

Colección

# Trabajos Distinguidos

# Serie **Diabetes**

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 6, Número 6, junio 2014

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas..... 3

## Artículos distinguidos

**A - Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en la diabetes mellitus tipo 2**  
*Fernando Javier Sánchez Lora, SIIC* ..... 4

## Informes seleccionados Reseñas seleccionadas

**1 - Distensibilidad de la Aorta en la Diabetes Tipo 1**  
*Turkbey E, Redheuil A, Bluemke D y colaboradores*  
*Diabetes Care*  
36(8):2380-2387, Ago 2013 ..... 12

**2 - Glucemia en Ayunas y Riesgo de Nuevos Casos de Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica**  
*Park C, Guallar E, Samet J y colaboradores*  
*Diabetes Care* 36(7):1988-1993, Jul 2013 ..... 14

**3 - Desde la Formación del Islote Pancreático hasta la Regeneración de Células Beta**  
*Ben-Othman N, Courtney M, Collombat P y colaboradores*  
*Diabetes Research and Clinical Practice*, Feb 2013 ..... 15

**4 - Intensificación de la Insulinoterapia en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2: Un Algoritmo para la Terapia Insulina Basal-Bolo**  
*Abrahamson M, Peters A*  
*Annals of Medicine*  
44(8):836-846, Dic 2012 ..... 17

**5 - La Incidencia de Hipoglucemia Grave durante la Gestación en Pacientes con Diabetes Tipo 1 puede Reducirse, en el Ámbito de la Atención Rutinaria, sin que se Comprometan los Niveles de Hemoglobina Glucosilada y las Variables Obstétricas**  
*Ringholm L, Secher A, Mathiesen E y colaboradores*  
*Diabetes Research and Clinical Practice*  
101(2):123-130, Ago 2013 ..... 19

## Novedades seleccionadas

**6 - Beneficios de la Terapia Intensificada Temprana con Insulina sobre la Función de las Células Beta**  
*Son J, Jeong H, Yoo S*  
*Endocrine Research*,  
Ene 2013 ..... 22

**7 - Inicio del Tratamiento con Insulina en la Diabetes Tipo 2**  
*Del Prato S, Bianchi C, Dardano A, Miccoli R*  
*Diabetes Care* 36(S2):198-204, Ago 2013 ..... 22

**8 - La Variabilidad en la Glucemia Predice los Eventos Hipoglucémicos en Pacientes con Diabetes Tipo 1 que Utilizan Bombas de Infusión**  
*Crenier L, Abou-Elias C, Corvilain B*  
*Diabetes Care* 36(8):2148-2153, Ago 2013 ..... 23

Contacto directo..... 25

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas..... 26

## Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Diabetes, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Anatomía Patológica	..... 1
Atención Primaria	..... A, 1, 5
Bioética	..... A
Bioquímica	..... 1, 5, 6
Cardiología	..... 1, 2
Diagnóstico por Imágenes	..... 1, 6
Diagnóstico por Laboratorio	..... 1, 5, 6
Endocrinología y Metabolismo	..... A, 1, 2, 5-8
Enfermería	..... A
Epidemiología	..... A, 1, 2, 5
Farmacología	..... 5, 7
Geriatría	..... A
Medicina Familiar	..... A, 1
Medicina Interna	..... A, 1, 2, 4, 8
Medicina Reproductiva	..... 5
Nefrología y Medio Interno	..... 1
Neurología	..... 1
Nutrición	..... 3-5, 8
Obstetricia y Ginecología	..... 5
Oftalmología	..... 1
Pediatría	..... 1
Salud Pública	..... A, 5
Toxicología	..... 1





