

# PREVALENCIA DE COMPLICACIONES MICROVASCULARES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: ASOCIACIÓN CON CONTROL METABÓLICO, EDAD Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD.

Briceño Yajaira<sup>1</sup>, Maulino Nora<sup>2</sup>, Gaffaro de Valera Loida<sup>2</sup>, Marcano Henry<sup>2</sup>, Pérez Marvelys<sup>2</sup>, Paoli-Valeri Mariela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Niños "J. M. de los Ríos" Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(3): 152-161

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar la frecuencia de complicaciones microvasculares (CM) en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), y su asociación con control metabólico, edad y tiempo de evolución.

**Métodos:** se revisaron 253 historias de pacientes con DM1 (2004-2006). Se recolectó: edad, sexo, estadio puberal, duración de la diabetes, control metabólico (promedio HbA1c) y presencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía.

**Resultados:** de los pacientes, 118 eran masculinos (46,6%) y 135 femeninos (53,4%), 8,7% preescolares, 31,7% escolares y 59,6% adolescentes. El 23,2% tenía buen control metabólico, el 76,8% mal control. Se estudió la presencia de complicaciones en 116 pacientes, 61 (52,6%) presentaron alteración, 4 (3,5%) tuvieron retinopatía, 57 (49,1%) nefropatía y 26 (22,4%) neuropatía. Las complicaciones mostraron asociación significativa con la duración de la enfermedad ( $p < 0,003$ ), la edad ( $p < 0,009$ ), el desarrollo puberal ( $p < 0,007$ ) y fueron más frecuentes en los pacientes con mal control (no significativo). La edad fue la variable explicativa más importante de la presentación de complicaciones ( $R^2: 0,200$ ; RRI: 1,227; IC: 1,108 a 1,358;  $p = 0,0001$ ).

**Conclusión:** las CM en este grupo de pacientes con DM1 tuvieron una prevalencia similar a la reportada en la literatura, y se asociaron con mayor duración de la enfermedad y mayor edad. Se deben proponer estrategias para mejorar el control metabólico.

**Palabras claves:** diabetes mellitus tipo 1, control metabólico, complicaciones crónicas.

## ABSTRACT

**Objective:** to determine the frequency of microvascular complications (MC) in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1), and its association with metabolic control, age and time of evolution.

**Methods:** records of 253 patients with DM1 (2004-2006) were reviewed. Age, sex, pubertal status, duration of diabetes, metabolic control (mean HbA1c) and presence of MC (retinopathy, nephropathy and neuropathy) were collected.

**Results:** of the patients, 118 were male (46.6%) and 135 female (53.4%), 8.7% preschoolers, 31.7% schoolchildren and 59.6% adolescents. Good metabolic control was observed in 23.2% and poor control in 76.8%. The presence of complications was studied in 116 patients, 61 (52.6%) showed alterations, 4 (3.5%) had retinopathy, 57 (49.1%) nephropathy and 26 (22.4%) neuropathy. Complications were significantly associated with disease duration ( $p < 0.003$ ), age ( $p < 0.009$ ), pubertal development ( $p < 0.007$ ) and were more common in patients with poor control (not significant). Age was the most important explanatory variable of the presence of complications ( $R^2: 0.200$ ; Odd's ratio: 1.227, IC: 1.108 to 1.358,  $p = 0.0001$ ).

**Conclusion:** the MC in this group of patients with DM1 had a prevalence similar to that reported in the literature, and were associated with longer duration of disease and older age. It should propose strategies for improving metabolic control.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, metabolic control, chronic complications.

Artículo recibido en: Julio 2012. Aceptado para publicación en: Agosto 2012.

Dirigir correspondencia a: Dra. Yajaira Briceño: jmendoya@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la niñez, con una prevalencia de alrededor del 0,2% en menores de 20 años, y representa un problema de salud pública a nivel mundial. Datos de grandes estudios epidemiológicos indican que la incidencia de DM 1 se ha incrementado de 2 a 5% en el mundo, principalmente en menores de 5 años de edad<sup>1</sup>. Se reportan incidencias tan bajas como 0,1/100.000 por año en China y en Venezuela, 2,4/100.000 en Japón, intermedias, de 10 a 20/100.000 por año en Estados Unidos, y tan altas como 36,5/100.000 por año en Sardinia y en Finlandia<sup>2</sup>. En Latinoamérica se espera un aumento del 14% en los próximos 10 años<sup>3</sup>. A pesar de la tendencia familiar, que se aprecia en aproximadamente 10% de los casos, no existe un patrón reconocido de herencia<sup>4</sup>.

La hiperglucemia juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones microvasculares en adolescentes y adultos con DM1, por lo que el adecuado control metabólico es uno de los pilares fundamentales del tratamiento intensivo en la diabetes<sup>5,6</sup>. En los pacientes adolescentes, el tratamiento intensivo comparado con el tratamiento convencional reduce el riesgo y progresión de retinopatía en 53%, neuropatía clínica en 60% y microalbuminuria en 54%. La diferencia en valores de HbA1c fue de 8,1% en el grupo intensivo vs. 9,8% en el convencional<sup>4,7,8</sup>.

Se ha determinado que las complicaciones crónicas de la diabetes en los adultos generalmente tienen su aparición después de diez o más años de evolución de la enfermedad, sin embargo existen pocos datos sobre esta situación en niños y adolescentes<sup>9</sup>.

