de la DM sobre el sistema

nervioso periférico, sistema cardiovascular, ocular y renal son ampliamente conocidos, sin embargo, poca atención se ha dado a las consecuencias de este padecimiento sobre la función cognitiva².

La cognición se define como el grupo integrado e interrelacionado de procesos mentales involucrados en la adquisición, comprensión, almacenamiento del conocimiento y su uso en actividades de la vida diaria³. El funcionamiento cognitivo comprende múltiples dominios como la memoria, el lenguaje, la visuopercepción, la percepción, la atención y las funciones ejecutivas que incluyen razonamiento, resolución de

problemas y toma de decisiones, esenciales para todos los aspectos de la existencia cotidiana ⁴. Por disfunción cognitiva se entiende cualquier cambio en el funcionamiento cognitivo normal, que puede variar de sutil a severo ⁵. Los diferentes aspectos de la función cerebral se evalúan mediante el empleo de pruebas neurocognitivas ², entre las cuales, la escala de inteligencia WISC IV (Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition) ha sido una de las más utilizadas en educación e investigación ⁶.

Comparados con individuos sin diabetes, los pacientes con DM1 pueden tener reducción de la efectividad en las áreas cognitivas de inteligencia, velocidad de procesamiento de la información, atención y percepción visual ⁷; sin embargo, la evidencia correspondiente al impacto de la DM1 sobre la cognición es contradictoria y el debate continúa en relación a la presencia y extensión de la disfunción cognitiva general y de déficits en dominios específicos ⁸, así mismo, aún resulta controversial el efecto que sobre la cognición tienen la edad de aparición de la enfermedad, su tiempo de evolución, el tipo de debut, la historia de hipoglucemias severas y el grado de control metabólico. Pese a la diversidad de resultados en las investigaciones y aunque resulta razonable evaluar los potenciales déficits académicos y cognitivos en individuos con DM1, hoy por hoy esto no es parte de la atención clínica rutinaria ⁹.

Este trabajo tuvo como objetivo evaluar el desempeño cognitivo de los escolares y adolescentes con DM1 que acuden a la consulta de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), en Mérida, Venezuela, y compararlo al de individuos sin DM1. Hasta la fecha no se han realizado estudios de este tipo en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal, de campo, con un grupo de 30

niños y adolescentes con diagnóstico de DM1, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes ¹⁰, que acudían regularmente a la consulta de Endocrinología del IAHULA. La edad promedio de los pacientes era de $13 \pm 2,31$ años (rango de 8-16 años; 16 varones), todos al menos con 6 meses de evolución de su enfermedad. Un grupo control de 30 individuos pareados para edad, género, IMC, escolaridad y condición socioeconómica, en la mayoría de los casos se trató de familiares o compañeros de clase de los pacientes. Fueron excluidos sujetos con reportes previos de dificultades para el aprendizaje, con alteraciones visuales o auditivas severas, con diagnóstico previo de hipotiroidismo, de enfermedad neurológica, con complicaciones crónicas de la diabetes tales como retinopatía, nefropatía o neuropatía periférica o que recibían medicamentos que pudieran afectar la función cognitiva.

Procedimiento

El paciente y sus padres y/o representante legal firmaron un consentimiento escrito para participar en esta investigación y el estudio fue autorizado por el comité de ética del hospital. Se entrevistó a los representantes y se revisó la historia clínica de los pacientes para obtener la siguiente información:

- Antecedentes obstétricos, perinatales y del desarrollo psicomotor en los primeros años de vida.
- Nivel socioeconómico, que se expresó según puntaje en la escala de Graffar modificado ¹¹.
- Edad al momento del diagnóstico en años.
- Duración de la enfermedad expresada en años.
- Dosis total diaria de insulina, esquema de tratamiento y tipos de insulinas que recibía.
- Si debutó con cetoacidosis diabética (CAD) ¹² y el número de hospitalizaciones por CAD desde el diagnóstico.

- Número de episodios de hipoglucemias severas desde el diagnóstico. Se consideró hipoglucemia severa como aquel episodio asociado a deterioro del nivel de consciencia que requirió de la asistencia de otra persona para recuperarse ¹³.
- Grado de control glucémico estimado por el promedio del registro de glucometría capilar diaria en el hogar durante el último mes y/o por el resultado más reciente de hemoglobina glucosilada (HbA1c), cuando estaba disponible. Se clasificó como bueno si las glucemias en ayunas estaban entre 80 y 130 mg/dL, las de hora sueño entre 90 y 150 mg/dL y/o la HbA1c era inferior a 7,5%, de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes ¹⁴, y como malo si superaba esos valores.
- Nivel de escolaridad, tipo de institución, pública o privada, donde cursa sus estudios y rendimiento académico en el periodo escolar anterior, el cual se expresó de acuerdo a la calificación de 1 a 20 puntos.