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Programa de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato,  
Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo  
Bazerque, Alfredo Buzzi<sup>†</sup>, Rafael  
Castro del Olmo, Marcelo Corti,  
Carlos Crespo, Reinaldo Chacón,  
Juan C. Chachques, Blanca Diez,  
Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut,  
Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco,  
Germán Falke, Juan Gagliardi,  
J.G. de la Garza, Estela Giménez,  
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo  
Hirschon Prado, Rafael Hurtado,  
León Jaimovich, Miguel A. Larguía,  
Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant,  
Olindo Martino, Carlos Mautalén,  
José María Méndez Ribas, Alberto  
Monchablón Espinoza, Oscar Morelli,  
Amelia Musacchio de Zan, Roberto  
Nicholson, Domingo Palmero, Omar  
J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini,  
Eduardo Pro, María Esther Río de  
Gómez del Río, Gonzalo Rubio,  
Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa  
Segura, Fernando Silberman, Artun  
Tchoulajman, Norberto Terragno,  
Roberto Tozzini, Marcelo Trivi,  
Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega,  
Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes,  
Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad  
Intelectual en trámite. Hecho el  
depósito que establece la ley N°  
11.723. Los textos que en esta  
publicación se editan expresan  
la opinión de sus firmantes o de  
los autores que han redactado  
los artículos originales. En virtud  
de que este material ha sido  
intelectualmente compuesto por sus  
autores exclusivamente, los editores  
y patrocinantes no son responsables  
por la exactitud, precisión y vigencia  
científica de la información, opiniones  
y conclusiones expresadas en su  
contenido. Trabajos Distinguidos/  
Trabalhos Destacados y Temas  
Maestros son marcas y procedimientos  
internacionalmente registrados por  
la Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica. Prohibida  
la reproducción total o parcial  
por cualquier medio sin previa  
autorización por escrito de la Sociedad  
Iberoamericana de Información  
Científica (SIIC).



Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Diabetes

[www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php](http://www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php)

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



### Comité de expertos

(en actualización)

Carlos Allami  
Marta Barontini,  
Oscar Bruno,  
Enzo Eugenio Devoto Conessa,  
Mirtha Guitelman,  
Mauricio Jadzinsky,  
Oscar Levalle,  
Mirta Beatriz Miras,

Hugo Niepomniszczce,  
Oswaldo Obregon Abenante,  
Patricia Otero,  
Eduardo Pusiol,  
Maximino Ruiz,  
Ariel Sánchez,  
Isaac Sinay.

### Fuentes científicas

Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica  
Agencia Sistema de Noticias Científicas  
(aSNC-SIIC)  
American Journal of Clinical Nutrition  
American Journal of Medicine  
Annales d'Endocrinology  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Atherosclerosis  
BMC Endocrine Disorders  
Boletín Médico del Hospital Infantil de México  
British Journal of Nutrition  
British Journal of Obstetrics  
and Gynaecology (BJOG)  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)  
Ceylon Medical Journal  
Chinese Medical Journal (CMJ)  
Clinical Diabetes  
Clinical Endocrinology  
Clinical Geriatrics  
Clinical Nutrition  
Clinical Therapeutics  
Diabetes  
Diabetes Care  
Diabetes Educator  
Diabetes Reviews  
Diabetes, Nutrition & Metabolism  
Diabetes, Obesity and Metabolism  
Diabetic Medicine  
Diabetologia  
Digestive and Liver Disease  
Drugs  
Drugs & Aging  
Eating and Weight Disorders  
Ecology of Food and Nutrition  
Endocrine Reviews  
Endocrinology  
European Journal of Clinical Nutrition  
European Journal of Endocrinology  
European Journal of Obstetrics & Gynecology  
and Reproductive Biology  
Fertility and Sterility  
Gynecological Endocrinology  
Hypertension  
International Journal of Fertility

International Journal of Obesity  
Journal of Applied Physiology  
Journal of Clinical Endocrinology and  
Metabolism  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Endocrinological Investigation  
Journal of Endocrinology and Metabolism  
Journal of Internal Medicine  
Journal of International Medical Research  
Journal of Nutrition  
Journal of Nutrition, Health and Aging  
Journal of Perinatal Medicine  
Journal of Postgraduate Medicine  
Journal of the American College of Nutrition  
Journal of the American Dietetic Association  
Journal of the American Medical Association  
(JAMA)  
Journal of the American Society of Nephrology  
(JASN)  
Journal of the Formosan Medical Association  
Journal of the Royal Society of Medicine  
(JRSM)  
Lancet  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Medicina Clínica  
Metabolism  
Molecular Endocrinology  
Nephron  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Nutrition  
Nutrition Clinique et Métabolisme  
Obstetrics & Gynecology  
Postgraduate Medical Journal  
Proceedings of the Nutrition Society  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Iberoamericana de Fertilidad  
Revista Panamericana de Salud Pública  
Salud(i)Ciencia - SIIC  
São Paulo Medical Journal  
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory  
Investigation  
Science & Medicine  
Southern Medical Journal  
Thrombosis and Haemostasis  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Treatment Issues  
Treatments in Endocrinology