En general, las complicaciones crónicas son infrecuentes en el niño e incluso en el adolescente con larga evolución de la enfermedad, aunque complicaciones incipientes pueden detectarse desde 2 a 5 años después del diagnóstico. La infancia y la adolescencia son períodos durante los cuales la educación y el tratamiento intensivo pueden prevenir o retardar la aparición de complicaciones<sup>10</sup>. El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de complicaciones microvasculares en niños y adolescentes con DM1, y establecer su asociación con el control metabólico, la edad y el tiempo de evolución de la diabetes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Sujetos:** Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo donde se obtuvieron los datos de las historias clínicas de 253 pacientes con diagnóstico de DM1, que asistieron a la consulta de la unidad de diabetes del Hospital de Niños "J.M. de los Ríos" durante un período de 3 años (2004 - 2006).

**Procedimiento:** De cada historia clínica se obtuvieron los siguientes datos: edad del paciente, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, índice de masa corporal (IMC), estadio de Tanner, grado de control metabólico de acuerdo a los niveles de HbA1c, evaluación nefrológica, oftalmológica y neurológica. Para determinar el estado nutricional se consideró: obesidad si el IMC era  $>P97$  según edad y sexo en las curvas para niños y adolescentes venezolanos realizadas por FUNDACREDESA (López y Landaeta 1991)<sup>11</sup>, sobrepeso si el IMC era  $> pc 90$  y  $\leq pc 97$ , normopeso: si el IMC se encontraba entre  $pc 10$  y  $90$ , bajo IMC: si el IMC se encontraba  $< pc 10$ . Para determinar el grado de control metabólico se promediaron los valores de HbA1c (realizada mediante Turbidimetría), efectuados cada 4 meses y reportados a lo largo de todas las consultas; se consideró un buen control en preescolares, un valor de HbA1c  $< 8,5\%$ , en escolares  $< 8\%$  y en adolescentes  $< 7,5\%$ <sup>12</sup>.

La evaluación nefrológica fue realizada por nefrólogos pediatras, se determinó microalbuminuria, confirmada por hallazgo de 2 o 3 muestras anormales en un periodo de 3 a 6 meses, proteinuria en orina de 24 hs, creatinina sérica y clearance de creatinina; en la evaluación nefrológica se consideró nefropatía desde la presencia de hiperfiltración, con microalbuminuria que puede ser transitoria o persistente, proteinuria, disminución del filtrado glomerular hasta la presencia de enfermedad renal terminal. La evaluación oftalmológica se realizó por medio del fondo de ojo, practicado por médicos oftalmólogos, y se consideró retinopatía el hallazgo de cualquier lesión sugerente de retinopatía no proliferativa (microaneurismas, hemorragias intraretinales en forma de manchas, edema retinal, exudados céreos o lipídicos, dilataciones venosas que pueden adoptar la forma de rosarios venosos, anormalidades intraretinales microvasculares, manchas algodonosas, anormalidades arteriolares y áreas de cierre capilar) o

proliferativa (formación de vasos retinales de neoformación o Neovasos o su complicación). La evaluación neurológica fue realizada por examen clínico incluyendo presencia de dolor, parestesias, alteración de la sensación vibratoria (diapasón), valoración de los reflejos rotulianos y prueba de sensibilidad con monofilamento, y en algunos casos, por velocidad de conducción nerviosa y electromiografía, realizados por médicos neurólogos y médicos fisiatras. Todos los pacientes se realizaban monitoreo ambulatorio de glucemias capilares y recibían tratamiento intensivo de insulina para adecuado manejo de la hiperglucemia, unos con insulinas convencionales y otros con análogos de acción ultrarrápida y lenta; ninguno estaba bajo el régimen de bomba de infusión subcutánea de insulina.

**Análisis Estadístico:** Las variables cuantitativas se presentan en promedio y desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. La asociación entre las

variables categóricas se estableció mediante la aplicación del chi cuadrado y la diferencia estadística entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba T de student para muestras no pareadas. Se realizó una matriz de correlación de Pearson entre las variables estudiadas y se aplicó el análisis de regresión logística uni y multivariante, con la presencia de complicaciones crónicas como variable dependiente, para determinar la variable explicativa de los eventos. Los datos obtenidos fueron procesados en el programa estadístico SPSS, versión 15. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En la **tabla I** se presentan los datos de edad, sexo, duración de la DM1, control metabólico, IMC y presencia de complicaciones crónicas de los pacientes clasificados en preescolares, escolares y adolescentes. Se evaluaron 253 pacientes, de los cuales 118 correspondieron

**Tabla I.** Distribución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de acuerdo a edad, sexo, duración de la diabetes, control metabólico, e IMC.