Para valorar el desempeño cognitivo, el psicólogo asesor aplicó las 10 pruebas obligatorias del test WISC IV, estandarización mexicana ⁶, a los participantes diabéticos y a los controles, en sesiones individuales de 60 a 90 minutos de duración, sin tener conocimiento de la condición médica de cada sujeto. Los dominios que evalúa este test son:

1. Comprensión verbal, expresa habilidades de formación de conceptos, relaciones entre conceptos, definición de vocablos, comprensión social, juicio práctico, conocimientos adquiridos y agilidad e intuición verbal.
2. Análisis perceptual, mide la capacidad para interpretar estímulos visuales, formar conceptos abstractos y comunicación no verbal.
3. Memoria operante, evalúa memoria a corto plazo, atención, capacidad numérica y procesamiento auditivo.

4. Velocidad de procesamiento, mide la capacidad para focalizar la atención, explorar, ordenar y discriminar información visual a tiempo controlado y la velocidad psicomotora.

El día que se aplicó el test, todos los individuos se encontraban en periodo postprandial. Fueron pesados y tallados con ropa ligera y se calculó el índice de masa corporal (IMC-kg/m²). Se realizó medición de glucometría capilar pre test en los sujetos con DM1 para descartar hipoglucemias o hiperglucemias severas que pudieran afectar su desenvolvimiento durante la ejecución de la prueba. Se siguió el protocolo establecido en el manual técnico del WISC IV ⁶ para llevar a cabo cada uno de los subtests; los resultados expresados en puntos se trasladaron a una escala previamente establecida dependiendo de la edad del sujeto y con la sumatoria de los puntajes escalares de los 4 dominios se calculó el cociente intelectual (CI) del individuo. El puntaje del CI se categorizó en: deficiente si el resultado era inferior a 70, límite cuando estaba entre 70 y 79, medio bajo si correspondía al rango entre 80 y 89, promedio cuando se encontraba entre 90 y 110 y superior si era mayor a 110. Así mismo, se clasificó el CI en inferior al percentil 10 si el puntaje obtenido por el individuo era menor a 80 y superior o igual al percentil 10 si estaba igual o por encima de 80 ⁶.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar, las variables cualitativas en frecuencia absoluta y porcentajes. Las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas se determinaron con test de *t* de Student. La asociación entre variables categóricas se determinó mediante la aplicación del chi cuadrado, y cuando fue pertinente se determinó el *odds ratio* y el intervalo de confianza del 95%. Se realizó un análisis de regresión lineal simple y múltiple para determinar el impacto del diagnóstico de DM1, en comparación con

otras variables, en los resultados del CI. Se aplicaron correlaciones entre los resultados de los diferentes dominios del test WISC IV y del CI con las variables clínicas y paraclínicas de la DM1. Se consideró significancia estadística una $p < 0,05$. Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan las características demográficas y antropométricas de ambos grupos. La mayoría de los participantes pertenecía a los estratos socioeconómicos medio y medio bajo. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la calificación del último año escolar cursado, siendo inferior en el grupo con DM1 (15,91 frente a 17,04 puntos; $p < 0,02$); además, este grupo asistía con mayor frecuencia a instituciones públicas (73,3% frente a 46,7%; $p < 0,03$). No hubo diferencia en las demás variables es-

tudiadas. Con respecto a los pacientes con DM1, la edad mínima al debut fue de 1 año y la máxima de 14 años. La duración promedio de la enfermedad fue de 4 años, dos terceras partes había debutado en CAD. El 36,67% de los pacientes ($n=11$) tenía un buen control metabólico y el 63,33% ($n=19$) un mal control (glucemia en ayunas $125,36 \pm 37,23$ mg/dL frente a $178,36 \pm 56,86$ mg/dL y HbA1c $6,84 \pm 0,39$ frente a $9,84 \pm 1,96$, respectivamente; $p < 0,005$). El 53,3% recibía tratamiento con esquema basal bolo fijo, siendo la insulina cristalina y los análogos de insulina basal los tipos más frecuentemente utilizados.

Con respecto a los antecedentes perinatales, obstétricos y del desarrollo psicomotor, factores que podrían afectar la cognición, no se encontraron diferencias en la edad materna al nacer ($25,67 \pm 5,63$ años en los pacientes y $27,31 \pm 5,48$ en los controles), el peso al nacer ($3.235,33 \pm 460,07$ frente a $3.174,62 \pm 401,69$ g), la talla al na-

Tabla 1

Características demográficas y antropométricas del grupo de pacientes con DM1 y del grupo control.