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en la diabetes mellitus tipo 2

### *Assessment of health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus*



**Fernando Javier Sánchez Lora**  
Médico, Facultativo Especialista de Área de Medicina Interna  
Hospital Clínico-Universitario Virgen de la Victoria, de Málaga,  
Málaga, España

**Teresa Téllez Santana**, Bióloga, Investigadora,  
Fundación IMABIS, Málaga, España

**Carmen Parejo García**, Enfermera, Centro de Salud de  
Antequera. Área Sanitaria Norte de Málaga, Málaga, España

**Francisco Torres Padilla**, Médico, Centro de Salud de Campillos, Área  
Sanitaria Norte de Málaga, Málaga, España

**Ángel Ceballos Torres**, Médico, Hospital Clínico-Universitario San Cecilio de  
Granada, España

**Isabel Ascención Pérez Hernández**, Médica, Hospital Clínico-  
Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Málaga, España

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)




[www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/130011](http://www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/130011)

Recepción: 11/7/2012 - Aprobación: 25/1/2013  
Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 6/2/2013  
Segunda edición, ampliada y corregida:  
9/9/2013

Enviar correspondencia a: Fernando Javier  
Sánchez Lora, Hospital Clínico-Universitario  
Virgen de la Victoria, de Málaga, 29010,  
Málaga, España  
[javiersanchezlora@yahoo.es](mailto:javiersanchezlora@yahoo.es)

Dedicatoria: A la memoria de Emilio Perea Milla,  
por su continuo estímulo a la investigación.

 Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales de los autores.

### Abstract

Health-related quality of life reflects patient perceptions of their well-being in all aspects of their daily lives, and by studying and evaluating them the impact of the disease and treatment on the patient can be assessed. The instruments most often used to measure them are questionnaires, which are dynamic tools, because they are in a continuous process of development, improvement and validation. This paper includes an updated review of the instruments to measure different aspects of health-related quality of life (HRQoL) in patients with type 2 diabetes mellitus, which have been used or can be used with Hispanic-speaking patients. It provides guidance on the most suitable type of validated, generic and specific instruments to be used, depending on the objectives of clinicians and researchers interested in the feelings, self-appraisals or behaviors of type 2 diabetic patients. It details the main features of the questionnaires recommended, indications for their use, and references to entities that facilitate consultation and on-line access. Among those available, the SF-36 and EQ-5D have received most support in the scientific literature to assess the broader aspects of health status in diabetics. To assess the specific impact of diabetes it would be advisable to use ADDQoL and DQoL. It also offers General guidelines are also provided for greater familiarization with these measures and the methodology of use and interpretation of results.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, health related quality of life, questionnaires, validity, reliability

### Resumen

La calidad de vida relacionada con la salud recoge las percepciones del paciente sobre su bienestar en todos los aspectos de su vida cotidiana, y su estudio y evaluación permiten valorar el impacto de la enfermedad y los tratamientos sobre el enfermo. Los instrumentos que suelen emplearse para medirla son los cuestionarios, que son herramientas dinámicas, pues están en continuo proceso de desarrollo, mejora y validación. En este trabajo se realiza una revisión actualizada de los instrumentos de medida de diferentes aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que hayan sido empleados o que pueden emplearse en pacientes de habla hispana. También se orienta sobre los tipos de instrumentos validados, genéricos y específicos, más idóneos a emplear, en función de los objetivos de los clínicos e investigadores interesados en los sentimientos, autovaloraciones o conductas de los pacientes con diabetes tipo 2. Además, se detallan las características principales de los cuestionarios recomendados, sus indicaciones de uso, así como referencias de entidades que facilitan su consulta y acceso en línea; de entre los disponibles, los que se encuentran más avalados por la literatura científica para evaluar los aspectos más generales del estado de salud en personas diabéticas son el SF-36 y el EQ-5D; para valorar el impacto específico de la diabetes sería recomendable el uso del ADDQoL y el DQoL. Se ofrecen, además, pautas generales para familiarizarse con este tipo de medidas y orientarse en la metodología de su uso e interpretación de los resultados.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, calidad de vida relacionada con la salud, cuestionarios, validez, fiabilidad

