

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**



**CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE HBA1C CON  
ALTERACIONES EN PRUEBAS AUTONÓMICAS  
NEUROFISIOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS  
TIPO 1”**

TESIS

PARA OBTEN EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:  
**NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA

**DRA. MARITZA TENA MEDINA**

TUTOR

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

ASESORES

DR. EDUARDO PEÑA ANDRADE

DR. HORACIO SENTIES MADRID

CIUDAD UNIVERSITARIA. CIUDAD DE MÉXICO, A 2 DE AGOSTO DE 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE HBA1C CON ALTERACIONES EN PRUEBAS  
AUTONÓMICAS NEUROFISIOLÓGICAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1**

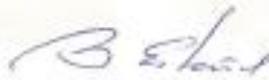


Dr. José Alberto Avila Fanes  
Director de enseñanza

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Bruno Estañol Vidal  
Tutor de tesis

Jefe del servicio de Neurofisiología Clínica  
Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán



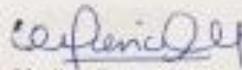
Dr. Horacio Senties Madrid  
Asesor de tesis

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Eduardo Peña Andrade  
Asesor de tesis

Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán



Dra. Mirtza Tena Medina  
Tesisista

Médico residente de neurofisiología clínica  
Instituto Nacional De Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán

Ciudad de México 03 de agosto 2023

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis maestros que tuvieron esa paciencia para compartirme su conocimiento y complementar mi aprendizaje.

A mis papás por siempre tener las palabras correctas para darme ánimo y hacerme creer en mi cuando el camino es difícil.

A mi futuro esposo por entender mis metas, objetivos y siempre ayudarme a alcanzarlos con amor y paciencia como si fueran objetivos propios.

## ÍNDICE

<b>Parte</b>	<b>Página</b>
Título	1
Agradecimientos	3
Índice	4
Abreviaturas, siglas y acrónimos	5
Lista de tablas	6
Lista de figuras	7
Resumen	8
Marco teórico	10
Justificación	20
Planteamiento del problema	22
Hipótesis	24
Objetivos	25
Material y métodos	26
Análisis estadístico	31
Consideraciones éticas	32
Recursos, financiamiento y factibilidad	33
Cronograma de actividades	34
Resultados	35
Discusión	44
Conclusión	47
Referencias	48
Anexos	52

## ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<b><i>Siglas</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DM1</b>	Diabetes mellitus tipo 1
<b>eGFR</b>	Tasa de filtración glomerular estimada
<b>FBG</b>	Glucosa en sangre en ayunas
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicosilada
<b>HRV</b>	Variabilidad de la frecuencia cardíaca
<b>IDF</b>	Federación Internacional de Diabetes
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>MAPA</b>	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
<b>MCV</b>	Nervio motor peroneo
<b>NA</b>	Neuropatía autonómica
<b>NAC</b>	NA cardíaca
<b>PGG</b>	Glucosa posprandial
<b>VFC</b>	Variabilidad de frecuencia cardíaca

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1</b>	Complicaciones crónicas más comunes de la DM	11
<b>Tabla 2</b>	Características demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos	34
<b>Tabla 3</b>	Características demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos	35
<b>Tabla 4</b>	Correlaciones entre los niveles de HbA1c y los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo, ortostatismo y respiración rítmica	40
<b>Tabla 5</b>	Comparación de los niveles de HbA1c en pacientes con índices anormales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo, ortostatismo y respiración rítmica	41
<b>Tabla 6</b>	Comparación de la proporción de pacientes con pruebas autonómicas neurofisiológicas normales por terciles de HbA1c	42

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b><i>Figura</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>	<b><i>Página</i></b>
<b>Figura 1</b>	Principales mecanismos etiopatogénicos involucrados en la NA diabética	14
<b>Figura 2</b>	Proporción de pacientes con variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca en reposo	36
<b>Figura 3</b>	Proporción de pacientes con variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca en ortostatismo	37
<b>Figura 4</b>	Proporción de pacientes con variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca durante respiración rítmica	38
<b>Figura 5</b>	Proporción de pacientes con y sin respuesta simpática de piel en extremidades superiores e inferiores	39

## RESUMEN

### **Correlación de los niveles de HbA1c con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1”**

**Antecedentes.** La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un trastorno metabólico crónico caracterizado por la incapacidad del páncreas para producir insulina que requiere monitoreo y control continuos para prevenir complicaciones. El marcador más importante para el control de la glucosa a largo plazo es la hemoglobina glucosilada (HbA1c), que refleja los niveles promedio de glucosa en sangre durante un período de 2-3 meses. Niveles elevados de HbA1c indican un control glucémico deficiente y están asociados con un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes incluyendo neuropatía autonómica.

**Objetivo.** Evaluar la correlación de los niveles de HbA1c con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

**Metodología.** Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, retrospectivo a partir de expedientes de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo Enero de 2021- Enero 2023. Una vez autorizado el protocolo por el Comité de Ética en Investigación se identificaron los registros de los pacientes para obtener la siguiente información de interés: Edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, función renal actual, complicaciones crónicas diagnosticadas, IMC, últimas dos HbA1c, y los resultados de las pruebas autonómicas neurofisiológicas incluyendo: el índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo, en ortostatismo y durante respiración rítmica; así como, la respuesta simpática de piel en extremidades superiores e inferiores. Con esta información se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial en el programa SPSS v.26, calculando la correlación entre la HbA1c y la variabilidad de frecuencia cardiaca, y comparando

la HbA1c entre pacientes con pruebas normales y anormales de respuesta simpática de piel. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativa.

**Resultados.** Se incluyeron 44 pacientes de edad media  $40.7 \pm 12.9$  años (29.5% masculinos y 70.5% femeninos), con un IMC medio de  $23.9 \pm 11.4$  Kg/m<sup>2</sup>. El tiempo medio de evolución de la diabetes que fue de  $23.9 \pm 11.4$  años, las últimas dos cifras medias de HbA1c fueron  $8.9 \pm 2.0$  y  $8.9 \pm 1.8\%$  y la tasa media de filtrado glomerular fue de  $91.4 \pm 32.5$  mL/Kg/1.73 m<sup>2</sup>. El índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo entre los pacientes incluidos fue de  $3.8 \pm 3.0$  ms, siendo anormal en 36.4% de ellos. El índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo entre los pacientes incluidos fue de  $1.46 \pm 1.54$  ms, siendo anormal en 72.7% de ellos. El índice de variabilidad de frecuencia cardiaca durante la respiración rítmica entre los pacientes incluidos fue de  $16.25 \pm 15.1$  ms siendo anormal en 40.9% de ellos. Tuvieron respuesta simpática de piel en extremidades superiores y en extremidades inferiores el 20.5% y el 29.5%, respectivamente. Los pacientes con variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca en reposo tuvieron significativamente mayor nivel de HbA1c ( $9.9 \pm 2.4\%$ ) que los pacientes con variabilidad normal de la frecuencia cardiaca en reposo ( $8.3 \pm 1.5\%$ ) [ $p = 0.006$ ]. Hubo una mayor proporción de pacientes con variabilidad de FC en reposo normal cuando la HbA1c era  $< 7.9\%$  (81.3%), que cuando estaba entre 7.9-9% (71.4%) y que cuando era  $> 9\%$  (35.7%) [ $p = 0.026$ ].

**Conclusiones.** Los niveles de HbA1c se asocian con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, específicamente con la variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo normal.

**Palabras clave.** HbA1c, DM1, respuesta simpática de piel, variabilidad de frecuencia cardiaca.

# MARCO TEÓRICO

## Definición y epidemiología de la diabetes mellitus

### Definición según la American Diabetes Association (2023)

La diabetes mellitus (DM) es una afección crónica compleja que requiere atención médica continua con estrategias multifactoriales de reducción del riesgo más allá del control de la glucosa.(1) Corresponde a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos. La hiperglucemia crónica de la DM se asocia con daño a largo plazo, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos.(2)

La DM se puede clasificar en las siguientes categorías generales:(3)

- DM tipo 1, debido a la destrucción autoinmune de las células  $\beta$ , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina, incluida la DM autoinmune latente de la edad adulta.
- DM tipo 2, pérdida progresiva no autoinmune de la secreción adecuada de insulina de las células  $\beta$ , frecuentemente en el contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico.
- Tipos específicos de DM debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como la diabetes neonatal y la diabetes juvenil de inicio en la madurez), enfermedades del páncreas exocrino (como la fibrosis quística y la pancreatitis) y la diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos)
- Diabetes gestacional, diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente diabetes manifiesta antes de la gestación.

