

CORRELACIÓN ENTRE NEUROPATÍA DIABÉTICA DE PARES CRANEALES Y PERIFÉRICA MIEMBROS INFERIORES

Sergio Albarracín

Facultad de Ciencias Médicas (Sede San Juan)

Universidad Católica de Cuyo

Resumen

La diabetes mellitus (DM) puede ocasionar complicaciones en el sistema nervioso periférico y en nervios craneales. Evaluamos la existencia de relación entre neuropatía periférica y neuropatía craneal, para predecir esta última. Se incluyeron 44 pacientes diabéticos seleccionados al azar. Se aplicaron escalas MDNS (Score de Neuropatía Diabética de Michigan) y MNSI (Instrumento de Screening de Neuropatía de Michigan) para el estudio de la neuropatía periférica y se realizó Blink Reflex (BR) para evaluar pares craneales. No se encontraron correlaciones significativas entre neuropatía craneal y periférica. Se hallaron correlaciones significativas positivas entre respuestas del BR entre ambos ojos y BR y los años de evolución de enfermedad. No existe relación directa entre afectación de nervios periféricos y craneales. El BR es útil para detectar neuropatía craneal en pacientes diabéticos y, es posible detectar neuropatía craneal subclínica.

Palabras clave: reflejo del parpadeo - nervios craneales - neuropatía diabética - neuropatía craneal - neuropatía periférica.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) can cause complications in the peripheral and cranial nervous system. We evaluate the existence of the relationship between peripheral and cranial neuropathy, to predict the latter. 44 randomly selected diabetic patients were included at the Marcial Quiroga hospital in the province of San Juan, Argentina, between May 2018 and February 2019. MDNS (Score of Diabetic Neuropathy of Michigan) and MNSI (Instrument of Screening of Neuropathy from Michigan) for the study of peripheral neuropathy and Blink Reflex (BR) was performed to evaluate cranial pairs. There were no significant correlations between cranial and peripheral neuropathy. There were positive significant correlations between responses of the BR between both eyes and BR and the years of disease evolution. There is no direct relationship between peripheral and cranial nerves involvement. The BR is useful for detecting cranial neuropathy in diabetic patients and, it is possible to detect subclinical cranial neuropathy.

Keywords: blink reflex - cranial nerves - diabetic neuropathy - cranial neuropathy - peripheral neuropathy.

Introducción

La DM puede ocasionar múltiples complicaciones del sistema nervioso periférico y craneal (Isea, D. J.2012; Ray Tiese, R. P. 2013), pero la relación entre ambas es escasamente evaluada Kennelly, K. D. (2006). En este trabajo se estudió la relación entre la afección de nervios periféricos en miembros inferiores y nervios craneales en pacientes diabéticos, según características de estos (de Miguel, E. Escolar, B. Martínez-Menéndez (2012). Se enfatizó particularmente en la afección de nervios craneales, dado que no siempre son evaluadas en la clínica general o son asintomáticas (Nazliel I, Y. C. (2001). Descubrir la existencia de una relación entre neuropatía periférica craneal, a modo de predecir esta última, fue el punto cardinal de la investigación. Se seleccionaron las escalas MDNS (Score de Neuropatía Diabética de Michigan) (Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. (2006) y MNSI (Instrumento de Screening de Neuropatía de Michigan) (Boyras O, Saracoglu M. (2010) para el estudio de la neuropatía periférica en miembros inferiores y se realizó Blink Reflex (Reflejo de Parpadeo) para evaluar pares craneales a todos los pacientes seleccionados.