### Introducción

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) debe entenderse como un concepto más reducido que la calidad de vida, ya que se centra en aquellos aspectos rela-

tivos a la percepción de la salud experimentada y declarada por el individuo, particularmente en las dimensiones física, mental, social, la percepción general de la salud y la satisfacción con los niveles que se hayan alcanzado en

estos aspectos.<sup>1,2</sup> En las últimas tres décadas, la evaluación de la CVRS se ha erigido en una variable de creciente interés para los servicios sanitarios. Argumentos consistentes sobre asociación entre la CVRS y la mortalidad, la hospitalización, el consumo de recursos de salud en la atención primaria y, por lo tanto, el gasto sanitario, hacen que esta variable tome un protagonismo creciente para clínicos y proveedores de servicios de salud. Además, en enfermedades crónicas o con esperanza de vida limitada, en las que la curación no puede alcanzarse, la CVRS toma un mayor protagonismo como objetivo terapéutico.

Para convertir la definición conceptual de CVRS en medidas objetivas se emplean instrumentos del tipo de entrevistas y cuestionarios, con los que obtenemos valoraciones de las dimensiones incluidas. Los cuestionarios son las herramientas más empleadas en la investigación de la CVRS, persiguen el objetivo de que el clínico o el investigador sean capaces de apreciar y comprender cómo la enfermedad y su tratamiento afectan los resultados que son importantes para los pacientes. La utilización de las escalas de evaluación se basa en la psicofísica y la psicometría. La psicofísica aproxima mediante analogías el proceso de cuantificación de la percepción. La psicometría permite estudiar la adecuación de la escala al fenómeno objeto de la medición y la calidad de la medida (Tabla 1). Además de los modelos psicométricos, puede emplearse una aproximación económica, que pretende estimar la utilidad de los estados de salud para el análisis costo-utilidad, y la toma de decisiones sobre las prioridades de puesta en marcha de programas o intervenciones en los servicios de salud. Para obtener una visión más amplia y profunda de los conceptos básicos de la CVRS, de la construcción de los instrumentos de su medida y adaptación cultural, pueden consultarse diversas revisiones.<sup>3-5</sup>

Pese a la utilidad de las medidas de la CVRS en la evaluación diagnóstica, en la valoración de necesidades de recursos asistenciales y en la toma de decisiones de indicación de tratamientos específicos, su empleo en la práctica clínica está lejos de ser un hecho rutinario. Inconvenientes como las limitaciones de validez y fiabilidad de los instrumentos empleados, la escasez de tiempo para la administración y la evaluación de las puntuaciones obtenidas, e incluso la escasa credulidad hacia la validez de los datos proporcionados por los pacientes hacen que no se haya logrado su utilización rutinaria en la práctica asistencial. A estos inconvenientes se unen consideraciones de tipo ético, en el sentido de la pérdida de dinero público empleado en estudios que no detectan efectos significativos y pérdidas de oportunidad de intervenciones potencialmente beneficiosas.

Gracias a iniciativas tales como las del grupo de investigadores del proyecto PROMIS,<sup>6</sup> que tratan de validar y estandarizar un banco de ítems para medir los resultados en salud percibidos por el paciente, en afecciones crónicas relevantes que, a su vez, permitan aplicaciones eficientes e interpretables en la investigación y práctica clínica; o como las del Grupo ISPOR ePRO,<sup>7</sup> que aprovechan el desarrollo de las nuevas tecnologías para equiparar los datos obtenidos mediante dispositivos electrónicos a los de referencia mediante cuestionarios en papel, pueden facilitar la mayor difusión y uso de estos instrumentos entre la comunidad clínica e investigadora.

Periódicamente se hace necesario actualizar la información publicada sobre las modificaciones de estos instrumentos, puesto que no son herramientas estáticas, sino que suelen ser modificadas por los propios autores conforme analizan los resultados obtenidos tras aplicarlas a

diferentes muestras de individuos, fundamentalmente en lo referente a su validez; por lo que se establece un proceso de retroalimentación entre autores e investigadores que revitaliza el proceso continuo de validación de las escalas y el desarrollo de nuevas ideas e iniciativas.