## **Epidemiología según datos de la IDF**

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF)(4), aproximadamente, 537 millones de adultos en el rango de edad de 20 a 79 años viven con DM, lo que representa alrededor de 1 de cada 10 personas. Se estima que este número aumentará a 643 millones para el año 2030 y a 783 millones para el año 2045. Más del 75% de los adultos con DM residen en países de ingresos bajos y medios. La DM fue responsable de aproximadamente 6.7 millones de muertes en el año 2021, lo que equivale a una muerte cada 5 segundos. Los gastos de salud relacionados con la DM ascienden a al menos 966 mil millones de dólares, mostrando un incremento del 316% en los últimos 15 años. Además, se estima que 541 millones de adultos tienen intolerancia a la glucosa, lo que los sitúa en un alto riesgo de desarrollar DM tipo 2.

## **Cifras objetivos de control glucémico (HbA1c, glucemia en ayuno y postprandial)**

Para el manejo de todos los pacientes diabéticos, el objetivo terapéutico clave es mantener un buen control glucémico para prevenir complicaciones macro y microvasculares.(5) El control glucémico es el nivel óptimo de azúcar en sangre en un paciente con DM.(6)

El control glucémico en pacientes con DM tipo 2 se puede evaluar utilizando tres parámetros: hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucosa en sangre en ayunas (FBG) y glucosa posprandial (PGG). Entre estos, la HbA1c es el estándar de oro para la estimación del control glucémico.(7) La ADA define un buen control diabético en un punto de corte de Hb1Ac del 7 %, mientras que el Colegio Americano de Endocrinólogos lo fija en el 6.5 %. En cuanto a la glucemia en ayunas, el rango recomendado es de 70-130 mg/dL (3.9-7.2 mmol/l) según establece la ADA, mientras que el Colegio Americano de Endocrinólogos y la Federación Internacional

de Diabetes lo establecen en menos de 110 mg/dL (6.1 mmol/l). /l) y 100 mg/dl (5.5 mmol/l), respectivamente.(8)

### **Asociación de HbA1c con complicaciones crónicas de la diabetes**

La HbA1c refleja los niveles promedio de glucosa en sangre durante un período de 2 a 3 meses.(9,10) Una alta HbA1c indica un control glucémico deficiente y puede estar asociada con un mayor riesgo de complicaciones crónicas de la DM. Las complicaciones crónicas de la diabetes pueden afectar varios sistemas del cuerpo, y la HbA1c se ha relacionado con el desarrollo y la progresión de estas.(9–13) A continuación, la tabla 1 proporciona una descripción general de la asociación de la HbA1c con algunas de las complicaciones crónicas más comunes de la DM.

**Tabla 1.** Complicaciones crónicas más comunes de la DM(14–17)

<b>Complicación</b>	<b>Descripción</b>
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	Un nivel elevado de HbA1c se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, que incluye enfermedades del corazón y accidentes cerebrovasculares. La hiperglucemia crónica puede dañar los vasos sanguíneos y promover la formación de placas en las arterias, lo que aumenta el riesgo de aterosclerosis y eventos cardiovasculares.
<b>Neuropatía diabética</b>	Es una complicación que afecta los nervios y puede provocar síntomas como dolor, entumecimiento y debilidad en las extremidades. Estudios han demostrado que niveles altos de HbA1c se asocian con un mayor riesgo y progresión de la neuropatía diabética.
<b>Nefropatía diabética</b>	Es una enfermedad renal crónica causada por la diabetes no controlada. Niveles elevados de HbA1c se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar nefropatía diabética y con una

	progresión más rápida de la enfermedad renal en personas con diabetes.
<b>Retinopatía diabética</b>	Complicación ocular que puede provocar daño en la retina y, en casos graves, pérdida de la visión. Estudios han demostrado que un control glucémico deficiente, indicado por niveles elevados de HbA1c, se asocia con un mayor riesgo y progresión de la retinopatía diabética

## **Neuropatía autonómica en el paciente con diabetes mellitus**

### **Qué es la neuropatía autonómica**

La neuropatía autonómica (NA), también conocida como disfunción autonómica, es una complicación crónica de la diabetes que afecta el sistema nervioso autónomo, encargado de controlar las funciones involuntarias del cuerpo. Esta condición se caracteriza por el daño en los nervios que regulan actividades como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la digestión, la sudoración, la función sexual y otros procesos automáticos del organismo. La NA diabética puede presentarse en diferentes formas y afectar varios sistemas del cuerpo. Algunos de los síntomas comunes incluyen disfunción eréctil, problemas de digestión (como náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento), alteraciones en la sudoración, dificultades para regular la presión arterial y la frecuencia cardíaca, trastornos en la función urinaria, entre otros. Es importante destacar que la NA puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas con diabetes, ya que puede interferir con diversas funciones corporales y generar síntomas incómodos o debilitantes. (18–20)

### **Frecuencia de neuropatía autonómica**

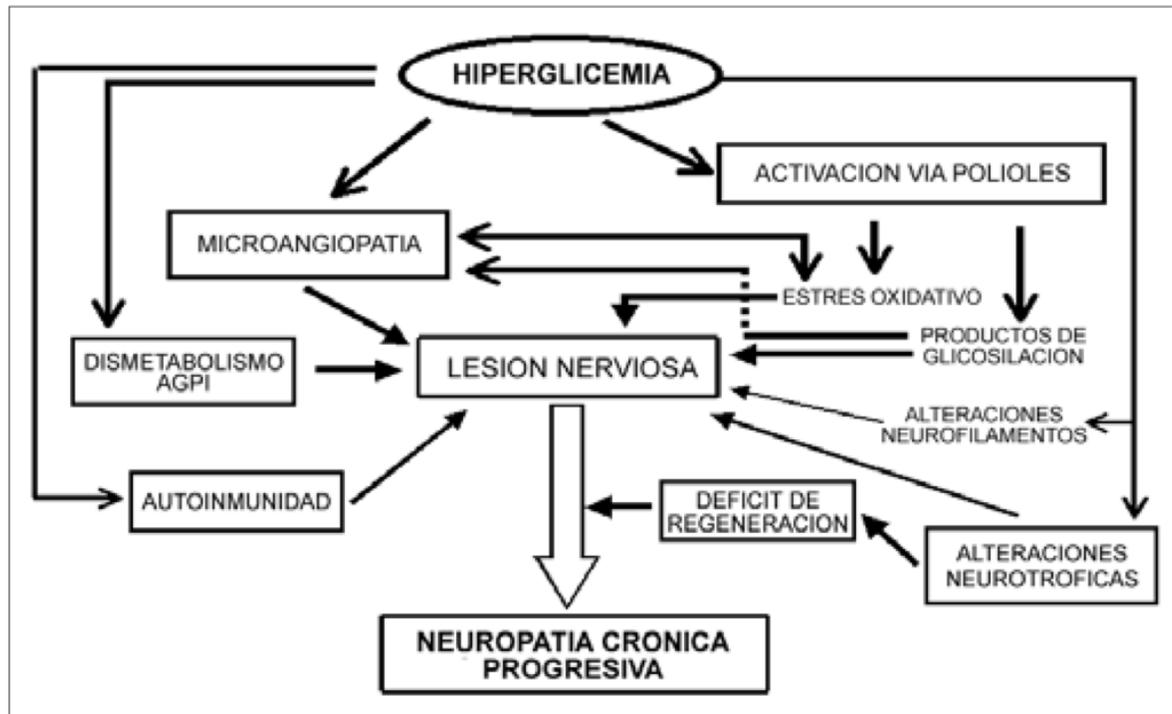
Se estima que aproximadamente del 20 al 40% de las personas con DM desarrollan algún grado de neuropatía autonómica en algún momento de su enfermedad. Sin

embargo, la frecuencia puede aumentar a medida que la duración de la enfermedad se extiende y el control glucémico se vuelve deficiente.(18,21)

En el caso de la NA cardíaca (NAC), la prevalencia se ha reportado del 16 al 65% en diferentes poblaciones de personas con DM tipo 1 y tipo 2. Aumenta con los años de enfermedad y la presencia de otras manifestaciones de microangiopatía diabética. Al momento del diagnóstico de la DM, su prevalencia es mayor en DM tipo 2 que en DM tipo 1. La incidencia anual de nuevos casos de NAC es de 2% en DM tipo 2 y de 6% en tipo 1. Son predictores de NAC y de su progresión: el pobre control glucémico y los otros factores de riesgo cardiovascular, como obesidad, hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo, así como la presencia de otras manifestaciones de microangiopatía: retinopatía, microalbuminuria y nefropatía diabética y polineuropatía diabética.(22,23)

### **Fisiopatología de la neuropatía autonómica**

En la actualidad, no hay consenso sobre una hipótesis etiopatogénica unificadora ni sobre la importancia relativa de las diferentes alteraciones encontradas en relación con la hiperglucemia. La NA se considera el resultado de un proceso complejo y multifactorial en el que intervienen alteraciones metabólicas, procesos isquémicos debido a la microangiopatía y deficiencias en ciertos factores neurotróficos (Figura 1). El estudio de estos mecanismos se basa en la comparación de datos obtenidos tanto en modelos animales como en estudios clínicos.(21) El pobre control glucémico es uno de los factores determinantes de la progresión de la disfunción nerviosa autonómica en diabéticos.(24)



**Figura 1.** Principales mecanismos etiopatogénicos involucrados en la NA diabética. AGPI: ácidos grasos polinsaturados.(21)

### Pruebas autonómicas neurofisiológicas en el paciente con diabetes mellitus

Las pruebas autonómicas neurofisiológicas son un conjunto de evaluaciones utilizadas para medir la función del sistema nervioso autónomo. Estas pruebas miden las respuestas autonómicas del organismo en relación con diversos estímulos, como cambios posturales, respiración, estimulación térmica o farmacológica, entre otros. Las pruebas autonómicas neurofisiológicas pueden incluir:(25–28)

- Prueba de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV, por sus siglas en inglés): Evalúa la respuesta del sistema nervioso autónomo sobre la variabilidad del ritmo cardíaco. Se analizan las fluctuaciones de los intervalos RR entre latidos cardíacos.