Variables	Casos n=30	Controles n=30	p
Sexo			
Femenino	14 (46,7)	15 (50,0)	NS
Masculino	16 (53,3)	15 (50,0)	
Edad (años)	$13,27 \pm 2,31$	$13,18 \pm 2,37$	NS
Talla (m)	$1,52 \pm 0,15$	$1,54 \pm 0,15$	NS
Peso (Kg)	$44,99 \pm 13,93$	$46,02 \pm 12,83$	NS
Índice de masa corporal (kg/m^2)	$18,96 \pm 3,11$	$18,82 \pm 2,56$	NS
Condición socio económica			
Media Alta	7 (23,3)	12 (40,0)	NS
Media	12 (40,0)	11 (36,7)	
Media Baja	10 (33,3)	7 (23,3)	
Baja	1 (3,3)	0 (0)	
Institución educativa			
Pública	22 (73,3)	14 (46,7)	0,03*
Privada	8 (26,7)	16 (53,3)	
Calificación último año escolar	$15,91 \pm 1,97$	$17,04 \pm 1,80$	0,02*

Datos de variables categóricas en número y (%) y de variables continuas en $\bar{X} \pm \text{DE}$. *Significativo estadísticamente.

cer ($49,63 \pm 2,09$ frente a $48,96 \pm 2,34$ cm), ni en complicaciones del embarazo, de la edad neonatal o del desarrollo psicomotor.

Al comparar los promedios de los resultados obtenidos en las distintas pruebas obligatorias del WISC IV, si bien se evidenciaron puntajes más bajos en el grupo de pacientes con DM1 en todos los subtests, hubo significancia en analogías, razonamiento con figuras, serie de números y letras, matrices y búsqueda de símbolos (Tabla 2). Todos los puntajes promedio en los diferentes dominios del WISC IV, fueron significativamente inferiores en el grupo con DM1 ($p < 0,01$), y el CI fue 13 puntos menor en los pacientes que en los controles ($75,47 \pm 13,87$ frente a $88,57 \pm 11,06$; $p = 0,0001$) (Tabla 3).

En la Tabla 4 se presenta la clasificación de los resultados del CI. En 20% de los pacientes con DM1, el puntaje obtenido correspondió a la categoría deficiente y sólo un 10% alcanzó un resultado catalogado como promedio, mientras que, entre los controles, no hubo casos deficientes y el 50% se encontró en el promedio ($p = 0,002$). Veinte pacientes con DM1 (63,3%) tuvieron resultados inferiores al percentil 10 frente a 10 controles (33,3%) ($p = 0,02$). Al calcular el *odds ratio* se observó que el hecho de padecer DM1 incrementa 3,45 veces el riesgo de obtener un puntaje de CI inferior al percentil 10 (IC95%: 1,19-9,99).

Dado que existía desigualdad entre los grupos con respecto al tipo de institución

Tabla 2

Puntaje de los subtests de la prueba WISC IV en el grupo de pacientes con DM1 y en el grupo control.

Subtests	Casos n=30	Controles n=30	p
Construcción con cubos	$31,37 \pm 15,45$	$35,43 \pm 12,07$	NS
Analogías o semejanzas	$16,03 \pm 9,17$	$22,50 \pm 8,60$	0,007*
Retención de dígitos	$14,60 \pm 2,54$	$15,80 \pm 3,40$	NS
Razonamiento con figuras	$14,10 \pm 4,06$	$16,20 \pm 3,54$	0,03*
Claves	$44,20 \pm 13,71$	$47,07 \pm 11,95$	NS
Vocabulario	$23,87 \pm 10,66$	$28,57 \pm 11,24$	NS
Serie de números y letras	$14,60 \pm 4,88$	$17,80 \pm 3,69$	0,006*
Matrices	$16,80 \pm 4,82$	$20,03 \pm 5,08$	0,01*
Comprensión	$20,90 \pm 7,70$	$24,50 \pm 8,15$	NS
Búsqueda de símbolos	$21,77 \pm 8,44$	$26,10 \pm 7,06$	0,03*

Datos en $\bar{X} \pm DE$. * Significativo estadísticamente.

Tabla 3

Puntajes de los dominios y del cociente intelectual según la prueba WISC IV en el grupo de pacientes con DM1 y en el grupo control.

Dominios	Casos n=30	Controles n=30	p
Comprensión verbal	$76,73 \pm 16,74$	$90,10 \pm 16,80$	0,003*
Análisis Perceptual	$78,93 \pm 14,18$	$88,23 \pm 12,07$	0,008*
Memoria Operante	$85,67 \pm 14,13$	$96,23 \pm 13,20$	0,004*
Velocidad de Procesamiento	$81,23 \pm 14,59$	$89,43 \pm 10,40$	0,01*
Cociente Intelectual	$75,47 \pm 13,87$	$88,57 \pm 11,06$	0,0001*

Datos en $\bar{X} \pm DE$. * Significativo estadísticamente.