<b>Variable</b>	<b>Preescolares n=22(8,7)</b>	<b>Escolares n= 80(31,6)</b>	<b>Adolescentes n = 151(59,7)</b>	<b>Total n = 253(100)</b>
<b>Masculino</b>	12 (4,7)	31 (12,3)	75 (29,6)	118 (46,6)
<b>Femenino</b>	10 (4,0)	49 (19,4)	76 (30,0)	135 (53,4)
<b>Edad (años)</b>	5,12 ± 1,54	9,83± 1,35*	16,18 ± 2,69*	13,21 ± 4,44
<b>Duración DM (años)<sup>b</sup></b>	2,10 ± 1,09	3,36 ± 2,14	7,09 ± 4,17*	5,48 ± 3,98
<b>Buen Control<sup>a</sup></b>	9 (3,9)	19 (7,8)	26 (11,2)	54 (23,2)**
<b>Mal Control</b>	11 (4,7)	52 (22,3)	116 (50,0)	179 (76,8)
<b>IMC:</b>				
<b>Bajo</b>	1 (0,4)	9 (3,6)	18 (7,1)	28 (11,1)
<b>Normal</b>	20 (7,9)	70 (27,7)	115 (45,5)	205 (81,0)
<b>Sobrepeso</b>	1 (0,4)	1 (0,4)	12 (4,7)	14 (5,5)
<b>Obesidad</b>	--	--	6 (2,4)	6 (2,4)
<b>Complicación<sup>b</sup></b>				
<b>Presente</b>	4 (3,4)	5 (4,3)	52 (44,8)	61 (52,6)***
<b>Ausente</b>	5 (4,3)	18 (15,5)	32 (27,6)	55 (47,4)

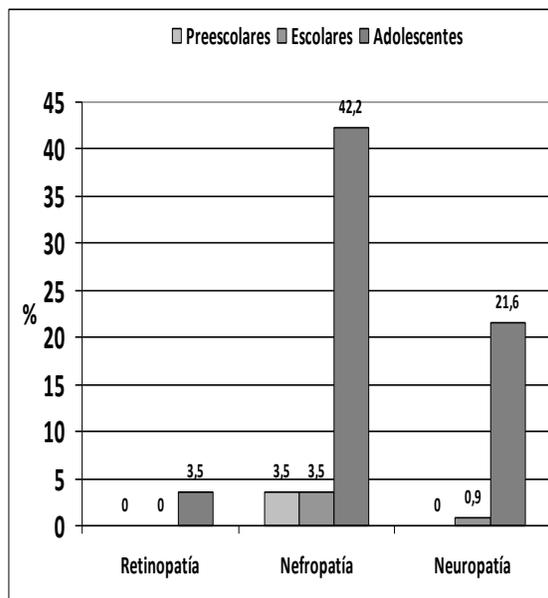
Datos en N° (%) y X ± DS. <sup>a</sup>Según HbA1c en 233 pacientes. <sup>b</sup>Realizado en 116 pacientes.

\*  $p=0,0001$  vs escolar y preescolar \*\* chi cuadrado:  $p=0,02$  \*\*\* chi cuadrado:  $p=0,003$

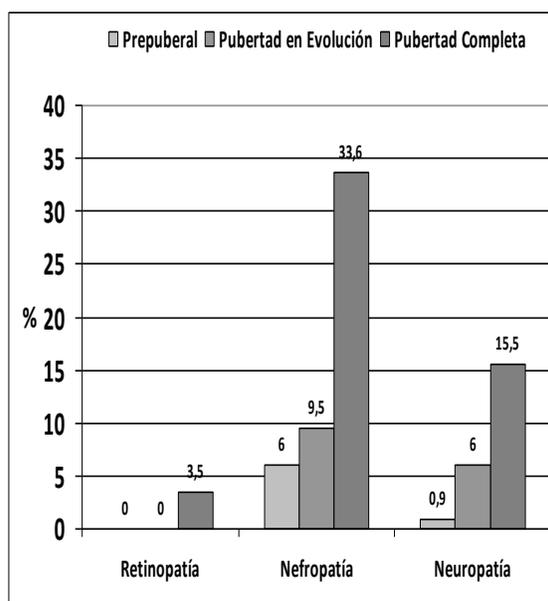
al sexo masculino (46,6%) y 135 al femenino (53,4%), veintidós (8,7%) eran preescolares, 80 (31,7%) escolares y 151 (59,6%) adolescentes; hubo 11 pacientes mayores de 19 años de edad, que fueron incluidos en el grupo de adolescentes porque estaban en control en la consulta de diabetes desde edades más tempranas. En relación a la pubertad, 86 (34%) eran prepúberes (estadio I de Tanner), 69 (27,3%) estaban con pubertad en evolución (estadios II y III) y 98 (38,7%) eran puberales (estadios IV y V). Con respecto a la duración de la diabetes se determinó una media de  $5,48 \pm 3,98$  años con un rango entre 0,5 y 20,40 años. En cuanto al control metabólico, la HbA1c se realizó en 233 pacientes; se determinó que 54 pacientes (23,2%), se ubicaron en buen control y 179 sujetos (76,8%) en mal control, de los cuales 4,7% eran pre-escolares, 22,4% escolares y 50% eran adolescentes. Se observó una asociación estadística significativa entre mal control y mayor edad cronológica (chi cuadrado:  $p=0,02$ ). Se observó que 28 (11,1%) tenían un IMC bajo, 205 (81%) normal, 14 (5,5%) sobrepeso y 6 pacientes (2,4%) tenían obesidad; no hubo asociación estadística entre el IMC y la edad, aunque se debe señalar que todos los obesos eran adolescentes. Se evaluó la presencia de complicaciones en 116 pacientes, encontrando que 61 pacientes (52,6%) tenían alguna complicación, la mayoría, el 44,8% eran adolescentes (chi cuadrado:  $p=0,003$ ). En el análisis de correlación se encontró una relación positiva y significativa de los valores de HbA1c con la duración de la DM1 ( $r=0,236$ ;  $p=0,0002$ ) y con el IMC ( $r=0,191$ ;  $p=0,003$ ).