Objetivos

Evaluar la presencia y correlación de neuropatía craneal en pacientes diabéticos con y sin neuropatía periférica en miembros inferiores, en el Hospital Marcial Quiroga durante los meses de mayo 2018 a febrero del 2019. Detectar la neuropatía craneal en pacientes diabéticos. Evaluar la utilidad del Blink Reflex como método de detección de neuropatía craneal subclínica.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio analítico- prospectivo, de corte transversal. La población evaluada fue tomada al azar de un grupo de pacientes con diabetes mellitus atendidos en consultorios externos del Hospital Dr. Marcial V. Quiroga, San Juan, Argentina entre los meses de mayo 2018 y febrero del 2019. Las personas incluidas aceptaron su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado correspondiente. El proyecto fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Católica de Cuyo, San Juan, Argentina y por el Comité de docencia e Investigación del Hospital Dr. Marcial Quiroga. Los investigadores conocen y cumplen con los requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las normas bioéticas nacionales e internacionales - Código de Nüremberg, Declaración de Helsinki y sus modificaciones, Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO, del 11 de noviembre de 1997. El análisis estadístico se realizó utilizando el software GraphPad Prism 6.0. Intervalos de confianza en 95%, nivel de significancia para valores de p menores a 0.05. Se utilizaron coeficientes de Pearson y de Spearman en cada una de las correlaciones, donde un valor de p menor a 0.05 se estableció como indicativo de significancia estadística.

La fuente de recolección de datos fue primaria, se realizó a través de entrevistas y examen físico de pacientes que accedieron voluntariamente a participar del estudio, cuyo fin era obtener los datos necesarios para completar los scores mencionados en las escalas. Las entrevistas y el examen físico de cada uno de los pacientes se realizaron por separado con dos o más observadores independientes a fin de disminuir el sesgo

de registro durante la implementación de la investigación. Los materiales empleados fueron glucómetro con cintas reactivas y agujas para la realización de hemoglucotest (glucemia por punción). Para el examen físico se utilizó monofilamento n 0,7, diapasón de 128 Hz, martillo de reflejos, tubos con agua fría y caliente según convención, guantes de latex, algodón y alcohol. Finalmente, el equipo necesario para realizar el blink reflex que consistió en equipo Amati de Advantek S.R.L. SDA 3010 SN 11-475-01 Pro Ev y una computadora con software Pentatek DB versión 1.99.0.0 en computador PC netbook Windows 10 de análisis, electrodos faciales y un generador de corriente. El examen físico incluyó inspección de las extremidades inferiores con el fin de detectar piel seca y agrietada y/o piel fría; examen neurológico en búsqueda de pérdida de reflejos tendinosos. Para sensibilidad vibratoria se utilizó diapasón de 128 Hz. El uso del monofilamento de Semmes-Weinstein se utilizó para definir grados de pérdida de la sensibilidad en los pies. Los pacientes sin neuropatía deberían ser capaces de sentir un monofilamento de 3,61 (equivalente a 0,4 g de presión lineal). La incapacidad para percibir los monofilamentos de 4,17 (equivalente a 1 g de presión lineal) o superior se consideró compatible con neuropatía de fibras grandes. La incapacidad para percibir un monofilamento de 5,07 (equivalente a 10 g de la fuerza lineal) indicó neuropatía grave y la pérdida de la sensibilidad propioceptiva.

Para evaluación de sensibilidad dolorosa (López, K. R. (2007) se utilizó aguja mediante estímulo doloroso por punción. Para evaluar la sensibilidad térmica se utilizó gradiente de percepción del frío, teniendo en cuenta que una disminución de este último es más sensible para detectar la afectación de las fibras pequeñas. La modalidad sensorial se evaluó con el sentido de posición.

El MNSI es un instrumento que incluye dos partes, un cuestionario con 15 preguntas y un examen de los pies. El cuestionario evalúa síntomas sensoriales positivos (dolor, sensación de temperatura, hormigueo) y negativos (entumecimiento), calambres y debilidad muscular, úlceras o grietas y amputación. La neuropatía se puede definir como siete o más respuestas positivas en el cuestionario MNSI. El examen de pie abarca el aspecto de este y las úlceras del pie, el reflejo del tobillo y la prueba del diapasón de 128 Hz. La puntuación máxima del examen del pie es de ocho puntos y los miembros bilaterales se puntúan independientemente. Una puntuación de examen MNSI igual o superior a dos es positiva para polineuropatía diabética (Zhirong Yang, C. R., 2014).

El puntaje final se obtiene al sumar los puntos obtenidos en ambos miembros. El MNSI considera como neuropatía periférica diabética a los puntajes mayores a 2.