### Cuestionarios genéricos y específicos

Los instrumentos de evaluación de la CVRS pueden clasificarse *grosso modo* en genéricos y específicos. Esta clasificación inicial nos permite establecer una clara diferenciación entre estos dos grupos de cuestionarios, en cuanto a que nos ayudará a decidir si para conseguir los objetivos de nuestro estudio debemos emplear uno de ellos, o varios de ambos grupos. Ello es así puesto que cada cuestionario de estos dos grupos ha sido construido con objetivos particulares, no exactamente coincidentes entre ellos, que son los que condicionan su composición, estructura y cualidades como instrumento de medida.

Los cuestionarios genéricos pueden ser aplicados a cualquier tipo de paciente y de población, pretenden explorar todas las dimensiones de la CVRS, por lo que se han usado en la población general, sus valores sirven como referencia para la interpretación de resultados sobre los pacientes. Como contrapartida, incluyen numerosos ítems que pueden ser irrelevantes o que no destaquen específicamente el impacto de la diabetes sobre la CVRS. A menudo excluyen dominios que pueden ser de gran relevancia en contribuir a hacer una medida más sensible. Tampoco debemos olvidar que sus resultados pueden ser influidos por otros factores diferentes de la diabetes, tales como el trabajo, las finanzas, las relaciones, etcétera.

Los cuestionarios genéricos agrupan, a su vez, dos tipos de instrumentos de evaluación: los perfiles de salud y las medidas de utilidad (que posteriormente pueden ser transformadas en años de vida ajustados por calidad [AVAC]).<sup>8</sup> La característica de mayor importancia en los cuestionarios específicos es su potencialidad para maximizar la variabilidad de las respuestas entre pacientes con un diagnóstico concreto, resaltando la relevancia de los problemas derivados particularmente de determinada enfermedad, o en determinados subgrupos de pacientes. También permiten valorar otros conceptos que comparan dimensiones con la CVRS, tales como las preferencias de los pacientes, los efectos de los tratamientos sobre su bienestar general, la satisfacción y adhesión, o cómo afecta el cumplimiento terapéutico los resultados de la intervención, ya que debe tenerse en cuenta que un tratamiento no siempre implica una mejoría, pues pueden apreciarse incluso efectos paradójicos, sobre todo en enfermedades asintomáticas como la diabetes mellitus, en las que los tratamientos sí pueden influir negativamente sobre la autonomía y las actividades cotidianas.

Una visión sintética de las diferencias fundamentales entre los cuestionarios genéricos y específicos de valoración de la CVRS la tenemos en la Tabla 2.

Es necesario que aclarar que, aunque las escalas reseñadas han sido desarrolladas para pacientes diabéticos, no son de uso exclusivo para tales sujetos. Así, algunas escalas que centran su atención en la percepción del bienestar, del control de la enfermedad o de la satisfacción con el tratamiento, podrían ser empleadas en otras enfermedades crónicas.

### Cuestionarios genéricos de CVRS recomendados en la diabetes mellitus tipo 2

Los cuestionarios genéricos más empleados en la exploración del estado de salud y la CVRS en pacientes dia-

Tabla 1.