- Prueba de la presión arterial: Se mide la respuesta de la presión arterial a diferentes estímulos, como cambios posturales o maniobras de Valsalva.
- Prueba de la sudoración: Evalúa la respuesta del sistema nervioso autónomo en relación con la producción de sudor. Se pueden utilizar pruebas como la termorregulación, el test de sudoración cuantitativa o el test de iontoforesis.
- Prueba de la función pupilar: Mide la respuesta del sistema nervioso autónomo en relación con el tamaño y la reactividad de las pupilas.

Los resultados normales y anormales de las pruebas autonómicas neurofisiológicas pueden variar según la prueba específica realizada y los criterios establecidos por cada laboratorio o especialista. Generalmente, se consideran resultados anormales cuando hay una disminución o ausencia de la respuesta autonómica esperada en comparación con los valores de referencia. Es importante tener en cuenta que la interpretación de los resultados debe realizarse en el contexto clínico individual, y se requiere la experiencia de un especialista para su evaluación adecuada.

### **Estudios originales previos sobre correlación de los niveles de HbA1c con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas**

Algunos estudios previos han evaluado la correlación de los niveles de HbA1c con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas, tal como se muestra a continuación.

Jun y cols.(29) determinaron los factores clínicos relacionados con la recuperación de NAC. Entre 759 sujetos con NAC, el 29.9 % (n = 227) experimentó una recuperación de NAC y el 1.2 % (n = 9) se recuperó por completo. En un modelo multivariado, una edad más joven (odds ratio [OR] por disminución de 5 años 1.49; intervalo de confianza [IC] del 95 % 1.25–1.78,  $p < 0.001$ ), menor duración de la diabetes (OR por disminución de 5 años 1.33; 95 % IC 1.05–1.67,  $p = 0.016$ ),

presencia de micro/macroalbuminuria (OR 0.34; 95% IC 0.15–0.78,  $p = 0.011$ ), reducción de peso corporal (OR por 1 kg de disminución 1.11; 95% IC 1.02–1.21,  $p = 0.016$ ) y la reducción de HbA1c (OR por 1 % de disminución 1.32; IC 95 % 1.05–1.67,  $p = 0.019$ ) se asociaron significativamente con eventos compuestos de recuperación parcial y completa de NAC. La edad tuvo la mayor significación relativa entre los factores clínicos asociados. Además, la edad más joven fue el único factor significativo en la recuperación completa de NAC. La edad más joven fue el factor más importante en la recuperación de NAC en sujetos con diabetes tipo 2, incluida la recuperación de la etapa definitiva o grave. La reducción de HbA1c, la reducción del peso corporal, la ausencia de micro/macroalbuminuria concurrente y la duración más corta de la diabetes también se asociaron significativamente con la recuperación de NAC.

En otro estudio, Thamothersampillai y cols.(30), en un estudio longitudinal de 7 años, examinaron el impacto potencial de los polimorfismos del gen de la aldosa reductasa (AKR1B1) en la disminución de la función nerviosa en una cohorte de adolescentes diabéticos. Los pacientes con DM tipo 1 ( $n = 262$ ) fueron evaluados con tres pruebas autonómicas cardiovasculares (variación de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda, la maniobra de Valsalva y al estar de pie desde una posición acostada) y pupilometría (diámetro de la pupila en reposo, velocidad de constricción, y amplitud del reflejo), umbrales térmicos y de vibración en el pie. La mediana de tiempo entre la primera y la última evaluación fue de 7.0 años (rango intercuartil 5.1–11.1), con una mediana de cinco evaluaciones (de cuatro a siete) por persona. En la primera evaluación, la mediana de edad fue de 12.7 años (11.7 a 13.9), la mediana de duración fue de 5.3 años (3.4 a 8.0) y la mediana de HbA1c fue de 8.5 % (7.8 a 9.3). Todas las pruebas disminuyeron con el tiempo, excepto dos pruebas autonómicas cardiovasculares y discriminación de vibraciones. La mayoría de las pruebas nerviosas sensoriales autónomas y cuantitativas disminuyeron con el tiempo. Los polimorfismos de AKR1B1 se asociaron fuertemente con la tasa de disminución de estas complicaciones.

Mientras que, Darcan y cols.(31) evaluaron la asociación entre el control metabólico, la microalbuminuria y la nefropatía diabética con la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en individuos normotensos con DM tipo 1. Se realizó MAPA en 68 pacientes DM tipo 1 normotensos con una edad media de  $14.4 \pm 4.2$  años. El diagnóstico de microalbuminuria se basó en una tasa de excreción urinaria de albúmina superior a  $20 \mu\text{g}/\text{min}$  en dos de las tres recolecciones de orina de 24 h. La frecuencia de hipertensión arterial fue mayor en los pacientes microalbuminúricos que en los normoalbuminúricos (54 vs 17.54%,  $p=0.05$ ) con MAPA. Los pacientes microalbuminúricos tenían una carga de presión diastólica más alta que los pacientes normoalbuminúricos. No hubo diferencias en las caídas sistólica y diastólica entre los dos grupos. Las cargas de presión diastólica en todos los períodos mostraron una correlación significativa con la duración de la diabetes, la HbA1c media desde el inicio de la diabetes y el nivel de microalbuminuria. El baño nocturno se redujo en el 41.2% de los pacientes. En el grupo normoalbuminúrico el 41.1% y en el grupo microalbuminúrico el 63.6% eran no dippers. Estos datos demuestran una mayor carga de presión arterial diastólica durante las 24 horas y durante el día y una pérdida del descenso nocturno en adolescentes y niños con DM tipo 1.

Asimismo, Nganou-Gnindjio y cols.(32) determinaron y compararon los parámetros de HRV en DM tipo 2 mal y bien controlada. Se inscribieron 54 pacientes DM tipo 2 normotensos sin signos clínicos de NAC; 29 mal controlados ( $\text{HbA1c} \geq 7\%$ ) y 25 controles emparejados por edad, sexo e IMC. El análisis de HRV se realizó mediante electrocardiograma ambulatorio de 24 h, con estimación automática de los rangos de dominio de tiempo y frecuencia. Se incluyeron 54 participantes (26 hombres) de 56 años (43–62), con una duración conocida de la DM de 3 años (1–7). HbA1c fue 10.1 % (9.1–11.9) frente a 5.3 % (5.1–6.3) ( $p < 0.001$ ). La presión arterial fue de 126 mmHg (121-130) frente a 124 mmHg (113-133) en el grupo mal controlado y en el grupo bien controlado, respectivamente ( $p = 0.5$ ). La frecuencia cardíaca media de 24 horas fue significativamente mayor en los pacientes mal controlados frente a los bien controlados (79 lpm [77-83] frente a 75 lpm [69-79],  $p = 0.006$ ). En el análisis

del dominio del tiempo, los marcadores de la variabilidad global fueron más bajos y, por tanto, alterados en el grupo mal controlado. El análisis del dominio de la frecuencia mostró tendencias hacia valores más bajos de los marcadores de equilibrio simpátovagal en el grupo mal controlado. La HRV reducida se asocia con DM tipo 2 mal controlada y puede ser un marcador temprano en la práctica clínica.