El MDNS es una escala de puntos que va de 0 a 46 (valor normal <10 puntos) que incluye reflejos musculares extensores de bíceps, tríceps, rótula y tendón de Aquiles, sensación de pinchazo en el dedo gordo de ambos pies, capacidad de percibir el tacto de un monofilamento de 10 g, la sensibilidad vibratoria por medio de un diapasón de 128 Hz en el dedo gordo del pie, fuerza del interóseo dorsal de la mano, extensión del dedo gordo del pie y dorsiflexión del tobillo. El MNSD se utiliza en pacientes que tienen neuropatía según el MNSI, y sirvió para determinar la severidad de la neuropatía (Ray Tiese, R. P. (2013). Elevada frecuencia de neuropatía periférica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general de Lima-Peru. Revista Médica Hered (pp. 21:114-121).

El puntaje final se obtiene al sumar los puntos obtenidos en ambos miembros.

De acuerdo con el puntaje obtenido en el MDNS se consideró sin neuropatía (0

a 6 puntos), neuropatía leve (7 a 12 puntos), neuropatía moderada (13 a 29 puntos) y neuropatía severa (30 a 46 puntos).

La diabetes puede ocasionar afectación de nervios únicos (mononeuropatía) o grupos de nervios, polineuropatía (Feldman, M. P., 2018). Dentro de estas es común la afección de pares craneales (Guney, D., 2008). El oculomotor y el facial son los más frecuentemente involucrados, aunque también se encuentran afectados el V, IX y X con menor frecuencia. Una serie de estudios retrospectivos han mostrado una incidencia de 0.97% de parálisis de pares craneales en pacientes diabéticos de más de 25 años de evolución, lo cual es 7.5% veces más frecuentes que en la población no diabética. La incidencia de oftalmoplejía oscila entre un 0.4% a 5.0% de los pacientes diabéticos mientras que su incidencia en pacientes no diabéticos es alrededor de 0.13%. (Nazliel I, Y. C., 2001).

Las lesiones de pares craneales se manifiestan como parálisis o paresias aisladas o múltiples y su inicio es generalmente con dolor en el 50% de los pacientes. La lesión del III par craneal generalmente es de inicio súbito con dolor de cabeza severo del mismo lado en que se presentará el déficit neurológico días después. Se observan ptosis palpebral y oftalmoplejía, pero las pupilas son respetadas. La lesión del VII par craneal no es infrecuente, resultando en una parálisis aislada de Bell. Las neuropatías del nervio VII y V pueden producir cambios en BR por posible lesión al sistema nervioso periférico en pacientes diabéticos aun en ausencia de datos clínicos de neuropatía (Isea, D. J., 2012; Ray Tiese, R. P., 2013; de Miguel, E. Escolar, B. Martínez-Menéndez, 2012).

Blink Reflex (Reflejo del parpadeo): Se puede considerar un análogo del reflejo corneal, es una técnica que incluye dos respuestas, una ipsilateral temprana llamada R1 y una bilateral tardía R2. Este reflejo está conformado por una vía aferente cuyas señales son transmitidas por la rama óptica del nervio trigémino, con la respuesta de R1 mediada por el núcleo sensitivo del V par en la protuberancia por lo que es considerado un reflejo pontino y la respuesta de R2 mediada por el núcleo espinal y el tracto del V par a través de vías polisinápticas en la protuberancia y el bulbo. La vía eferente es llevada a cabo por los axones motores del nervio facial. Es útil para detectar lesiones subclínicas a pesar de que es más sensible en la detección de lesiones que involucran la primera rama del trigémino en comparación con la lesión del nervio facial (Velasco Livera, M. del C., 2001; B. Trujillo- Hernandez, M. H. (2003).

Para la realización del Blink Reflex se colocaron electrodos sobre la piel que recubre los músculos orbiculares. La estimulación del nervio supraorbitario se llevó a cabo sobre ambos músculos y el registro se realizó simultáneamente en ambos lados de la cara. Los estímulos son realizados de forma irregular al menos durante 5 segundos de diferencia (Tanenberg, Robert J., 2009). La corriente de estímulo va lentamente aumentando y la respuesta R1 generalmente ocurre antes de R2. La medición de la latencia absoluta se realizó en conjunto con la comparación entre la latencia de R1 y R2 encontradas en cada lado.