Tabla 4

Clasificación del cociente intelectual de acuerdo al manual técnico del WISC IV y al valor del percentil 10 en el grupo de pacientes con DM1 y en el grupo control.

Variables	Casos n=30	Controles n=30	p
Por Puntos:			
Deficiente (<70 pts)	6 (20,0)	0 (0,0)	0,002*
Límite (70-79 pts)	13 (43,3)	10 (33,3)	NS
Medio bajo (80-89 pts)	8 (26,7)	5 (16,7)	NS
Promedio (90-110 pts)	3 (10,0)	15 (50,0)	0,002*
Por Percentil:			
< pc 10	19 (63,3)	10 (33,3)	0,002*
≥ pc 10	11 (36,7)	20 (66,7)	OR: 3,45 IC:1,19-9,99

Datos en número y (%). * Significativo estadísticamente.

donde cursaban estudios, y para aclarar si los resultados en el WISC IV eran consecuencia de ésta diferencia o del diagnóstico de DM1, se realizó un análisis de regresión lineal simple y múltiple, con el CI como variable dependiente y la institución educativa pública o privada y el grupo de pacientes con diabetes o controles como variables independientes. Se encontró que, aunque la institución tuvo significancia en el análisis lineal simple ($p=0,008$), la pierde en el análisis múltiple ($p=0,056$). Por lo tanto, el hecho de cursar con un diagnóstico de DM1 explica más del 26% de las diferencias en el CI ($p=0,001$; $R^2: 0,269$; CoefB: -11,356; IC95%: -17,94 a -4,77).

En el análisis de correlación no hubo significancia entre los valores de HbA1c o de glucemias en ayunas con el CI de los pacientes. Sin embargo, se notó una correlación lineal negativa significativa entre la glucemia pre-test y los resultados de las subpruebas analogías ($r=-0,420$; $p=0,02$), vocabulario ($r=-0,436$; $p=0,016$) y series ($r=-0,466$; $p=0,009$), así como con el puntaje en los dominios comprensión verbal ($r=-0,480$; $p=0,007$), memoria operante ($r=-0,441$; $p=0,01$), y con el CI ($r=-0,489$; $p=0,006$; Fig. 1).

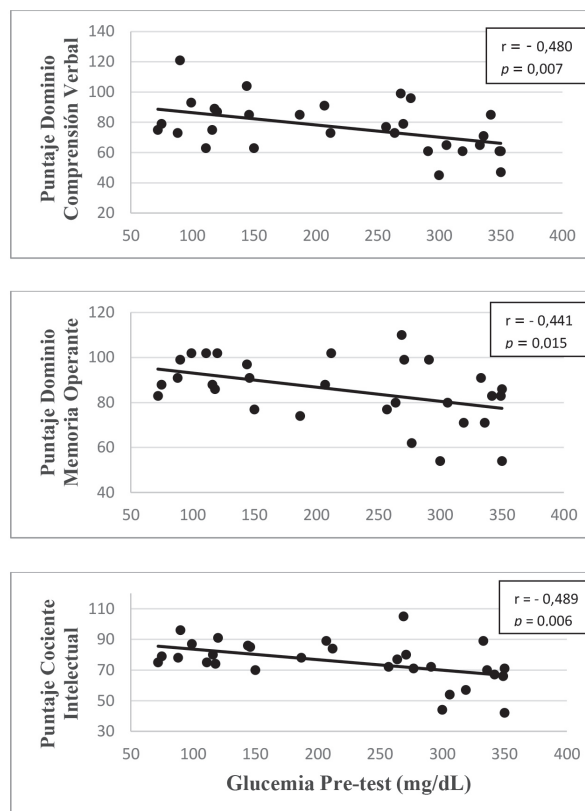


Fig 1. Correlaciones de la glucemia pre-test (mg/dL) con el puntaje de los dominios comprensión verbal (superior), memoria operante (medio) y con el cociente intelectual (inferior).