En la **Fig. 1** se presenta la distribución de los pacientes de acuerdo a la presencia de complicaciones crónicas y a la edad. De los 253 pacientes a 116 (46%) se les realizó la evaluación para determinar la presencia ó no de complicaciones crónicas microvasculares. Se encontró retinopatía solo en 4 pacientes (3,5%), todos adolescentes, nefropatía en 57 pacientes (49,1%), que fue la complicación más frecuente, 4 eran preescolares, 4 escolares y 49 (42,2%) adolescentes y la neuropatía se observó en 26 pacientes, que representa el 22,4%, todos excepto uno eran adolescentes (21,6%). La nefropatía y la neuropatía mostraron asociación significativa con las mayores edades (Chi cuadrado:  $p=0,002$  y  $p=0,009$ , respectivamente).

En la **figura 2** se presenta la asociación entre



**Fig. 1.-** Distribución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de acuerdo a la presencia de complicaciones crónicas y la edad. (%). Análisis realizado en 116 pacientes. Chi cuadrado: \*  $p=0,009$  \*\*  $p=0,002$

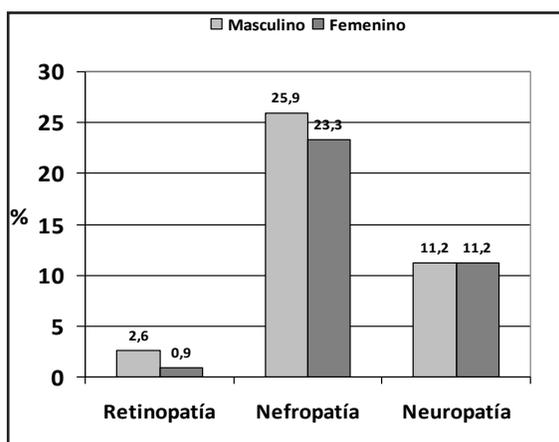


**Fig. 2.-** Distribución de los pacientes con DM1 de acuerdo a la presencia de complicaciones y al estadio puberal. Análisis realizado en 116 pacientes. (%). Chi cuadrado: \*\*  $p=0,0001$  \*  $p=0,007$

la presencia de complicaciones crónicas y el desarrollo puberal. Se observa que los 4 casos de retinopatía estaban en pubertad (Tanner IV y V). Entre los afectados de nefropatía, el 6% eran prepuberales ( $n=7$ ), 9,5% tenían pubertad en evolución (Tanner II y III) ( $n=11$ ) y la mayoría, 33,6% tenían pubertad completa ( $n=39$ ). Entre los afectados con neuropatía,

uno era prepúber (0,9%), 7 (6%) estaban con pubertad en evolución y 18 (15,5%) con pubertad completa. Fue evidente una asociación estadística significativa entre la presencia de nefropatía y neuropatía con el mayor desarrollo puberal (Chi cuadrado:  $p=0,0001$  y  $p=0,007$  respectivamente).

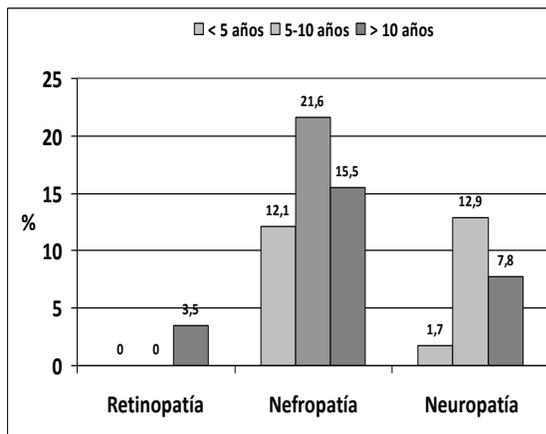
En relación al sexo, se observa en la **figura 3** que no hubo diferencia significativa en la presentación de las complicaciones, siendo afectados con retinopatía el 2,6% de los varones ( $n=3$ ) y 0,9% de las hembras ( $n=1$ ). Entre aquellos con nefropatía, el 25,9% ( $n=30$ ) eran varones y el 23,3% ( $n=27$ ) hembras. Con neuropatía, estaban afectados 13 de cada sexo (11,2%).



**Fig. 3.-** Distribución de los pacientes con DM1 de acuerdo a la presencia de complicaciones y el sexo. Análisis realizado en 116 pacientes. (%).