Por su parte, Hyllienmark y cols.(33) evaluaron si la disfunción nerviosa subclínica reflejada en las pruebas neurofisiológicas predice el desarrollo de neuropatía clínica en pacientes con DM tipo 1. Cincuenta y nueve pacientes fueron estudiados dos veces con mediciones neurofisiológicas al inicio y en el seguimiento. Al inicio del estudio, los pacientes tenían  $15.5 \pm 3.22$  años (rango 7-22 años) de edad y la duración de la diabetes fue de  $6.8 \pm 3.3$  años. En el seguimiento, los pacientes tenían entre 20 y 35 años de edad y la duración de la enfermedad fue de  $20 \pm 5.3$  años (rango de 10 a 31 años). Al inicio del estudio, los pacientes mostraron velocidades y amplitudes de conducción nerviosa moderadamente reducidas en comparación con los sujetos sanos, pero todos estaban libres de neuropatía clínica. En el seguimiento, la neuropatía clínica estaba presente en nueve (15%) pacientes. Estos pacientes tenían una reducción más pronunciada en la velocidad de conducción del nervio motor peroneo (MCV), el MCV mediano y el potencial de acción del nervio sensorial sural al inicio del estudio ( $p < 0.010-0.003$ ). En los análisis de regresión logística simple, el predictor con la asociación más fuerte con la neuropatía clínica fue la HbA1c inicial ( $R^2 = 48 \%$ ,  $OR = 7.9$ ,  $p < 0.002$ ) seguida de la VCM peronea al inicio ( $R^2 = 38 \%$ ,  $OR = 0.6$ ,  $p < 0.006$ ). Con el uso de un análisis paso a paso hacia adelante que incluyó todos los predictores, primero la HbA1c inicial y luego solo el VCM peroneo inicial ingresaron significativamente ( $R^2 = 61\%$ ). La evaluación del deterioro de la neuropatía mostró una correlación más fuerte con la HbA1c inicial ( $\rho = 0.40$ ,  $p < 0.002$ ) que con la HbA1c de seguimiento ( $\rho = 0.034$ ,  $p < 0.007$ ). Los defectos tempranos en la velocidad de conducción nerviosa predicen el desarrollo de neuropatía diabética. Sin embargo, el predictor más fuerte fue la HbA1c durante los primeros años de la enfermedad.

## JUSTIFICACIÓN

**Magnitud e impacto.** El sistema nervioso autónomo desempeña un papel crucial en la regulación de funciones vitales. Cuando se producen alteraciones en este sistema en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1, pueden presentarse síntomas molestos e incómodos, los cuales pueden afectar la capacidad de los pacientes para llevar a cabo sus actividades diarias y tener un impacto negativo en su bienestar general.

Además, las alteraciones autonómicas en la diabetes tipo 1 también se asocian con un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo. Estas condiciones pueden ser graves y requerir un manejo médico intensivo, lo que implica una mayor carga para los pacientes y el sistema de atención médica en general. En términos de magnitud, las alteraciones en las pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con diabetes tipo 1 son un problema común. Varios estudios han demostrado que una proporción significativa de estos pacientes presenta algún grado de disfunción autonómica. Dichas alteraciones pueden manifestarse incluso en las etapas tempranas de la enfermedad y empeorar con el tiempo si no se controla adecuadamente el nivel de glucosa en sangre. El impacto de las alteraciones autonómicas en la diabetes tipo 1 va más allá de los síntomas y las complicaciones físicas. También pueden afectar la salud mental y emocional de los pacientes, ya que pueden experimentar ansiedad, depresión y preocupación constante por su salud.

**Trascendencia.** Establecer la correlación entre los niveles de HbA1c y las alteraciones en las pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tiene una gran trascendencia en el campo médico y científico. La DM tipo 1 es una enfermedad crónica que afecta la capacidad del cuerpo para regular los niveles de glucosa en la sangre. El control glucémico adecuado es fundamental para prevenir complicaciones a largo plazo, como daño a los nervios autonómicos, que pueden afectar diversos sistemas y funciones

corporales. La HbA1c es un marcador utilizado para evaluar el control glucémico a largo plazo en personas con diabetes. Establecer una correlación entre los niveles de HbA1c y las alteraciones en las pruebas autonómicas neurofisiológicas permitiría comprender mejor cómo el control glucémico afecta la función del sistema nervioso autónomo en estos pacientes. Al obtener información sobre esta correlación, los profesionales de la salud podrían identificar de manera más precisa el riesgo de daño nervioso autonómico en pacientes con DM tipo 1, lo que permitiría una detección temprana y una intervención oportuna. Además, esta correlación podría ayudar a establecer metas de control glucémico más específicas y personalizadas, con el objetivo de prevenir o retrasar el desarrollo de complicaciones autonómicas. Asimismo, esta investigación pudo proporcionar una base científica sólida para el diseño de intervenciones terapéuticas más efectivas y estrategias de manejo integral de la DM tipo 1, centrándose tanto en el control glucémico como en la preservación de la función autonómica. Esto tendría un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, al reducir el riesgo de complicaciones y mejorar su bienestar general.

**Factibilidad.** La realización del estudio fue sumamente viable, dado que no se necesitaron recursos adicionales a los asignados por el Hospital General para el cuidado de los pacientes. Además, se dispuso de personal altamente capacitado para llevar a cabo un análisis eficiente y confiable.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM es una enfermedad crónica de naturaleza compleja que implica la necesidad de una atención médica constante y el empleo de múltiples enfoques para reducir los riesgos asociados, más allá de solo controlar los niveles de glucosa en sangre.(2) La DM es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, aproximadamente, 537 millones de adultos viven con esta condición, lo que equivale a casi el 10% de la población mundial. Se proyecta que esta cifra aumentará a 643 millones para el año 2030 y a 783 millones para el año 2045. La DM ha sido responsable de alrededor de 6.7 millones de muertes en el año 2021, lo que representa una muerte cada 5 segundos. Además, los gastos de salud relacionados con la DM alcanzan al menos los 966 mil millones de dólares, lo que indica un aumento del 316% en los últimos 15 años.(4)

Uno de los aspectos críticos en el manejo de esta enfermedad es el control glucémico adecuado, el cual se evalúa mediante la medición de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), un marcador de los niveles de glucosa en sangre a largo plazo.(7,9,10) Sin embargo, se ha observado que algunos pacientes con diabetes tipo 1 que mantienen niveles aceptables de HbA1c, presentan complicaciones autonómicas, como disfunción cardiovascular y gastrointestinal.(9–13)

Las pruebas autonómicas neurofisiológicas son herramientas utilizadas para evaluar la función del sistema nervioso autónomo en pacientes con diabetes. Estas pruebas miden la respuesta autonómica a estímulos específicos y proporcionan información sobre el estado de regulación autonómica en el organismo.(25–28) Sin embargo, aún no se ha establecido claramente la correlación entre los niveles de HbA1c y las alteraciones en estas pruebas autonómicas en pacientes con diabetes tipo 1.

Por lo tanto, es necesario realizar una investigación que explore la posible correlación entre los niveles de HbA1c y las alteraciones en las pruebas

autonómicas neurofisiológicas en pacientes con DM tipo 1. Esta investigación permitió comprender mejor la relación entre el control glucémico a largo plazo y la función del sistema nervioso autónomo en estos pacientes. Además, identificar la presencia de alteraciones autonómicas en pacientes con niveles aceptables de HbA1c podría tener implicaciones importantes en el manejo clínico de la diabetes tipo 1 y en la prevención de complicaciones a largo plazo.

### **Pregunta de investigación**

¿Se correlacionan significativamente los niveles de HbA1c con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con diabetes tipo 1?

¿Cuál es el grado de correlación de los niveles de HbA1c con pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con diabetes tipo 1?

# HIPÓTESIS

## **Hipótesis de trabajo (H1)**

Niveles altos de HbA1c se asocian con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológica en pacientes con diabetes tipo 1.

Los niveles de HbA1c se correlacionan moderadamente con las pruebas autonómicas neurofisiológica en pacientes con diabetes tipo 1.

## **Hipótesis nula (H0)**

Niveles altos de HbA1c no se asocian con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológica en pacientes con diabetes tipo 1.

Los niveles de HbA1c se correlacionan levemente con las pruebas autonómicas neurofisiológica en pacientes con diabetes tipo 1.

## OBJETIVOS

### General

Evaluar la correlación de los niveles de HbA1c con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

### Específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes, el IMC el tiempo de evolución de la diabetes y la función renal actual.
2. Identificar complicaciones crónicas en los pacientes y el último valor de HbA1c.
3. Conocer el índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo y la proporción de pacientes con variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo anormal.
4. Conocer el índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo y la proporción de pacientes con variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo anormal.
5. Identificar el índice de variabilidad de frecuencia cardiaca durante respiración rítmica y la proporción de pacientes con variabilidad de frecuencia cardiaca anormal durante la respiración rítmica.
6. Estimar la proporción de pacientes con y sin respuesta simpática de piel en extremidades inferiores.
7. Estimar la proporción de pacientes con y sin respuesta simpática de piel en extremidades superiores.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de la investigación**

Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, retrospectivo.

### **Universo de estudio**

Expedientes de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **Periodo del estudio**

Enero de 2021- Enero 2023.

### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de muestra fue calculado con la fórmula de correlaciones, esperando un coeficiente de correlación de Pearson mínimo de 0.300 entre la HbA1c y el índice de variabilidad de la frecuencia cardiaca, con un poder de 80% y un nivel de confianza de 95%. La fórmula es la siguiente:

$$n = [(Z\alpha + Z\beta)/C]^2 + 3$$

donde,

$Z\alpha$  es el valor de puntuación Z a  $\alpha=1.96$

$Z\beta$  es el valor de puntuación Z a  $\beta=0.842$

$r$ =coeficiente de correlación esperado entre el perímetro abdominal y las mediciones ecocardiográfica

**n=85 pacientes como mínimo**

### **Muestreo**

Se realizó un muestreo no probabilístico.