Para facilitar la comparación de nuestros resultados con los de distintas investigaciones internacionales, los pacientes con DM1 fueron categorizados de acuerdo a variables clínicas como la edad al momento del diagnóstico (≤ 7 o > 7 años), la duración de la enfermedad (≤ 2 o > 2 años), el control metabólico (bueno o malo) y la presentación o no de CAD o hipoglucemias severas después del diagnóstico. El 63,3% fue diagnosticado luego de los 7 años de edad, un poco más del 50% tenía más de 2 años de evolución de la diabetes, el 43,3% había sufrido al menos un episodio de CAD luego del debut, sólo el 20% había experimentado al menos un episodio de hipoglucemia severa. En la Tabla 5 se muestran los promedios de los puntajes

en cada uno de los dominios del WISC IV y del CI en estos subgrupos de pacientes con DM1. Si bien, los pacientes con más de 2 años de evolución de la patología mostraron valores más bajos en la mayoría de los puntajes, solo la memoria operante alcanzó significancia ($p=0,01$), lo que concuerda con un puntaje más bajo en el subtest retención de dígitos en estos pacientes ($13,63 \pm 2,22$ frente a $15,71 \pm 2,94$; $p=0,02$). Aunque no hubo diferencias significativas según el control metabólico, en el subtest series de números y letras, los individuos con DM1 con un buen control alcanzaron un resultado significativamente mejor que los pacientes con mal control ($16,33 \pm 3,37$ frente a $12,87 \pm 5,62$; $p=0,05$). No hubo diferencias en los demás

Tabla 5

Puntajes de los dominios de la prueba WISC IV y del cociente intelectual en el grupo de pacientes con DM1 según características clínicas de la enfermedad.

Categoría	Comprensión verbal	Análisis Perceptual	Memoria Operante	Velocidad de Procesamiento	Cociente Intelectual
Debut					
≤ 7 años n=11	78,91 $\pm$ 20,76	77,73 $\pm$ 12,21	83,09 $\pm$ 12,67	79,45 $\pm$ 13,56	75,00 $\pm$ 14,16
> 7 años n=19	75,47 $\pm$ 14,40	79,63 $\pm$ 15,49	87,16 $\pm$ 15,04	82,26 $\pm$ 15,42	75,74 $\pm$ 14,08
Tipo de Debut					
En CAD n=20	77,45 $\pm$ 18,38	77,45 $\pm$ 15,25	85,30 $\pm$ 14,92	80,05 $\pm$ 15,79	75,05 $\pm$ 15,67
Sin CAD n=10	75,30 $\pm$ 13,65	81,90 $\pm$ 11,95	86,40 $\pm$ 13,14	83,60 $\pm$ 12,27	76,30 $\pm$ 10,02
Duración					
≤ 2 años n=14	75,00 $\pm$ 13,24	81,86 $\pm$ 16,37	92,36 $\pm$ 10,95	84,36 $\pm$ 15,55	78,00 $\pm$ 13,63
> 2 años n=16	78,25 $\pm$ 19,60	76,38 $\pm$ 11,91	79,81 $\pm$ 14,28*	78,50 $\pm$ 13,60	73,25 $\pm$ 14,13
Control metabólico					
Bueno n=11	80,18 $\pm$ 13,03	80,36 $\pm$ 13,88	86,73 $\pm$ 9,03	80,09 $\pm$ 10,47	76,73 $\pm$ 9,89
Malo n=19	74,74 $\pm$ 18,56	78,11 $\pm$ 14,67	85,05 $\pm$ 16,59	81,89 $\pm$ 16,76	74,74 $\pm$ 15,94
CAD post diagnóstico					
Sí n=13	75,08 $\pm$ 21,14	76,77 $\pm$ 14,69	83,92 $\pm$ 16,54	76,92 $\pm$ 16,61	72,85 $\pm$ 16,99
No n=17	78,00 $\pm$ 13,00	80,59 $\pm$ 14,00	87,00 $\pm$ 12,34	84,53 $\pm$ 12,34	77,47 $\pm$ 11,06
Hipoglucemia severa					
Sí n=6	83,83 $\pm$ 10,93	84,67 $\pm$ 10,58	84,50 $\pm$ 8,92	81,67 $\pm$ 8,62	79,50 $\pm$ 5,24
No n=24	74,96 $\pm$ 17,63	77,50 $\pm$ 14,79	85,96 $\pm$ 15,30	81,13 $\pm$ 15,88	74,46 $\pm$ 15,21

Datos de variables continuas en $\bar{X} \pm DE$. CAD: cetoacidosis diabética * Valor de $p=0,01$ vs. ≤ 2 años.