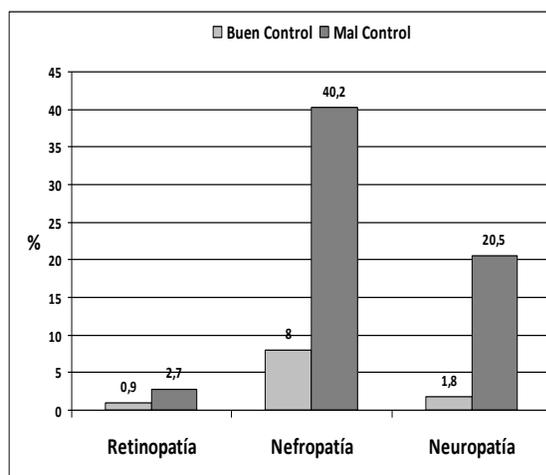
Con respecto a la duración de la diabetes, se observa una asociación claramente significativa de presentación de las complicaciones en pacientes con más de 5 años de enfermedad. La retinopatía solo se presentó después de 10 años de evolución ( $p=0,0001$ ). La nefropatía se encontró en 14 pacientes (12,1%) de los que tenían menos de 5 años de enfermedad, todos con microalbuminuria, en 25 (21,6%) entre 5 y 10 años de evolución y en 18 pacientes (15,5%) en los que tenían más de 10 años de enfermedad ( $p=0,003$ ); de los 57 pacientes con nefropatía que iniciaron con microalbuminuria, cinco pacientes evolucionaron a macroalbuminuria, en 34 desapareció la microalbuminuria a los dos años de seguimiento, y sólo un adolescente en mal control metabólico presentó hipertensión arterial. Ninguno de los pacientes presentó enfermedad renal terminal. La neuropatía estuvo presente en 22,4% de los pacientes, solo 2 pacientes (1,7%) tenían menos de 5 años,

15 (12,9%) tenían 5 a 10 años y 9 pacientes (7,8%) tenían más de 10 años de evolución de la enfermedad ( $p=0,001$ ). En 77,6% no se reportaron alteraciones en la velocidad de conducción ni en la electromiografía (**Fig. 4**).



**Fig. 4.-** Distribución de pacientes con DM1 de acuerdo a la presencia de complicaciones y la duración de la diabetes. Análisis realizado en 116 pacientes. (%). Chi cuadrado: \*  $p<0,003$  \*\*  $p=0,0001$

En la **Figura 5** se muestra la asociación entre el control metabólico y la presencia de complicaciones crónicas en 112 pacientes que tenían las evaluaciones completas. La mayoría de estos pacientes, 92 (82,1%) tenían mal control metabólico. Se observa que las complicaciones crónicas fueron más frecuentes en los pacientes con mal control metabólico. Entre los que tenían retinopatía, la mayoría, 3 de 4 pacientes (2,7% del total) estaban en mal control. Entre los afectados con nefropatía, 45 de 54 pacientes (40,2% del total) tenían mal control y entre



**Fig.5.-** Distribución de los pacientes con DM1 de acuerdo a la presencia de complicaciones y el control metabólico. Análisis realizado en 112 pacientes. (%).

los que cursaban con neuropatía, 23 de 25 pacientes (20,5% del total) estaban en mal control metabólico. Esta asociación no mostró significancia estadística, ya que la mayoría de aquellos pacientes sin complicaciones, también tenían con más frecuencia un mal control metabólico.

Se aplicó el análisis de regresión logística para determinar las variables explicativas de la presentación de complicaciones crónicas en este grupo de pacientes; en el análisis univariante se encontró que la duración de la DM, el estadio de Tanner y la edad, fueron significativas, mientras que la HbA1c no tuvo una influencia significativa. En el análisis multivariante, con inclusión de las variables significativas, se comprobó que la duración y el estadio de Tanner perdieron su significancia estadística, mientras que la variable edad continuó manteniendo su significancia ( $p=0,0001$ ), quedando ésta como la variable explicativa más importante de la presentación de complicaciones, con un  $R^2$  de 0,200, esto es una explicación del 20% de las complicaciones y un Exp(B) o riesgo relativo indirecto de 1,227, con un intervalo de confianza de 1,108 a 1,358 (**Tabla II**).

**Tabla II.** Análisis de Regresión logística con la presencia de complicaciones crónicas de la DM1 como variable dependiente

Variable	Univariante	Multivariante	
	Valor p	Valor p	
Duración DM	0,0001	0,075	
Estadio Tanner	0,001	0,777	
HbA1c	0,178	--	
Edad	0,0001	0,0001	$R^2=0,200$ Exp(B)=1,227 I.C=1,108- 1,358

## DISCUSIÓN

En este estudio se presentan los hallazgos de complicaciones crónicas microvasculares en un grupo de 253 niños y adolescentes con DM1, cuya distribución por sexo y estado nutricional fue similar a lo descrito en estudios anteriores<sup>13</sup>. Las complicaciones microvasculares de la diabetes son más comunes en la DM tipo 1 que las macrovasculares<sup>14</sup>. Las complicaciones microvasculares causadas por la diabetes son muy raras en niños en los primeros años posteriores al diagnóstico. En este estudio se

investigó la relación de estas complicaciones con la edad, el estadio puberal, la duración de la diabetes y el control metabólico.

El mayor tiempo de evolución de la diabetes, la mayor edad y la pubertad son factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones. Los años prepuberales de la duración de la diabetes tienen un impacto significativamente menor, especialmente antes del comienzo de la adrenarquia<sup>10, 15,16</sup>. En nuestro estudio se comprobó una mayor frecuencia de complicaciones microvasculares en aquellos diabéticos con mayor duración de la enfermedad, así como los de mayor edad y postpuberales, siendo la edad, la principal variable explicativa de la presentación de complicaciones.