## **Criterios de selección**

### *Criterios de inclusión*

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos.
- Con DM tipo 1
- Que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- En el periodo Enero de 2021- Enero 2023.

### *Criterios de no inclusión*

- Expedientes de pacientes con sospecha una infección de la piel al sitio subyacente u otra patología tisular, con linfedema de extremidades o con diagnóstico de alguna neuropatía no diabética.

### *Criterios de eliminación*

- Expedientes de pacientes con información requerida incompleta.

## **Descripción del estudio**

1. Este estudio fue sometido a revisión por los Comités de Bioética en Investigación e Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

2. Tras su aprobación se identificaron los registros de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con diabetes mellitus tipo 1 que fueron sometidos a pruebas autonómicas neurofisiológicas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo de estudio y cumplieron con el resto de los criterios de selección.

3. Posteriormente, de los expedientes de los pacientes se obtuvo la siguiente información de interés: Edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes, función renal actual, complicaciones crónicas diagnosticadas, IMC, últimas dos HbA1c, y los

resultados de las pruebas autonómicas neurofisiológicas incluyendo: el índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo, en ortostatismo y durante respiración rítmica; así como, la respuesta simpática de piel en extremidades superiores e inferiores.

4. Finalmente, con la información obtenida se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial para obtener resultados del estudio, realizar una tesis de subespecialidad.

### Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición	Tipo de Variable
<b>Edad</b>	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio	Tiempo de vida del paciente que se registró en el expediente médico	Años	Cuantitativa discreta
<b>Sexo</b>	Variable genética y biológica que divide a las personas en hombre y mujer	Sexo del paciente que se registró en el expediente	Hombre Mujer	Cualitativa nominal
<b>Tiempo de evolución de diabetes mellitus tipo 1</b>	Tiempo que pasa desde el diagnóstico de una enfermedad hasta el tratamiento de la enfermedad	Tiempo que el paciente vivió con diabetes mellitus tipo 1, que se registró en el expediente	Meses	Cuantitativa discreta
<b>Función renal actual</b>	Estado funcional y de salud actual de los riñones de un individuo. Implica la capacidad de los riñones para filtrar y eliminar adecuadamente los desechos y toxinas del cuerpo, regular el equilibrio de electrolitos y mantener un equilibrio hídrico adecuado.	La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), medida de la velocidad a la que los riñones filtran la sangre, registrada en el expediente del paciente	ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua

<b>Complicaciones crónicas diagnosticadas</b>	Eventos adversos no deseados o enfermedades desarrolladas a consecuencia de la enfermedad	Desarrollo de eventos adversos o patológicos resultantes de la diabetes mellitus tipo 1 que se registraron en el expediente	Ninguna Neuropatía periférica Nefropatía diabética Retinopatía diabética Otra	Cualitativa nominal
<b>IMC</b>	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano. El índice de masa corporal (IMC) a veces se usa para calcular la cantidad de grasa corporal y el estado nutricional.	Valor de IMC registrado en el expediente, o calculado a partir del peso y la talla, como: $\text{Peso (Kg) / Talla (m}^2\text{)}$ .	$\text{Kg/m}^2$	Cuantitativa continua
<b>Últimos dos HbA1c</b>	Molécula de hemoglobina a la que se ha unido una molécula de glucosa	Últimos dos análisis del nivel promedio de glucosa o azúcar en la sangre registrados en el expediente	%	Cuantitativa continua
<b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo</b>	Medida de la variabilidad en los intervalos de tiempo entre los latidos cardíacos en condiciones de reposo.	Registro de la variabilidad de frecuencia cardiaca (VFC) en reposo en el expediente del paciente.	Milisegundos(ms)	Cuantitativa continua
<b>Variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo anormal</b>	Alteración o desviación significativa de los patrones normales de variabilidad de los intervalos de tiempo entre los latidos cardíacos en condiciones de reposo	Notificación en el expediente del paciente de VFC anormal en condiciones de reposo	Sí No	Cualitativa nominal
<b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo</b>	Medida de la variabilidad en los intervalos de tiempo entre los latidos cardíacos mientras el participante se encuentra en posición vertical	Registro de la VFC en el expediente mientras el participante se encuentra en posición vertical	Milisegundos(ms)	Cuantitativa continua
<b>Variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo</b>	Diferencia en el tiempo que pasa entre un latido y otro mientras el participante se encuentra en posición vertical, siendo medido este en milisegundos	Notificación en el expediente del paciente de VFC mientras el participante se encuentra en posición vertical	Sí No	Cualitativa nominal

<b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca durante respiración rítmica</b>	Medida de la variabilidad en los intervalos de tiempo entre los latidos cardíacos durante respiración rítmica	Registro de la VFC del paciente durante respiración rítmica, registrado en el expediente	Milisegundos(ms)	Cuantitativa continua
<b>Variabilidad de frecuencia cardiaca durante respiración rítmica</b>	Diferencia en el tiempo que pasa entre un latido y otro durante respiración rítmica, siendo medido este en milisegundos	Notificación en el expediente del paciente de VFC durante respiración rítmica	Sí No	Cualitativa nominal
<b>Respuesta simpática de piel en extremidades superiores</b>	Manifestaciones fisiológicas y cambios en la conductancia o respuesta eléctrica de la piel en las manos, brazos u otras áreas de las extremidades superiores, que son mediados por el sistema nervioso simpático.	Registro de cambios de conductancia o temperatura por pruebas autonómicas neurofisiológicas en las extremidades superiores, en el expediente del paciente	Presente Ausente	Cualitativa nominal
<b>Respuesta simpática de piel en extremidades inferiores</b>	Manifestaciones fisiológicas y cambios en la conductancia o respuesta eléctrica de la piel en las piernas, pies u otras áreas de las extremidades inferiores, que son mediados por el sistema nervioso simpático.	Registro de cambios de conductancia o temperatura por pruebas autonómicas neurofisiológicas en las extremidades inferiores, en el expediente del paciente	Presente Ausente	Cualitativa nominal

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS v.26 para Mac, en el cual se realizó estadística descriptiva e inferencial.

La estadística descriptiva consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales.

Para evaluar la correlación del índice de variabilidad de la frecuencia cardiaca con la HbA1c se estimaron los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, según la distribución de los datos. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

Se estimó además la proporción de pacientes con anomalías en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, se emplearon frecuencias y porcentajes.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtuvo la información de registros electrónicos y es por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apegó a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicitó dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

## RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### *Recursos materiales*

- Se requirió de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

### *Recursos humanos*

- Investigador principal: Dra. Maritza Tena Medina
- Investigador asociado: Dr. Bruno Estañol Vidal, Dr. Eduardo Peña Andrade

### *Recursos financieros*

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

### *Factibilidad*

Este estudio se pudo llevar a cabo porque se tuvo el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requirió de inversión mínima, y se tuvo la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades															
	Abril 2023			Mayo Junio 2023			Julio – Agosto 2023			Septiem Octubre 2023			Noviembre 2023		
<b>1.- Búsqueda bibliográfica</b>	R	R	R												
<b>2.- Diseño del protocolo</b>				R	R	R									
<b>3.- Aprobación del protocolo</b>							R	R	R						
<b>4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos</b>										R	R	R			
<b>5.- Análisis de datos y elaboración de tesis</b>													R	R	R

R= Realizado

P= Pendiente

## RESULTADOS

### Características demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos

En este estudio se incluyeron un total de 44 pacientes de diabetes mellitus tipo 1 de edad media  $40.7 \pm 12.9$  años (rango 21-70 años), de los cuales el 29.5% eran masculinos y el 70.5% eran femeninos. El IMC medio de los pacientes fue  $23.9 \pm 11.4$  Kg/m<sup>2</sup>. Con base en este, el 2.3% tenían peso bajo, el 61.4% normopeso, el 31.8% sobrepeso y el 4.5% obesidad [Tabla 1].