puntajes entre las distintas categorías. Tampoco se observó asociación del control metabólico y de las demás variables clínicas de los pacientes con el CI categorizado.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que la DM1 tiene un impacto negativo sobre el CI de los niños y adolescentes que la padecen, quienes presentan 13 puntos menos con respecto a los controles. El menor desempeño de los pacientes con DM1 fue evidente en todos los dominios del WISC IV. Efectos similares fueron obtenidos por Shehata y col.¹⁵ en Egipto en 40 niños con DM1, cuyo CI se encontraba disminuido en comparación con sujetos sin DM (83,14±19,60 frente a 95,89±11,54; $p=0,001$). Del mismo modo, Lin y col.¹⁶ en Australia evaluaron 95 pacientes con DM1 seguidos en promedio por 12 años y evidenciaron que el CI de los casos con DM1 era significativamente menor al de los controles (100,94±12,87 frente a 105,18±12,87; $p=0,4$). Así mismo, el metanálisis de He y col.⁸ del 2018 demostró que los niños que sufren DM1 tienen peores resultados en cognición que los controles ($g=-0,46$; $p<0,01$; IC95%: -0,30 a -0,06). En nuestro trabajo se encontró que los niños con DM1 tienen un riesgo (*odds ratio*) 3 veces mayor de presentar un CI bajo (menor del pc 10) que aquellos sin DM1.

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el deterioro cognitivo en personas con DM, tales como: hipo e hiperglucemia, CAD, déficit de insulina, activación de vías inflamatorias, producción de especies reactivas de oxígeno y complicaciones microvasculares^{3,17}. La mayoría de estos mecanismos están interrelacionados y podrían influenciar las habilidades cognitivas a través de diferentes vías fisiopatológicas que conducirían a disminución del flujo sanguíneo cerebral, disfunción de la barrera hematoencefalica, alteración del metabolismo energético cerebral, del metabolismo de los neurotransmisores y de la actividad sináptica, defectos estructura-

les como disminución del volumen cerebral y daño axonal y de la mielina¹⁸.

Los hallazgos de esta investigación contrastan con los resultados de López y col.¹⁹ en España que en 42 niños y adolescentes con DM1 con un muy buen control metabólico consiguieron un CI similar al del grupo control (110,74±13,80 frente a 110,84±20,72) tras aplicar el test WISC-R y otras baterías neurocognitivas, y sólo obtuvieron diferencias significativas en el subtest construcción con cubos. También son diferentes a los de Ly y col.²⁰ que en su grupo de 33 adolescentes y adultos jóvenes australianos con DM1 no encontraron diferencias significativas en su CI (100,7±2,0 frente a 102,5±1,4). Cabe destacar que en estos estudios los pacientes con DM1 se encontraban en buen control metabólico. Al respecto, en nuestro trabajo se pudo demostrar una correlación lineal negativa entre la glucemia pre-test y el CI, y en el subtest serie de números y letras el grupo con DM1 en mal control metabólico tuvo valores significativamente menores que el grupo control. El estudio de Stanislawska-Kubiak y col.²¹ en 68 individuos con DM1 de 6-17 años a quienes aplicaron el WISC-R, puso en evidencia que los sujetos con HbA1c mayor a 8,6% tenían peores resultados en esa prueba neurocognitiva que aquellos con una HbA1c menor a 7,5% (CI: 110,27±11,09 frente a 116,06±11,64 respectivamente; $p=0,003$). Se podría argumentar con estos resultados que el control metabólico de niños y adolescentes con DM1 podría afectar su desempeño cognitivo.

En relación al rendimiento académico, se encontraron calificaciones más bajas en el grupo de pacientes con DM1; similares resultados fueron documentados por Dahlquist y col.²² en Suecia, quienes encontraron que el promedio de puntajes escolares de 5.159 adolescentes con DM1 era de 3,15±0,01 y el de los controles de 3,23±0,04 ($p<0,001$ en una escala de 1 a 5). También coincidió con los hallazgos de Román y col.²³ en Chile, quienes al evaluar 66 niños con DM1 encon-

traron calificaciones inferiores a las de niños no diabéticos ($5,6 \pm 0,7$ frente a $6,0 \pm 0,2$; $p=0,0002$ en una escala de calificaciones del 1 al 7). Por otra parte, nuestros resultados divergen de la experiencia de Cooper y col.²⁴ en Australia, quienes en 426 niños con DM1 con un promedio de HbA1c de 8,3% encontraron que esta condición no estuvo asociada a una disminución en el desempeño escolar después de evaluar habilidades numéricas, lectura, escritura y gramática, utilizando el programa nacional de evaluación NAPLAN. Igualmente, Skipper y col.²⁵ en Dinamarca, a través de test escolares de aplicación nacional que evalúan las habilidades en lectura y matemáticas, no encontraron diferencias significativas entre niños con DM1 y los controles no diabéticos.

La edad al momento del diagnóstico no parece tener efecto en los puntajes en el WISC IV obtenidos por nuestros pacientes con DM1, así como tampoco en el estudio de Shehata y col.¹⁵. Del mismo modo Semenkovich y col.⁹ al aplicar el WJIII General Information Test y el Spatial Relations Test en 61 niños y jóvenes con DM1, concluyeron que la edad de inicio de la diabetes no fue asociada con resultados del CI ni con habilidades académicas, y más recientemente Kirchhoff y col.²⁶ al evaluar 61 niños y adolescentes con DM1 demostraron que la edad de inicio de la enfermedad no tuvo ningún efecto significativo en el desempeño cognitivo medido por los test Woodcock-Johnson y Children's Memory Scale.