El control glucémico mejora los resultados vasculares en DM 1, por ello es preocupante la alta frecuencia de mal control metabólico, principalmente entre nuestros adolescentes, hallazgo que ha sido reportado en otros estudios<sup>17,18</sup>. Varios factores han sido implicados en este mal control glucémico en jóvenes, la resistencia insulínica asociada a la pubertad, el miedo a las hipoglucemias severas y los cambios psicológicos de la adolescencia, entre otros<sup>19</sup>. La exposición a la hiperglucemia por largo tiempo, previo al diagnóstico, puede ser un potencial factor contribuyente para el mal control metabólico, pero no todos los pacientes con mal control desarrollan complicaciones, ni el control estricto las previene completamente; se plantea que hay cierta predisposición genética para el desarrollo temprano de estas complicaciones<sup>20</sup>. En nuestro estudio, aunque no hubo una asociación significativa, fue evidente la mayor frecuencia de complicaciones microvasculares en aquellos pacientes mal controlados.

EL DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group)<sup>7</sup> muestra que el control glicémico intensivo reduce las complicaciones crónicas vasculares de la hiperglucemia en DM 1. Desafortunadamente las complicaciones de la diabetes continúan siendo la mayor causa de morbilidad y mortalidad en personas con DM 1. Se recomienda que todos los esfuerzos sean enfocados en alcanzar un adecuado control tan pronto como sea posible, esto es especialmente importante en los primeros años del diagnóstico de la diabetes para evitar en el futuro, el efecto deletéreo de la memoria metabólica; se debe estimular la modificación en los estilos y calidad

de vida de estos pacientes, implementándose adecuados programas educacionales, guías de tratamiento y protocolos de seguimiento estandarizados para garantizar una mejor atención sanitaria a los niños y adolescentes con diabetes, para prevenir complicaciones tanto agudas como crónicas, y mejorar su futura calidad de vida<sup>10,21</sup>.

En cuanto a la retinopatía diabética (RD), la progresión puede ser rápida, especialmente en los adolescentes que tienen mal control metabólico, aparece en una tercera parte de los diabéticos con más de 15 años de enfermedad y es la primera causa de ceguera en los países industrializados en mayores de 25 años, y puede ser reversible en fases tempranas<sup>14</sup>. En la actualidad existen estudios en adolescentes y jóvenes (hasta 25 años) que refieren prevalencias de retinopatía variables entre un 10% y un 50%<sup>12,22-24</sup>. En nuestro trabajo, de los 116 pacientes evaluados se reportó retinopatía diabética en el 3,5%; tres de los cuales estaban en mal control metabólico, todos adolescentes y con más de 10 años de evolución de la enfermedad. La baja frecuencia encontrada podría estar relacionada con los diferentes métodos diagnósticos, ya que en nuestro trabajo no se realizó angiografía con fluoresceína. Olsen y cols en Dinamarca<sup>23</sup> reportaron una incidencia de 57,8%. El estudio Wisconsin<sup>25</sup> publicado en 1994 refería incidencias de RD tras 10 años de seguimiento de un 78%.

Sin embargo, el estudio DCCT<sup>7</sup> logra un gran descenso de RD en el grupo de diabéticos adolescentes sometidos a terapia intensiva frente a aquellos tratados con terapia convencional. Algunos trabajos prospectivos como el estudio Berlín<sup>14</sup> realizado en 346 jóvenes diabéticos, encuentran diferencias en el tiempo de progresión a RD según el grado de control metabólico; este grupo valoró la existencia de retinopatía mediante angiografía con fluoresceína y refieren un tiempo medio de progresión a RD de 25 años en aquellos con HbA1c <7% frente a 12 años en los que presentaron valores de HbA1c >9%. En el estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group) después de 10 años de seguimiento en adultos, la reducción del riesgo de progresión a retinopatía proliferativa fue del 56 al 59%, con prevalencias de 6,5% y 19% en el grupo de tratamiento intensivo y convencional respectivamente, sin embargo,

en el grupo de los adolescentes este efecto no fue tan marcado, con una reducción ajustada de 32%<sup>26</sup>.

En un estudio realizado en Colombia, Pamplona, se refleja tendencia al descenso de RD con el mejor control, se reportó 16,4% de retinopatía, fundamentalmente de grado incipiente, en jóvenes con una evolución media de la enfermedad de 13±4 años y un riesgo de RD 5,8 veces menor en aquellos jóvenes con HbA1c <7% en la pubertad<sup>14</sup>.

En cuanto a la pesquisa de RD, se recomienda evaluación inicial oftalmológica, por un observador experimentado, tan pronto se haga el diagnóstico de DM1, para descartar cataratas o vicios refractivos mayores que requieren tratamiento; se recomienda durante el seguimiento, el descarte de RD cada 2 años en los puberales y cada 5 años en los prepuberales<sup>10</sup>. Otros autores refieren que la frecuencia de la pesquisa de retinopatía en general debe hacerse anualmente, o más frecuente si hay factores importantes de riesgo para la pérdida visual. Los que tienen más de 10 años de duración de la diabetes con antecedentes mínimos de retinopatía en la fotografía del fondo de ojo y control glucémico adecuado, pueden realizarse evaluación 2 veces al año<sup>10,20</sup>.