Tabla II

| |
|--|
| Valores Normales de latencia en el Blink Reflex ^a |
| Ipsilateral R1 <10ms. |
| Ipsilateral R2 <40ms. |
| Contralateral R2 <44ms. |
| Ipsilateral versus diferencias contralaterales R1 <1.2ms y R2<8.0ms. |

^aReferencia

Un retraso o ausencia de R1 es indicativo de una anomalía, que puede encontrarse en el nervio facial, en el trigeminal o en ambos. Si además hay alteraciones en la respuesta R2 usualmente se puede localizar el nervio lesionado.

Resultados

Se estudiaron 44 pacientes con las siguientes características:

Tabla I

| Variable | Pacientes |
|---|-------------------------|
| Varones | 14 (32%) |
| Mujeres | 30 (68%) |
| Edad (años) | 64.04 años ^a |
| Instrumento de Seguimiento de Neuropatía de Michigan (puntos) | 6.84 ^a |
| Glucemia por punción Grado I (valores entre 80-160) | 52.3% |
| Glucemia por punción Grado II (valores entre 161-340) | 43.2% |
| Glucemia por punción Grado III (valores entre 341-500) | 4.5% |
| Antigüedad promedio del Diagnóstico de Diabetes Mellitus | 8.47 años |

^aPromedio

Para el análisis estadístico de datos se utilizó software GraphPad Prism 6.0. Se realizaron correlaciones entre las variables a estudiar, y se calcularon los coeficientes de Pearson (para variables cuantitativas) y de Spearman (para variables cualitativas ordinales) en cada una de ellas, donde un valor de *p* menor a 0.05 se estableció como indicativo de significancia estadística. Se realizaron 5 correlaciones entre las distintas variables estudiadas de manera que se abarcara el aspecto clínico y electroneurográfico (Figuras 1 a 5). Se obtuvieron los siguientes valores para cada una:

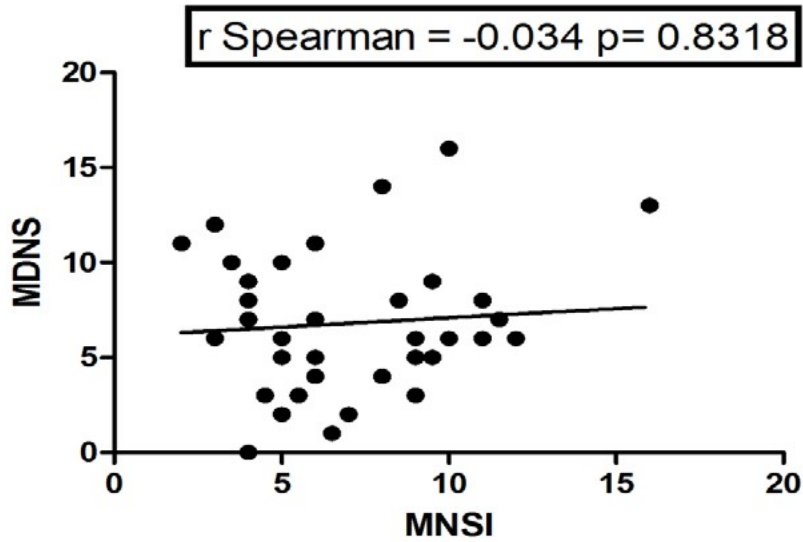


Figura 1. MDNS vs. MNSI: Correlación de Spearman $r = -0,034$, $F = 0,2720011$, $p = 0,8318$ (no significativo)