Nuestros pacientes con más de 2 años de evolución de la enfermedad obtuvieron puntajes significativamente más bajos sólo en el dominio memoria operante; es probable que la alteración en la memoria a corto plazo sea el marcador más sensible y de pronta aparición en nuestro grupo. Es de destacar que, aunque el planteamiento de que a mayor duración de la diabetes hay más exposición al daño en el tejido cerebral, no todos los estudios en niños han podido demostrar el efecto deletéreo de la duración de la diabetes sobre la cognición. Así, en el estudio de Marcos y

col.²⁷ en 30 pacientes argentinos con DM1 menores de 18 años de edad, no se encontró diferencia significativa en el CI, ni en los dominios del WISC IV en función del tiempo de evolución de la enfermedad. Son necesarios estudios prospectivos con un mayor número de sujetos para determinar si los efectos de las variables clínicas de la diabetes sobre la cognición se hacen evidentes con el transcurrir del tiempo.

Al considerar el efecto del tipo de debut (con o sin CAD) sobre el desempeño cognitivo, no se detectó efecto alguno, tal y como fue reportado por el estudio de Semenkovich y col.²⁸ en 66 niños y adolescentes con DM1, al aplicar el WJIII. Por el contrario, Aye y col.²⁹ evaluaron a 144 niños con DM1, menores de 10 años de edad, con el test de inteligencia Wechsler para preescolar y primaria y encontraron que el grupo que había debutado en CAD tenía un CI 6 puntos por debajo ($p=0,03$).

No se encontró ningún resultado significativo al evaluar el efecto de episodios de hipoglucemia severa sobre el CI, ni sobre los distintos dominios del WISC IV en concordancia con los hallazgos de otras investigaciones^{11,17}. Se debe señalar que sólo 6 sujetos en nuestro grupo habían reportado esta complicación aguda, por lo que es posible que no se haya podido detectar alguna asociación debido a la escasa ocurrencia de la misma. Recientemente, Rama y col.³⁰ concluyeron que el efecto de la hipoglucemia severa en la función cognitiva de los pacientes con DM1 depende de la edad, demostrando un moderado efecto deletéreo sólo en menores de 10 años y en los mayores de 55.

Este es el único trabajo de éste tipo llevado a cabo en nuestro país hasta la fecha y basado en nuestra revisión bibliográfica, el tercero en Latinoamérica^{23,27}. Entre sus fortalezas se encuentra el hecho de incluir un grupo control, pareado por edad, sexo, condición socioeconómica y estado nutricional. Entre las limitaciones, se reconoce la ausencia de resultados de HbA1c en la totalidad de los pacientes, la limitada exposición de los

sujetos con DM1 a hipoglucemias severas, al igual que el número relativamente pequeño de participantes y la corta evolución promedio de la enfermedad.

En conclusión, este estudio demostró que la DM1 afecta significativamente y de forma negativa la función cognitiva de niños y adolescentes. Los resultados sobre el CI y los dominios del test WISC IV deben ser interpretados como un signo temprano de disfunción cognitiva, con posibles repercusiones en la vida diaria de estos individuos que requieren estricto auto-monitoreo de sus glucemias, seguimiento de pautas nutricionales y de esquemas de tratamiento algunas veces complejos. Al igual que en la detección de complicaciones microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica, debe hacerse énfasis en el diagnóstico precoz de alteraciones en la función cognitiva de estos pacientes. Para ello se deben incorporar pruebas sencillas, económicas y no invasivas, como los test neuropsicológicos, en el cuidado rutinario de niños y adolescentes que viven con DM1, e incluir acompañamiento psicopedagógico como una medida para intentar superar las deficiencias encontradas.

Financiamiento

El trabajo fue financiado por los propios autores, no se solicitó financiamiento externo.

Conflicto de interés

Ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés.

Número ORCID de los autores

- Yusmary El Kantar (YEK):
0000-0001-6853-3688
- Samy Durán (SD):
0000-0001-5025-6969
- Roberto Lanes (RL):
0000-0001-6365-5176
- Mariela Paoli (MP):
0000-0003-2034-3337

Participación de los autores

- YEK: tuvo la idea, desarrolló el protocolo, participó en la selección de los pacientes, colaboró en el análisis estadístico, redactó todo el documento. Este fue su trabajo especial de grado para obtener el título de Especialización en Endocrinología.
- SD: aplicó los tests psicológicos a todos los niños y adolescentes, hizo recomendaciones en la redacción de los resultados y revisó todo el artículo
- RL: revisó e hizo sugerencias de interés y pertinentes al artículo
- MP: revisó y corrigió desde el protocolo hasta el artículo final y realizó todos los análisis estadísticos aplicados. Fue tutora del trabajo especial de grado.