La nefropatía diabética (ND) es la mayor causa de morbilidad y mortalidad entre adultos jóvenes con diabetes tipo 1. Esta complicación es la primera causa de insuficiencia renal terminal en adultos en los países desarrollados. En diabéticos, además de ser la causa más frecuente de fallo renal, se asocia a la aparición de complicaciones macrovasculares. El tiempo de evolución de la diabetes, tanto prepuberal como postpuberal, aumenta el riesgo de desarrollar microalbuminuria y, por tanto, aumenta el riesgo de nefropatía. El mal control metabólico y, especialmente, la hipertensión, sobre todo si existen antecedentes familiares, son otros factores claramente implicados<sup>14</sup>. En el estudio DCCT se mostraron tasas de excreción de albumina menor en los pacientes que se encontraban en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con el grupo convencional, este efecto se mantuvo después de 10 años de seguimiento en el estudio EDIC<sup>27</sup>.

En nuestro estudio se reportó una prevalencia de microalbuminuria de 8% entre los diabéticos en buen control, probablemente transitoria, al

igual que lo descrito en estudios previos donde se describen incidencias entre 4 y 20%<sup>23</sup>. En los pacientes en mal control metabólico se encontró nefropatía en 40,2%, similar a la de otros estudios, alrededor de 40%<sup>23,28</sup>; la gran mayoría eran adolescentes y con una evolución de la enfermedad entre 5 y 10 años. Para descartar nefropatía se debe hacer determinación de microalbuminuria anual tras dos años de diabetes en los adolescentes y tras cinco años en los prepuberales. Pruebas anormales deben ser repetidas, ya que la microalbuminuria puede ser transitoria. Cuando la microalbuminuria es persistente, se recomienda realizar descarte de retinopatía, neuropatía y alteraciones en los lípidos<sup>10,14</sup>. Se recomienda tomar la tensión arterial en cada consulta o al menos una vez al año e indicar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en niños con hipertensión arterial, ya que han demostrado ser efectivos y seguros en estudios realizados a corto plazo. Aunque es controversial, la mayoría de los autores también recomienda la administración de IECA a pacientes normotensos con microalbuminuria persistente, como protector renal, ya que retrasa la evolución a nefropatía franca y disminuye la excreción renal de albumina, con el inconveniente de que la interrupción del tratamiento conlleva un rápido aumento de la misma<sup>26</sup>.

La neuropatía diabética es una de las complicaciones tardías de la diabetes que produce morbilidad significativa, clínicamente es muy infrecuente en la edad pediátrica, pero estudios de conducción nerviosa periférica y de función autonómica han demostrado la existencia de alteraciones subclínicas en una proporción de los pacientes pediátricos con DM1<sup>9,19</sup>. La diabetes puede afectar el sistema nervioso autonómico y periférico. La polineuropatía diabética afectaría entre 40 a 50% de la población con DM 1 con más de 10 años de evolución de su enfermedad. En el estudio de Nelson<sup>29</sup> se estima que la neuropatía diabética se presenta en la mitad de todos los niños con diabetes con más de 5 años de duración de la enfermedad y cerca del 25% en los diabéticos de reciente diagnóstico. Olsen y cols<sup>23</sup> reportan que solo 0,5% de pacientes jóvenes con evaluaciones neurológicas alteradas al inicio, desarrollarán neuropatía diabética permanente en un periodo de 5 años. En el estudio del Reino Unido<sup>30</sup> no hubo

neuropatía diabética en los pacientes menores de 20 años. El riesgo relativo de neuropatía entre los diabéticos es siete veces superior al de la población general<sup>31</sup>.

En nuestro trabajo no se hizo evaluación de los casos de neuropatía autonómica. El factor modificable de mayor importancia para prevenir la neuropatía, es la hiperglucemia, que debe normalizarse lo antes posible<sup>28</sup>. Para detectar la neuropatía se incluyen el interrogatorio anual sobre historia de dolor, parestesias, estudio de la sensación vibratoria (diapasón), valoración de los reflejos rotulianos y prueba de sensibilidad con monofilamento<sup>14</sup>; la evolución posterior de dichos hallazgos es variable y, aparte de la optimización del control glucémico, solo en determinadas ocasiones está aprobado el uso de Gabapentina para el dolor neuropático severo en niños y adolescentes mayores de 12 años. Con respecto a la utilización de antidepresivos como la Amitriptilina su uso no está aprobado en niños<sup>28,32</sup>.

Con base a nuestros resultados se concluye que en este grupo de pacientes con diabetes tipo 1 hubo una frecuencia de complicaciones crónicas (52,6%) similar a la reportada en la literatura, altamente asociada a una mayor edad y duración de la enfermedad. Se observó un alto porcentaje de pacientes en mal control metabólico, por lo que se deben implementar estrategias para mejorar esta situación, así como protocolos de estudio para el descarte de complicaciones crónicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Chong J, Craig M, Cameron F, Clarke C, Rodda C, Donath S, Werther G. Marked increase in type 1 diabetes mellitus incidente en children aged 0-14 yr in Victoria, Australia, de 1999 a 2002. *Pediatr Diabetes* 2007;8:67-73.
2. Karvonen M, Sekikawa A, LaPorte R, Tuomilehto J, Tuomilehto E. Type 1 Diabetes: Global Epidemiology. National Public Health Institute, Helsinki, Finland. The Epidemiology of Diabetes mellitus. An International Perspective. Edited by Jean-Ekoud Paul Zimmet and Rhys Williams. 2001. John Wiley & Sons Ltd.
3. Franco L, Gouvea S. Epidemiology of Diabetes mellitus in Latin America. Universidade de São Paulo, Brasil. Edited by Jean-Maric, Paul Zimmet and Rhys Williams. 2001. John Wiley & Sons Ltd.