Tabla 1. Características demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos

Característica	Valores
Edad (años)	$40.7 \pm 12.9$
Sexo	
Masculino	29.5(13)
Femenino	70.5(31)
IMC	$23.9 \pm 11.4$
Peso bajo	2.3(1)
Normopeso	61.4(27)
Sobrepeso	31.8(14)
Obesidad	4.5(2)

## Tiempo de evolución de la diabetes, cifras de HbA1c, función renal y complicaciones de los pacientes incluidos

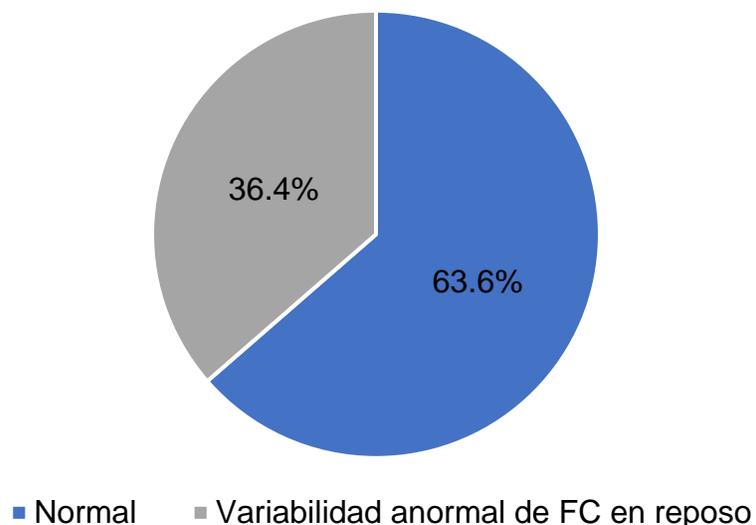
Enseguida, se estimó el tiempo medio de evolución de la diabetes que fue de  $23.9 \pm 11.4$  años, y las complicaciones de la diabetes entre los pacientes. La complicación crónica más frecuente fue la retinopatía diabética (47.7%), seguida de la neuropatía diabética (45.5%) y la nefropatía diabética (36.4%). Las últimas 2 cifras medias de hemoglobina glucosilada (HbA1c) fueron  $8.9 \pm 2.0$  y  $8.9 \pm 1.8\%$  y la tasa media de filtrado glomerular fue de  $91.4 \pm 32.5$  mL/Kg/m<sup>2</sup> de superficie corporal [Tabla 2].

**Tabla 2. Características demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos**

<b>Característica</b>	<b>Valores</b>
<b>Tiempo de evolución de la DM1 (años)</b>	23.9±11.4
<b>Complicaciones</b>	
<b>Retinopatía diabética</b>	47.7(21)
<b>Neuropatía diabética</b>	45.5(20)
<b>Nefropatía diabética</b>	36.4(16)
<b>Penúltima HbA1c</b>	8.9±2.0
<b>Última HbA1c</b>	8.9±1.8%
<b>Tasa media de filtrado glomerular (ml/min/1.73 m<sup>2</sup> SC)</b>	91.4±32.5

### **Índice de variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo y proporción de pacientes con variabilidad anormal de frecuencia cardiaca en reposo**

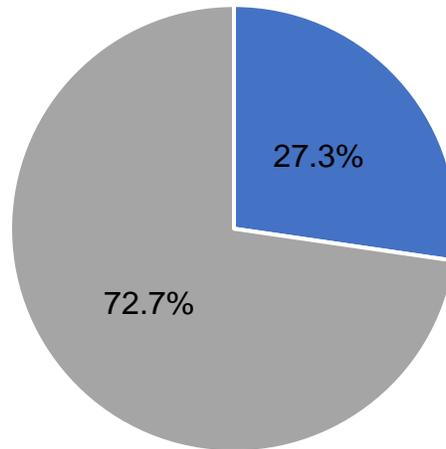
La media del índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo entre los pacientes incluidos fue de  $3.8 \pm 3.0$  ms, con base en el cual el 36.4% presentaban una variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca en reposo [Figura 1].



**Figura 1.** Proporción de pacientes con variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca en reposo.

### **Índice de variabilidad de la frecuencia cardiaca en ortostatismo y proporción de pacientes con variabilidad anormal de frecuencia cardiaca en ortostatismo**

La media del índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo entre los pacientes incluidos fue de  $1.46 \pm 1.54$  ms, con base en el cual el 72.7% presentaban una variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca en ortostatismo [Figura 2].

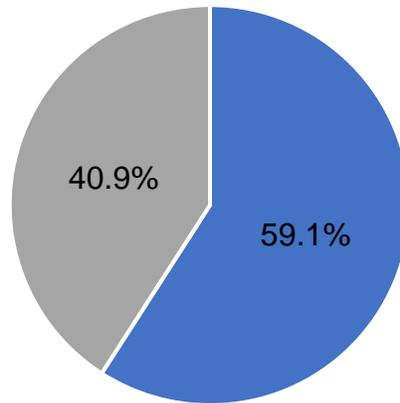


■ Normal ■ Variabilidad anormal de FC en ortostatismo

**Figura 2.** Proporción de pacientes con variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca en ortostatismo.

**Índice de variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la respiración rítmica y proporción de pacientes con variabilidad anormal de frecuencia cardiaca durante la respiración rítmica**

La media del índice de variabilidad de frecuencia cardiaca durante la respiración rítmica entre los pacientes incluidos fue de  $16.25 \pm 15.1$  ms, con base en el cual el 40.9% presentaban una variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca durante la respiración rítmica [Figura 3].

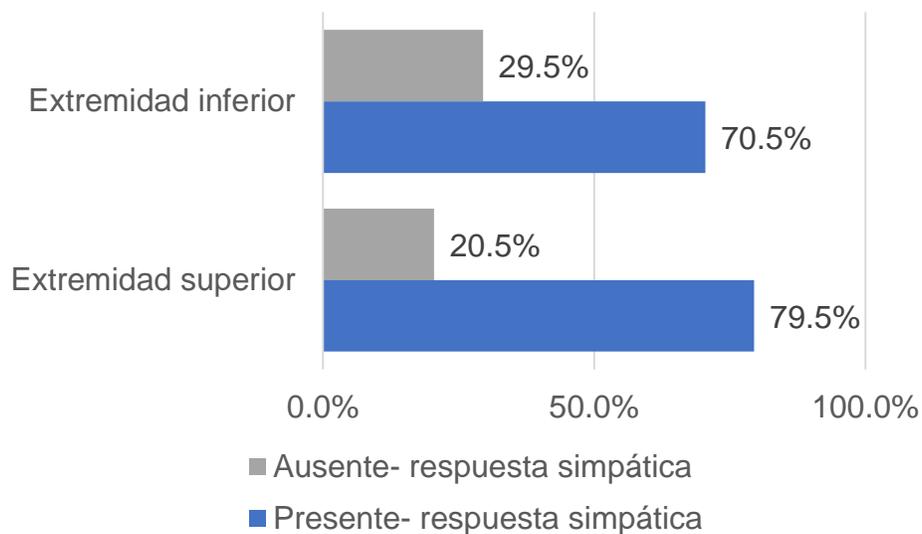


- Normal
- Variabilidad anormal de FC durante respiración rítmica

**Figura 3.** Proporción de pacientes con variabilidad anormal de la frecuencia cardíaca durante respiración rítmica.

### **Proporción de pacientes con y sin respuesta simpática de piel en extremidades superiores e inferiores**

Enseguida, se estimó la proporción de pacientes con y sin respuesta simpática de piel en extremidades superiores y en extremidades inferiores, encontrando que en extremidades superiores el 20.5% no tenían respuesta simpática de piel, y en extremidades inferiores el 29.5% no tenían respuesta simpática de piel. El 79.5% tenía respuesta simpática de piel en extremidades superiores y el 70.5% en extremidades inferiores [Figura 4].



**Figura 4.** Proporción de pacientes con y sin respuesta simpática de piel en extremidades superiores e inferiores.

### **Correlación entre niveles de HbA1c y el resultado de pruebas autonómicas neurofisiológicas**

Enseguida, se estimó la correlación entre niveles de HbA1c y el resultado de pruebas autonómicas neurofisiológicas. Las cifras de HbA1c se correlacionaron significativamente entre si ( $r=0.878$ ), pero los valores de HbA1c no se correlacionaron con significativamente con el índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo ( $r=-0.144$ ), en ortostatismo ( $r= -0.089$ ) ni durante la respiración rítmica ( $r=-0.004$ ). Por otro lado, el índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo se correlacionó significativamente con el índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo ( $r=0.572$ ), pero no con el Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca durante respiración rítmica ( $r=0.139$ ) [Tabla 3].

**Tabla 3. Correlaciones entre los niveles de HbA1c y los índices de variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, ortostatismo y respiración rítmica**

	<b>Penúltima HbA1c</b>	<b>Última HbA1c</b>	<b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo</b>	<b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo</b>	<b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca durante respiración rítmica</b>
<b>Penúltima HbA1c</b>	1	0.878**	-0.144	-0.089	-0.004
<b>Última HbA1c</b>	0.878**	1	-0.173	-0.156	0.014
<b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo</b>	-0.144	-0.173	1	0.572**	0.139
<b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo</b>	-0.089	-0.156	0.572**	1	-0.104
<b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca durante respiración rítmica</b>	-0.004	0.014	0.139	-0.104	1

### Comparación de los niveles de HbA1c entre pacientes con y sin resultado anormal en las pruebas autonómicas neurofisiológicas

También, se compararon las cifras de HbA1c entre pacientes con y sin resultado anormal en las pruebas autonómicas neurofisiológicas. Los pacientes con variabilidad anormal de la frecuencia cardiaca en reposo tuvieron significativamente mayor nivel de HbA1c ( $9.9\pm 2.4\%$ ) que los pacientes con variabilidad normal de la frecuencia cardiaca en reposo ( $8.3\pm 1.5\%$ ) [ $p=0.006$ , t de Student]. Pero no se encontraron diferencias significativas en los valores de HbA1c entre pacientes con variabilidad normal y anormal de la frecuencia cardiaca en ortostatismo ni durante la respiración rítmica. Tampoco hubo diferencias significativas en los valores de HbA1c entre pacientes con y sin respuesta simpática en piel de extremidades superiores e inferiores [Tabla 4].