REFERENCIAS

1. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:481-497.
2. Kodl C, Seaquist E. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29:494-511.
3. Hamed S. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:409-428.
4. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes* 2016;7:412-422.
5. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:591-604.
6. Wechsler D. Manual Técnico del WISC- IV. México: El Manual Moderno; 2007:1-19.
7. Shalimova A, Graff B, Gasecki D, Wolf J, Sabisz A, Szurowska E, Jodzio K, Narkiewicz K. Cognitive dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2239-2249.

8. He J, Ryder AG, Li S, Liu W, Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2018;9:1342-1353.
9. Semenkovich K, Patel PP, Pallock AB, Beach KA, Nelson S, Masterson JJ, Hershey T, Arbeláez AM. Academic abilities and glycaemic control in children and young people with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2016;33:668-673.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(supplement 1):s81-s90.
11. Méndez -Castellano H, Méndez MC. Estratificación social y biología humana. *Arch Venez Puer Ped* 1986;49:93-104.
12. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Warren WR, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10:s118-133.
13. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-jack S, Fish L, Heller SR, Rodríguez H, Rosenzweig J, Vigersky R. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the ADA and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-1395.
14. American Diabetes Association. Children and adolescents. *Diabetes Care* 2017;40:s105-s113.
15. Shehata G, Eltayeb A. Cognitive function and event-related potentials in children with type 1 diabetes mellitus. *J Child Neurol* 2010;25:469-474.
16. Lin A, Northam EA, Werther GA, Cameron FJ. Risk factors for decline in IQ in youth with type 1 diabetes over the 12 years from diagnosis/illness onset. *Diabetes Care* 2015;38:236-242.
17. Chen R, Shi J, Yin Q, Li X, Sheng Y, Han J, Zhuang P, Zhang Y. Morphological and pathological characteristics of brain in diabetic encephalopathy. *J Alzheimers Dis* 2018;65:15-28.
18. Feinkohl I, Prince JF, Strachan MW, Frier BM. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:46 doi:10.1186/s131.95-015-0130-5.
19. López ML, Portellano JA, Martínez R. Evaluación neuropsicológica de la diabetes mellitus tipo 1 en la infancia. *Av. Diabetol* 2010;26:353-357.
20. Ly TT, Anderson M, McNamara KA, Davis EA, Jones TW. Neurocognitive outcomes in young adults with early onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2011;34:2192-2197.
21. Stanislawska-Kubiak M, Mojs E, Wojciak RW, Piasecki B, Matecka M, Sokalski J, Kopczyński P, Fichna P. An analysis of cognitive functioning of children and youth with type 1 diabetes (T1DM) in the context of glycaemic control. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:3453-3460.
22. Dahlquist G, Källén B. School performance in children with type 1 diabetes: a population-based register study. *Diabetologia* 2007;50:957-964.
23. Román R, Garrido V, Novoa V, Mundaica G, Pichuante E, Rivera A, Torres A, Fuentes M, Fuentes A, Linares J. Control metabólico y rendimiento escolar en niños con diabetes tipo 1. *Rev Chil Pediatr* 2017;88(5):586-594.
24. Cooper MN, McNamara KA, de Klerk NH, Davis EA, Jones TW. School performance in children with type 1 diabetes: a contemporary population-based study. *Pediatr Diabetes* 2016;17:101-111.
25. Skipper N, Gaulke A, Sildorf SM, Eriksen TM, Nielsen NF, Svensson J. Association of type 1 diabetes with standardized test scores of Danish schoolchildren. *JAMA* 2019;321(5):484-492.
26. Kirchhoff BA, Jundt DK, Doty T, Hershey T. A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2017;18:443-449.
27. Marcos R, Papendiek L, Bin L, Rodríguez E, Krochik AG. Impacto de la diabetes tipo 1 en el desarrollo neurocognitivo de niños entre 5 y 18 años. *Medicina Infantil* 2015;22:201-209.
28. Semenkovich K, Bischoff A, Doty T, Nelson S, Siller AF, Hershey T, Arbeláez AM. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:492-499.

-
29. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen K, Hershey T, Cato A, Weinzier S, White NH, TsalikianE, Jo B, Reiss A. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care* 2019;42;443-449.
30. Rama Chandran S, Jacob P, Choudhary P. A systematic review of the effect of prior hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:1-18.