4. Donaghue K, Chiarelli F, Totta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. Microvascular and macrovascular complications associated with diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabetes* 2009;10 (Suppl.12):195-203.
5. Herrera Pombo. Historia natural de la diabetes mellitus En: Tratado SED de Diabetes Mellitus. Sociedad Española de Diabetes. Editorial Médica Panamericana, España. 2007: 1-5.
6. Powers A. Diabetes mellitus. En Harrison Endocrinología. Larry J. McGraw-Hill. Interamericana de España, S.A.U: 2007: 307-310.
7. DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
8. Nordwall M, Arnqvist H, Bojestig M, Ludvigsson J. Good glycolic control remains crucial in prevention of late diabetic complications- the Linköping Diabetes Complications Study. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 166-176.
9. Laron Z, Phillip M, Kalter-Leibovici O. Diabetes mellitus (III) complicaciones en La infancia y la adolescencia. En: Argente A, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición. Ediciones Doyma. Barcelona. 2000: 1267-1288.
10. Glastras S, Mohsin F, Donaghue K. Complications of Diabetes Mellitus in Childhood. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1735-1753.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care*; 2012; 35 (1) 40.
12. López M, Landaeta M. Manual de crecimiento y desarrollo. Caracas: Fundacredesa; 1991.
13. Chlillarón J, Goday A, Flores-Le-Roux J, Benaiges D, Carrera M, Puig J, Cano-Pérez J, Pedro-Botet J. Estimated Glucosa Disposal Rate in Assessment of the Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 10 (9): 3530-3534.
14. Oyarzábal M. Mesa Redonda Complicaciones crónicas de la diabetes tipo 1. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. X Jornada de Diabetes del Niño y del Adolescente de la SEEP. Zaragoza. 2005: 49-60.
15. Valensi P, Giroux C, Seeboth B, Raymond J. Diabetic Peripheral Neuropathy: Effects of age, duration of diabetes, glicemics control, and vascular factors. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 27-34.
16. Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chang AK, Hing SJ, Cutler LR, Howard NJ, Silink M. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003; 26:1224-1229.
17. Majaliwa E, Munubhi E, Ramaiya K, Mpembeni R, Sayiwa A, Mohn A Chiarelli F. Survey on acute and chronic complications in children and adolescents with type 1 diabetes at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Diabetes Care* 2007; 30 (9) 2187-2192.
18. Paris CA, Imperatore G, Klingensmith G, Petitti D, Rodriguez B, Anderson AM, Schwartz ID, Standiford DA, Pihoker C. Predictors of Insulin Regimens and Impact on Outcomes in Youth with Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr.* 2009; 155:183-9.
19. Molina Font J, Fernandez Garcia J. Complicaciones de la diabetes mellitus. En: Pombo, M. Tratado de Endocrinología Pediátrica: Cuarta Edición.: McGraw-Hill. Interamericana de España, S.A.U: 2009:770-780.
20. Hamilton J, Brown M, Salver R, Daneman D. Early onset of severe diabetes mellitus-related microvascular complications. *J Pediatr* 2004; 144: 281-283.
21. Olsen B, Sjoliet A, Hougaard P, Johannesen J, Borch-Johnsen K, Marinelli K, Thorsteinsson B, Pramings S, Mortensen H, and the Danish Study Group of Diabetes in Childhood. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with Type 1 diabetes. Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy and neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 295-300.
22. Cho Y, Craig M, Hing S, Gallego P, Poon M, Chang a Donaghue K. Mycrovascular complications assessment in adolescents with 2-to 5- yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes* 2011;12; 682-689.
23. Olsen B, Johannesent A, Sjoliet A, Borch-Johnsent K, Hougaards P, Thorsteinsson B, Pramings S, Marinelli K, Mortensen H, and the Danish Study Group of Diabetes in Childhood. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. *British*

- Diabetic Association. *Diabetic Med.* 1999;16:79-85.
24. Svensson M, Eriksson J, Dahlquist G. Early Glycemic Control, Age at Onset, and Development of Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 4: 955-962.
  25. Klein R, Klein BE y cols. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 (9):1217-1228.
  26. DCCT/EDIC. Trial Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group Prolonged Effect of Intensive Therapy on the Risk of Retinopathy Complications in Patients With Type 1 Diabetes mellitus 10 Years After the Diabetes Control and Complications *Arch Ophthalmol.* 2008;126(12):1707-1715.
  27. DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
  28. Rubio O, Argente J, Diabetes mellitus en niños y adolescentes: Complicaciones crónicas y enfermedades asociadas. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66 (3):282-289.
  29. Nelson D, Mah J, Adams C, Hui S, Crawford S, Darwish H, Stephure D Pacaud D. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes;* 2006; 7:305-310.
  30. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetes* 1989;38:1456-61.
  31. Cabezas-Cerrato J. Neuropatía Diabética. En: Tratado SED de Diabetes Mellitus. Sociedad Española de Diabetes. Editorial Médica Panamericana, España. 2007: 603-607.
  32. Vidal M. A, Martínez-Fernández E, Martínez-Vázquez de Castro J, Torres L. M. Neuropatía diabética. Eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2004;11: 490-504.