	Aspectos considerables	Técnicas de análisis	Descripción
Factibilidad (Viabilidad)	Tiempo empleado Sencillez de formato Brevedad y claridad de las preguntas Facilidad de registro y de codificación Interpretación de los resultados Percepción de los usuarios	Estudio piloto (unos 30-50 casos)	Mide si la aplicación del instrumento es difícil, compleja o costosa. Debe ser sencillo, viable y aceptado por pacientes, clínicos e investigadores
Fiabilidad (Precisión o consistencia)	Homogeneidad o consistencia interna	Alfa de Cronbach	Mide grado de relación entre los ítems
	Fiabilidad intraobservador o estabilidad (test-retest)	CCI, índice kappa, método de Bland y Altman	Mide la constancia de las respuestas obtenidas en repetidas ocasiones de los mismos casos (estabilidad temporal de respuestas)
	Fiabilidad interobservadores	CCI, índice kappa, método de Bland y Altman, porcentaje de acuerdo	Mide el grado de concordancia entre observadores que miden el mismo proceso
	Equivalencia	CCI, correlación de Pearson, índice Kappa	Determina la consistencia de las puntuaciones de los instrumentos aplicados por distintos observadores  Las mediciones deben estar libres de errores. La prueba debe dar resultados muy parecidos cuando lo que se pretende medir no ha cambiado
Validez (Adecuación)	Validez lógica o aparente	Redacción de las preguntas	Impresión de usuarios de qué mide aquello para lo que se diseña
	Validez de contenido	Opinión de expertos	Grado en que lo que se mide es representativo del concepto a estudiar
	Endose	Frecuencias de respuestas posibles en cada ítem	No son aceptables frecuencias muy altas o bajas
	Validez discriminante	Correlación Pearson, comparar medias o proporciones	La puntuación de cada ítem debe correlacionarse con la de la escala
	Validez de constructo (convergente-discriminante)	Análisis factorial de componentes principales	Grado en que el instrumento refleja la teoría del concepto a estudiar
	Validez de criterio (concurrente-predictiva)	Correlación de Pearson Sensibilidad y especificidad	Comparación con método de referencia adecuado Lo medido se relaciona con una medida actual/futura del mismo concepto
Sensibilidad	Intrínseca	Pueden ser diferentes técnicas en función del diseño y del tipo de cambio previsible	Capacidad del instrumento para mostrar cambios en un mismo individuo a lo largo del tiempo y entre diferentes individuos
	Extrínseca		

béticos de habla hispana son el SF-36, el WHOQoL y el EQoL-5D.

### SF-36

El cuestionario de salud SF-36 recomendado es una adaptación realizada para España del SF-36 *Health Survey*.<sup>9</sup> Fue diseñado originalmente en 1992, a partir de una extensa batería de preguntas utilizadas en el estudio de los resultados médicos (*Medical Outcomes Study [MOS]*). Se recomienda el empleo de la versión 2.0 mejorada. Suele ser utilizado más como una medida genérica del estado de salud que como instrumento de medida de la calidad de vida, es aplicable tanto a la población general como a pacientes con una edad mínima de 14 años, y tanto en estudios descriptivos como de evaluación. Es más sensible a las diferencias entre los pacientes con complicaciones importantes y los que no las tienen, o con comorbilidades, que a las diferencias entre los tipos de tratamiento.<sup>10</sup>

Suele ser autoadministrado, aunque también se ha utilizado en entrevista personal, telefónica o mediante soporte informático. El tiempo de cumplimentación es de 5 a 10 minutos.

La perspectiva temporal a la que se refiere es de cuatro semanas, si bien existe una versión "aguda" referida únicamente a la última semana.

Está integrado por 36 ítems que detectan tanto estados positivos como negativos de salud, conformando ocho dimensiones: función física (10), desempeño social (2), rol físico (4), rol emocional (3), salud mental (5), vitalidad

(4), dolor corporal (intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual) (2), salud general (6). Las opciones de respuesta forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. El número de opciones de respuesta oscila entre tres y seis, dependiendo del ítem.

Para cada una de las ocho dimensiones, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). El cuestionario no ha sido diseñado para generar un índice global. Sin embargo, permite el cálculo de dos puntuaciones resumen mediante la combinación de los puntajes de cada dimensión: medida sumario física y mental.

Para facilitar la interpretación se obtienen también puntuaciones estandarizadas con los valores de las normas poblacionales, de forma que 50 (desviación estándar de 10) es la media de la población general. Los valores superiores o inferiores a 50 deben interpretarse como mejores o peores, respectivamente, que la población de referencia.

Se recomienda que tanto la recodificación de ítems como la puntuación de las escalas se haga en un ordenador, utilizando los algoritmos de puntuación documentados o el *software* disponible.

Cuando el paciente presenta alguna complicación relevante, este cuestionario puede mostrarse muy sensible, sin embargo, cuando no se han presentado tales complicaciones, este cuestionario puede ser de menor utilidad. No incluye ningún dominio específico relacionado con



Tabla 2.