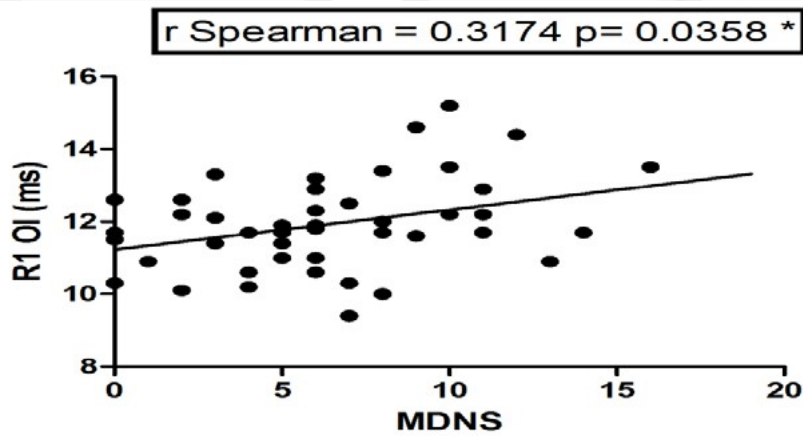


Figura 2. R1 ojo izquierdo y MDNS: Correlación de Spearman $r = 0,3174$, $F = 3,581$ $r = 0,1173$, $p = 0,0358$ (significativo)

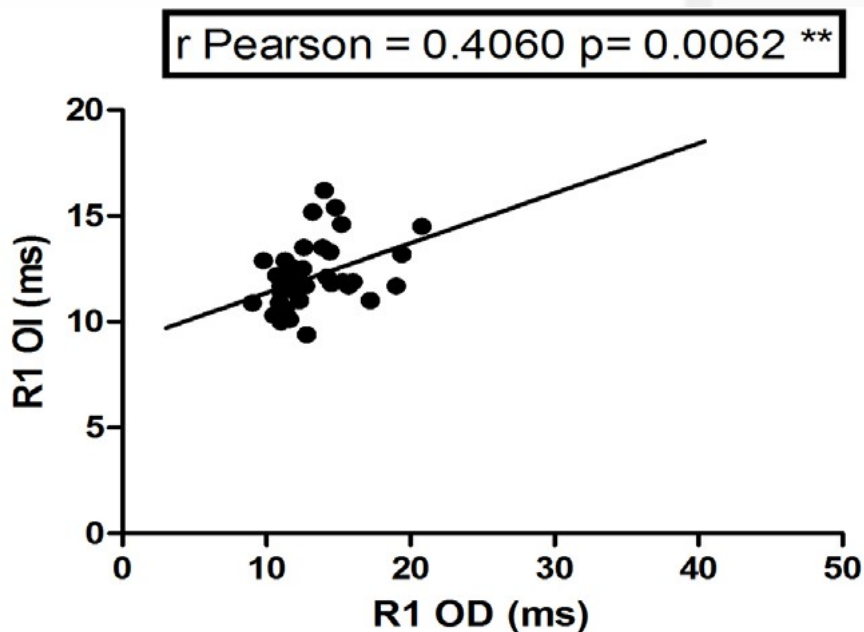


Figura 3. R1 ojo izquierdo y R1 ojo derecho: Correlación de Pearson $r = 0.4060$, $F = 8.291$, $\eta^2 = 0.1649$, $p = 0.0062$ (significativo)