**Tabla 4. Comparación de los niveles de HbA1c en pacientes con índices anormales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, ortostatismo y respiración rítmica**

<b>Índice</b>	<b>Normal</b>	<b>Anormal</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Variabilidad de FC en reposo</b>	8.3±1.5	9.9±2.4	<b>0.006</b>
<b>Variabilidad de FC en ortostatismo</b>	8.6±1.8	9.0±2.1	0.642
<b>Variabilidad de FC durante respiración rítmica</b>	8.6±1.8	9.2±2.2	0.329
<b>Respuesta simpática de piel en extremidad superior</b>	8.3±2.2	9.0±1.9	0.467
<b>Respuesta simpática de piel en extremidad inferior</b>	8.5±2.3	9.0±1.9	0.418

### Proporción de pacientes con pruebas autonómicas neurofisiológicas normales por terciles de HbA1c

Enseguida, se comparó la proporción de pacientes con pruebas autonómicas neurofisiológicas normales por terciles de HbA1c encontrando que la proporción de pacientes con una variabilidad de FC en reposo normal fue mayor en pacientes con HbA1c en el tercil 1 (81.3%), que en el tercil 2 (71.4%) y que en el tercil 3 (35.7%)[p=0.026, Chi-cuadrada, Tabla 5]. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes con variabilidad normal de frecuencia cardíaca en ortostatismo ni durante la respiración rítmica por terciles de HbA1c. Sin embargo, la proporción de pacientes con respuesta simpática de piel en extremidad superior tendió a ser mayor en pacientes con menores niveles de HbA1c y la respuesta simpática de piel en extremidad superior fue significativamente mayor con niveles de HbA1c <7.9% (37.5%) versus valores de HbA1c de 7.9%-9 (7.1%) y versus valores >9% (14.3%)[Tabla 5].

**Tabla 5. Comparación de la proporción de pacientes con pruebas autonómicas neurofisiológicas normales por terciles de HbA1c**

Parámetro	Tercil 1 de HbA1c <7.9%	Tercil 2 de HbA1c 7.9-9.0%	Tercil 3 de HbA1c >9.0%	Valor de p
<b>Variabilidad de FC en reposo</b>	81.3(13)	71.4(10)	35.7(5)	<b>0.027</b>
<b>Variabilidad de FC en ortostatismo</b>	25.0(4)	35.7(5)	21.4(3)	0.763
<b>Variabilidad de FC durante respiración rítmica</b>	62.5(10)	64.3(9)	50.0(7)	0.796
<b>Respuesta simpática de piel en extremidad superior</b>	37.5(6)	7.1(1)	14.3(2)	0.095
<b>Respuesta simpática de piel en extremidad inferior</b>	50.0(8)	7.1(1)	28.6(4)	<b>0.039</b>

## DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un serio problema de salud en México y el mundo ya que, que afecta actualmente a alrededor de 8.4 millones de personas en todo el mundo y se prevé que afectará a 13.5-17.4 millones de personas para el 2040(34). Por ello, es importante su estudio. Los pacientes con DM1 presentan diversas complicaciones y anormalidades del sistema nervioso autónomo que pueden conducir a diversas manifestaciones clínicas incluidas hipotensión ortostática, intolerancia al ejercicio, gastroparesia, diarrea, estreñimiento e incontinencia urinaria(35). En este sentido, se espera anormalidades del sistema nervioso autónomo en el paciente con DM1 y en este estudio evaluamos la correlación de los niveles de HbA1c con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con DM1. A continuación, analizamos los principales hallazgos de este estudio.

Primero, los pacientes incluidos en eran de ambos sexos pero predominaron los pacientes femeninos, lo que es distinto a lo reportado en la literatura pues la prevalencia es más alta en los hombres con una proporción hombre/mujer de 1.8:1(36). El IMC por su parte, era el típico de estos pacientes ya que la mayoría son pacientes con normopeso y la proporción de individuos con obesidad era menor de 5%(37). Además, los pacientes eran adultos jóvenes con una edad media de 41 años con un tiempo medio de evolución de la diabetes de 24 años, lo que es coherente con lo reportado en la literatura pues la edad media al diagnóstico de la DM1 oscila entre los 13 y 15 años conforme a reportes previos(34).

Segundo, las complicaciones presentes en los pacientes fueron retinopatía y neuropatía diabética en casi la mitad de ellos y nefropatía diabética en una tercera parte con una tasa media filtrado glomerular de 91.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal. Estas complicaciones se han reportado frecuentemente en pacientes con DM1 y su prevalencia está relacionada principalmente con el control glucémico. Estudios como el de Martínez-Ortega y cols. en individuos españoles con DM1

encontraron una prevalencia de retinopatía de 38%, de neuropatía de 8.1% y de nefropatía diabética de 13.4%, por lo que, la prevalencia en nuestro estudio es superior a la de estos individuos españoles(38). La prevalencia en nuestros pacientes es también superior a la reportada en un estudio nacional realizado en México en pacientes con DM1 (RENACED-DT1) en el cual la prevalencia global de complicaciones crónicas fue de 12%, de retinopatía de 5.4%, de neuropatía de 6.3% y de nefropatía de 4.6%(39). Ahora bien, es posible que esta elevada prevalencia de complicaciones de la DM1 en nuestros pacientes esté relacionada a una mayor detección o al descontrol metabólico de los pacientes, pues las cifras medias de HbA1c eran cercanas a 9% entre nuestros pacientes. De hecho, se ha reportado que valores de 9% o superiores de HbA1c se relacionan con una mayor prevalencia de complicaciones de la DM1 que cifras inferiores a 7%(40,41).

Tercero, al evaluar a los pacientes con pruebas autonómicas neurofisiológicas encontramos que, la más alterada fue la variabilidad de la frecuencia cardiaca en ortostatismo seguida de la frecuencia cardiaca durante respiración rítmica y la variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo. Por su parte, las pruebas de respuesta simpática de piel se encontraron alteradas en una quinta parte de los pacientes. Por lo que, los resultados indican que una proporción elevada de los pacientes con DM1 tienen anormalidades del sistema nervioso simpático vegetativo y que esta proporción oscila entre 20 y 70% según la prueba empleada para ello, siendo mayormente afectada la variabilidad de la frecuencia cardiaca en ortostatismo. Nuestros hallazgos concuerdan con estudios previos como el de Jaiswal y cols. quienes reportaron una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en individuos con DM1(42). Gardim y cols. también reportaron en una revisión sistemática que, los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentan cambios en la modulación autonómica y variabilidad de la frecuencia cardiaca, que pone de relieve la necesidad de una atención temprana para evitar complicaciones en este grupo de pacientes como las del sistema nervioso simpático vegetativo(43). Por su parte, Castiglioni y cols, reportaron una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como un indicador temprano de disfunción autonómica

encontrando que podría este parámetro emplearse como un indicador temprano de disfunción de neuropatía autonómica cardiovascular(44).

Finalmente, al evaluar la correlación de los niveles de HbA1c con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas encontramos que los pacientes con valores normales de variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo tuvieron menores de HbA1c que aquellos con valores anormales, y que en pacientes con valores de HbA1c mayores de 9% la proporción de variabilidad normal de la frecuencia cardiaca en reposo fue menor, indicando que los valores altos de HbA1c se relacionan con alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. También detectamos una menor proporción de pacientes con respuesta simpática de piel con niveles de HbA1c que con valores de HbA1c <7.9%. Lo que indica también que valores altos de HbA1c conducen a mayores alteraciones de las pruebas autonómicas neurofisiológicas que valores más bajos de HbA1c. De esta manera, nuestros resultados indican una asociación significativa entre peor control glucémico y anormalidades en las pruebas autonómicas neurofisiológicas. Estos hallazgos confirman nuestra hipótesis y coinciden con otros reportes como el de Jaiswal quienes encontraron que, conforme los valores de HbA1c se incrementan, también se reduce la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y que la hiperglucemia crónica reduce la variabilidad de la frecuencia cardiaca(45). Chen y cols. por su parte encontraron que la HbA1c es el predictor más importante de la variabilidad de la frecuencia en reposo en pacientes con DM1(46). Kristiansen y cols. por su parte reportaron que los pacientes con mayores niveles de HbA1c tuvieron una menor variabilidad de la frecuencia cardiaca, lo que coincide con nuestro estudio.

Así, niveles elevados de HbA1c se correlacionan con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas, específicamente con menor variabilidad de la frecuencia cardiaca y con alteraciones en la respuesta simpática de la piel.

## **CONCLUSIÓN**

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 presentan una elevada frecuencia de alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas como la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la respuesta simpática de piel. Tales anormalidades se correlacionan con mayores niveles de HbA1c.