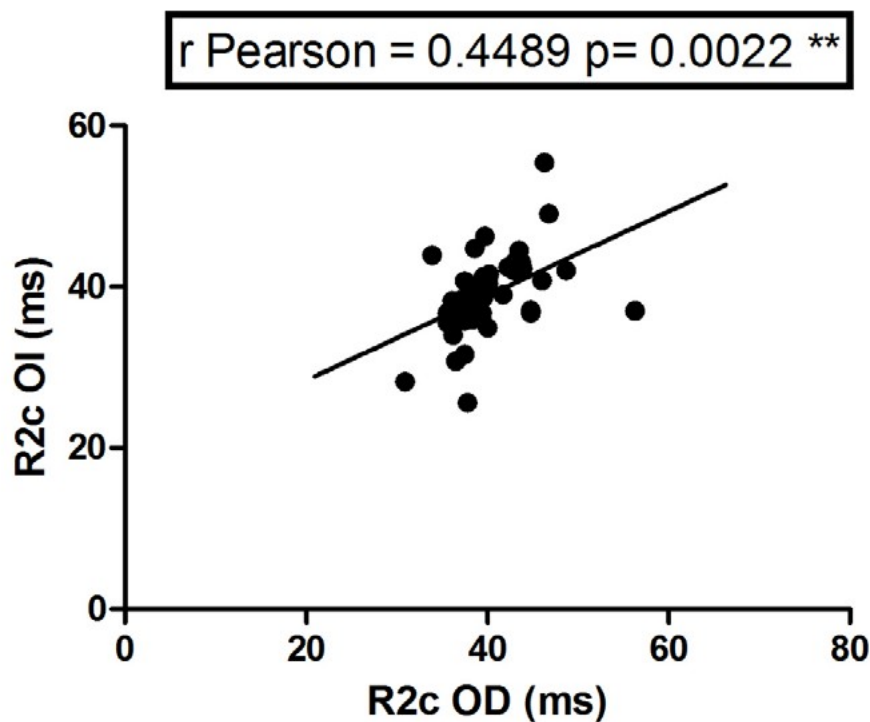


Figura 4. R2 contralateral ojo izquierdo y R2 contralateral ojo derecho: Correlación de Pearson $r = 0.4489$, $F = 10.60$, $\eta^2 = 0.2015$, $p = 0.0022$ (significativo)

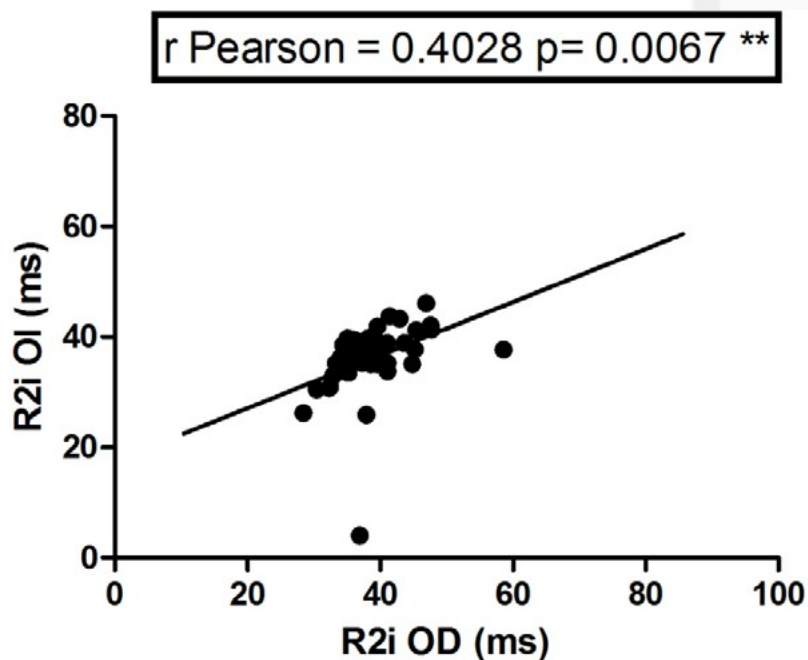


Figura 5. R2 ipsilateral ojo izquierdo y R2 ipsilateral ojo derecho: Correlación de Pearson $r=0.4028$, $F= 8.135$, $p=0.0067$ (significativo)

Solo se encontró correlación de R1 de ojo izquierdo y la escala de MDNS, no encontrando correlaciones significativas entre las escalas MDNS y MNSI y las alteraciones halladas en los distintos patrones del blink reflex. Tampoco se encontraron correlaciones significativas entre ambas escalas MDNS vs MNSI, ni con los patrones de respuesta del blink reflex en relación con los años de evolución de la diabetes.

También se buscaron relaciones entre las escalas anteriormente mencionadas y el tiempo de evolución de la diabetes las cuales no fueron significativas. Se encontraron correlaciones positivas significativas entre las alteraciones en el blink réflex en R2 ipsilateral ojo izquierdo con el R2 ipsilateral ojo derecho, R1 ojo izquierdo con R1 ojo derecho, así como también R2 contralateral del ojo izquierdo con R2 contralateral del ojo derecho.

Discusión

En este estudio no hay correlación entre neuropatía diabética periférica detectada por escalas de MNSI y MDNS y neuropatía craneal detectada por BR. Los resultados obtenidos si demostraron correlación positiva entre los resultados de la escala MDNS con R1 del ojo izquierdo. Es decir que a mayor neuropatía periférica mayor incidencia de neuropatía craneal en OI, solo en la respuesta R1. No se encontró correlación entre ambas escalas utilizadas para medir la neuropatía periférica en miembros inferiores. Probablemente este hecho se atribuya a la subjetividad de la escala MNSI en cuanto a la sección del cuestionario sobre signos y síntomas experimentados con el paciente. Se encontraron correlaciones significativas entre la afección de distintos pares craneales de ambos ojos, lo que nos demuestra que, si bien no existe relación entre nervios periféricos y craneales, si la hay entre los distintos pares craneales en ambos lados de la cara. Contrario a lo esperado no se encontró correlación entre

los años de evolución de la diabetes y la neuropatía tanto craneal como periférica. El estudio de Blink Reflex es útil para detectar neuropatía craneal en pacientes diabéticos y, además, es posible detectar neuropatía craneal subclínica ya que los pacientes con alteración de los resultados del Blink Reflex no referían síntomas relacionados con pares craneales V y VII. Se puede demostrar además, alteraciones relacionadas entre ambos ojos con respecto a cada respuesta del Blink Reflex, lo que indicaría neuropatía craneal por afectación de la rama óptica del nervio trigémino con su núcleo ubicado en la protuberancia (responsable de la respuesta R1 en ambos ojos, y de la respuesta R2 que manifiesta lesiones en el núcleo espinal y el tracto del quinto par craneal a nivel del bulbo y protuberancia) y lesión del séptimo par craneal que representa la vía eferente de estos circuitos. De este modo podemos evidenciar que la diabetes es una enfermedad que produce afección tanto de pares craneales como de nervios periféricos pero que estas no estarían condicionadas entre sí. Ambos grupos de nervios se afectan de manera independiente, influenciada probablemente por características individuales tanto genéticas como ambientales y la presencia de distintas comorbilidades en cada paciente.

Bibliografía

Isea, D. J. (2012). Complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus: cardíaca y enfermedad arterial periférica. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* (Vol. 12, 188-203).

Ray Tiese, R. P. (2013). Elevada frecuencia de neuropatía periférica en pacientes con tipo 2 de un hospital general de Lima-Peru. *Revista Medica Hered* (pp. 21:114-121).

Kennelly, K. D. (2006). *Electrophysiological Evaluation of Cranial Neuropathies* (Vol. 12, 188-203).

de Miguel, E. Escolar, B. Martínez-Menéndez (2012). Polirradiculopatía diabética con inmunoglobulinas intravenosas. *Revista de Neurología*. URL: <http://revneurologia.com>

Nazliel I, Y. C. (2001). Blink reflex abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes Metabolism and Reviews* (pp. 17:396-400).

Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. (2006). Validation of Michigan neuropathy instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*. (pp. 108(5):400-404).

Boyraz O, Saracoglu M. (2010). The effect of obesity on the assessment of peripheral neuropathy: a comparison of Michigan patient version test and Michigan physical examination. *Res Clin Pract*. (pp. 90(3):256-60).

Lopez, K. R. (2007). Alteración de los estudios de conducción nerviosa y su relación con el dolor en pacientes con neuropatía diabética. *Sociedad española Dolor* (pp. 4:284-288).

Zhirong Yang, C. R. (2014). Sistemas de puntuación para detectar la neuropatía periférica. *The Cochrane de Trastornos Metabólicos y Endocrinos 2014*, edición 3. Art. No. : CRD42014010974. 10.1002 / 14651858.CD010974.

Feldman, M. P. (2018). Clinical manifestations and diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. Software.

Guney, D. (2008). Blink reflex alteration in diabetic patients with or without peripheral neuropathy. *Journal of Clinical Neurophysiology* (pp. 29:100-104).

Internacional journal of Neuroscience (pp. 118:1287-1298).

Velasco Livera, M. del C. (2001) *. D. Estudio del reflejo de parpadeo en pacientes con diabetes mellitus y su correlacion con la polineuropatia periferica. Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación (pp. 55-64).

B. Trujillo- Hernandez, M. H. (2003). Blink reflex alterations in recently diagnosed diabetes mellitus. Journal of clinical neuroscience (pp. 306-309).

Tanenber, Robert J. (2009). Neuropatía periférica diabética dolorosa o indolora. In: Tratado de Neurología (pp. 118-1298).