Por lo tanto, es importante promover un buen control glucémico para reducir o enlentecer la aparición de anormalidades del sistema nervioso simpático vegetativo.

## REFERENCIAS

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement\_1):S1–4.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Dec 16;37(Supplement\_1):S81–90.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement\_1):S19–40.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2021 [cited 2023 Jun 4]. Diabetes around the world in 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org>
5. Azzam MM, Ibrahim AA, Abd El-Ghany MI. Factors affecting glycemic control among Egyptian people with diabetes attending primary health care facilities in Mansoura District. *Egypt J Intern Med*. 2021;33:1–10.
6. JM GC, Cabot GL. Assessment of glycemic control: new insights into the evaluation of the diabetic patient. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:15–9.
7. Monnier L, Colette C. Target for glycemic control: concentrating on glucose. *Diabetes Care*. 2009;32(suppl\_2):S199–204.
8. Lloyd A, Sawyer W, Hopkinson P. Impact of long-term complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. *Value in Health*. 2001;4(5):392–400.
9. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights*. 2016;11:BMI-S38440.
10. Weykamp C. HbA1c: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med*. 2013;33(6):393.
11. Lind M, Odén A, Fahlén M, Eliasson B. A systematic review of HbA1c variables used in the study of diabetic complications. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2008;2(4):282–93.
12. Lee S, Liu T, Zhou J, Zhang Q, Wong WT, Tse G. Predictions of diabetes complications and mortality using hba1c variability: a 10-year observational cohort study. *Acta Diabetol*. 2021;58:171–80.
13. Lind M, Odén A, Fahlén M, Eliasson B. The true value of HbA1c as a predictor of diabetic complications: simulations of HbA1c variables. *PLoS One*. 2009;4(2):e4412.
14. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement\_1):S97–110.
15. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement\_1):S158–90.

16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement\_1):S191–202.
17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46(Supplement\_1):S203–15.
18. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2013;42(4):747–87.
19. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639–53.
20. Sánchez-Manso JC, Gujarathi R, Varacallo M. Autonomic Dysfunction. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
21. Bruna J, Navarro X. Neuropatía autonómica en la diabetes mellitus. *Rev Neurol*. 2005;40(2):102–10.
22. Manfredi Carabetti JA. Neuropatía autonómica cardiovascular en diabetes. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2016;31(3):515–21.
23. Duque M, Díaz JC, Molina DI, Gómez E, Márquez G, López P, et al. Neuropatía autonómica diabética cardiovascular. *Revista colombiana de cardiología*. 2013;20(2):80–7.
24. Mustonen J, Uusitupa M, Mäntysaari M, Länsimies E, Pyörälä K, Laakso M. Changes in autonomic nervous function during the 4-year follow-up in middle-aged diabetic and nondiabetic subjects initially free of coronary heart disease. *J Intern Med*. 1997;241(3):231–9.
25. Slobodin T, Goreva G, Golovchenko Y. Clinical and Neurological Features of the Course and Cognitive Impairment in Orthostatic Hypotension in Patients with Neurodegenerative Diseases. *mortality*. 32(8):1562–71.
26. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci*. 2011;161(1):46–8.
27. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942–7.
28. Gibbons CH, Freeman R. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: a 10-year follow-up study. *Neurology*. 2015;85(16):1362–7.
29. Jun JE, Lee SE, Choi MS, Park SW, Hwang YC, Kim JH. Clinical factors associated with the recovery of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):29.
30. Thamothersampillai K, Chan AKF, Bennetts B, Craig ME, Cusumano J, Silink M, et al. Decline in Neurophysiological Function After 7 Years in an Adolescent Diabetic Cohort and the Role of Aldose Reductase Gene Polymorphisms. *Diabetes Care*. 2006 Sep 1;29(9):2053–7.

31. Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, et al. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatric Nephrology*. 2006;21(5):672–6.
32. Nganou-Gnindjio CN, Mba CM, Azabji-Kenfack M, Dehayem MY, Mfeukeu-Kuate L, Mbanya JC, et al. Poor glycemic control impacts heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional study. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):599.
33. Hyllienmark L, Alstrand N, Jonsson B, Ludvigsson J, Cooray G, Wahlberg-Topp J. Early Electrophysiological Abnormalities and Clinical Neuropathy: A prospective study in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Sep 14;36(10):3187–94.
34. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jul 29];10(10):741–60. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213858722002182/fulltext>
35. Tang M, Donaghue KC, Cho YH, Craig ME. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Jul 29];14(4):239–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23627912/>
36. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Jul 29];6(2):122. Available from: </pmc/articles/PMC5805861/>
37. Fellingner P, Fuchs D, Wolf P, Heinze G, Luger A, Krebs M, et al. Overweight and obesity in type 1 diabetes equal those of the general population. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jul 29];131(3):55. Available from: </pmc/articles/PMC6394663/>
38. Martínez-Ortega AJ, Muñoz-Gómez C, Gros-Herguido N, Remón-Ruiz PJ, Acosta-Delgado D, Losada-Viñau F, et al. Description of a Cohort of Type 1 Diabetes Patients: Analysis of Comorbidities, Prevalence of Complications and Risk of Hypoglycemia. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 1039 [Internet]. 2022 Feb 17 [cited 2023 Jul 29];11(4):1039. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/4/1039/htm>
39. Faradji-Hazán RN, Valenzuela-Lara M, Díaz-Barriga Menchaca AP, Almeda-Valdes P, Antonio-Villa NE, Vidrio-Velázquez M, et al. Type 1 Diabetes Care in Mexico: An Analysis of the RENACED-DT1 National Registry. *Revista de investigación clínica* [Internet]. 2021 May 4 [cited 2023 Jul 29];73(4):222–30. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762021000400222&lng=es&nrm=iso&tIng=en](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762021000400222&lng=es&nrm=iso&tIng=en)
40. Najem S, Majaliwa ES, Ramaiya K, Swai ABM, Jasem D, Ludvigsson J. Glycemic control and complications of type 1 diabetes among children in Tanzania. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jul 29];23:100245. Available from: </pmc/articles/PMC7749418/>

41. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Jul 29];38(2):308–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25510400/>
42. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, Hamman RF, et al. Reduced Heart Rate Variability Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH CVD study. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Jul 29];36(1):157. Available from: </pmc/articles/PMC3526238/>
43. Gardim CB, de Oliveira BAP, Bernardo AFB, Gomes RL, Pacagnelli FL, Lorençon RMR, et al. Heart rate variability in children with type 1 diabetes mellitus. *Revista Paulista de Pediatria* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 29];32(2):279. Available from: </pmc/articles/PMC4183025/>
44. Castiglioni P, Faini A, Nys A, De Busser R, Scherrenberg M, Baldussu E, et al. Heart Rate Variability for the Early Detection of Cardiac Autonomic Dysfunction in Type 1 Diabetes. *Front Physiol*. 2022 Jun 30;13:937701.
45. Jaiswal M, Fingerlin TE, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW, D'Agostino RB, et al. Impact of Glycemic Control on Heart Rate Variability in Youth with Type 1 Diabetes: The SEARCH CVD Study. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2013 Dec 12 [cited 2023 Jul 29];15(12):977. Available from: </pmc/articles/PMC3868395/>
46. Chen SR, Lee YJ, Chiu HW, Jeng C. Impact of glycemic control, disease duration, and exercise on heart rate variability in children with type 1 diabetes mellitus. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jul 29];106(11):935–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18063515/>

## ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### “Correlación de los niveles de HbA1c con alteraciones en pruebas autonómicas neurofisiológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1”

No. folio: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años Sexo: ( ) Hombre ( ) Mujer

<p><b>Tiempo de evolución de diabetes:</b> _____ meses</p> <p><b>Función renal actual:</b> _____ ml/min/1.73 m<sup>2</sup></p> <p><b>Complicaciones crónicas diagnosticadas</b> ( ) Ninguna ( ) Neuropatía periférica ( ) Nefropatía diabética ( ) Retinopatía diabética ( ) Otra: _____</p> <p><b>IMC:</b> _____ Kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Últimas dos Hba1c:</b> _____ % _____ %</p> <p><b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo:</b> _____ ms</p> <p><b>Variabilidad de frecuencia cardiaca en reposo anormal</b> ( ) Si ( ) No</p>	<p><b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo:</b> _____ ms</p> <p><b>Variabilidad de frecuencia cardiaca en ortostatismo:</b> ( ) Si ( ) No</p> <p><b>Índice de variabilidad de frecuencia cardiaca durante respiración rítmica:</b> _____ ms</p> <p><b>Variabilidad de frecuencia cardiaca durante respiración rítmica:</b> ( ) Si ( ) No</p> <p><b>Respuesta simpática de piel en extremidades superiores:</b> ( ) Presente ( ) Ausente</p> <p><b>Respuesta simpática de piel en extremidades inferiores:</b> ( ) Presente ( ) Ausente</p>
---	---