Tipo de instrumento		Características de la medida		Utilidades
		Ventajas	Desventajas	
	Perfil de salud	Exhaustivas	Poco sensibles al cambio en el estado de salud de una enfermedad concreta, poco precisos en valorar efecto de intervenciones	Estudios descriptivos de poblaciones sanas o grupos de pacientes
		Multidimensionales, muestran diferentes aspectos del estado de salud	Pueden no centrarse en áreas de interés	Comparación entre sujetos, enfermedades y entre intervenciones en enfermedades diferentes
		Aprecian comorbilidad		
		Detectan efectos inesperados de las intervenciones		
	Medida de utilidad	Cuantitativas	No permiten el examen de efectos sobre diferentes aspectos afectados de la CVRS	Estudios de preferencias o de costo-utilidad
		Pueden combinar cantidad y calidad en un valor único	Pueden no ser sensibles	
Incorporan la mortalidad				
Específico	Orientados a una enfermedad o problema particular	Valoración incompleta de la CVRS	Estudios descriptivos	
	Sensibles al cambio, pueden ser más discriminativos	Valor limitado en intervenciones poblacionales	Ensayos clínicos	
	Unidimensionales o multidimensionales	No permiten comparaciones entre diferentes condiciones		

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud. Modificada de Guyatt, GH y col.<sup>8</sup>

restricciones de dieta, que pueden ser más relevantes para pacientes diabéticos. Tampoco se muestra muy sensible para detectar diferencias entre tipos de tratamiento.<sup>10</sup>

Además de las traducciones validadas para el idioma español en España, se dispone de validaciones en Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, El Salvador, Estados Unidos de Norteamérica, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

El cuestionario de salud SF-12 es una versión reducida del SF-36 diseñada para usos en los que éste sea demasiado largo. El SF-12 se contesta en una media de 2 minutos, y ha demostrado ser una alternativa útil cuando el tamaño de muestra es elevado (500 individuos o más). En un reciente estudio colaborativo poblacional español, demuestra capacidad para detectar diferencias de CVRS en población con diferentes grados de alteración del metabolismo de hidratos de carbono.<sup>11</sup>

### WHOQoL-100

El cuestionario *World Health Organization Quality of Life assessment* (WHOQoL-100) fue desarrollado en 1998 por el *WHOQoL Group*, un grupo internacional de consenso. Puede ser utilizado como una medida genérica del estado de salud, es aplicable tanto a la población general como a pacientes adultos, y tanto en estudios descriptivos como de evaluación.

Suele ser autoadministrado, aunque también se ha utilizado mediante entrevista personal. El tiempo de cumplimentación es de 20 a 30 minutos. La perspectiva temporal a la que se refiere es de dos semanas. Está integrado por 100 ítems que detectan la percepción individual de su calidad de vida, y conforman seis dominios: físico, psicológico, grado de independencia, relación social, medio ambiente y espiritualidad/religión/creencias personales.

Tiene buenas propiedades de fiabilidad y validez, aunque la sensibilidad al cambio está aún en estudio. Aunque se trata de un cuestionario genérico, presenta dominios relevantes para los pacientes diabéticos, tales como las relaciones sociales, la capacidad de trabajo y el estado

financiero. Este instrumento puede ser útil en la investigación en pacientes diabéticos, en la medida que ofrecen información sobre el funcionamiento de la persona a lo largo de un conjunto de áreas relevantes a la calidad de vida general.

Algunos de los países en los que este cuestionario fue desarrollado originariamente fueron España y Panamá. Se han realizado numerosas validaciones en otros países latinoamericanos, así como una reciente revisión de las propiedades psicométricas de la versión española.<sup>12</sup> Dado que este cuestionario es muy extenso, se ha desarrollado una versión abreviada, WHOQoL-BREF, con sólo 26 ítems, de los que 24 fueron tomados de cada uno de los dominios del cuestionario original, agrupándose su versión breve en cuatro dominios (salud física, estado psicológico, relaciones sociales, ambiente), añadiéndosele otras dos preguntas sobre calidad total y salud general. El WHOQoL-BREF ha sido validado en varios estudios latinoamericanos con población sana y enfermedades crónicas.<sup>13-16</sup>

### COOP/WONCA cartoons

Es un instrumento que utiliza siete viñetas o láminas, y aporta como ventaja su sencillez de uso en atención primaria. Cada una de las viñetas hace referencia a una dimensión de la CVRS, con cinco posibles respuestas graduadas en una escala tipo Likert, por lo que es posible sumar las puntuaciones de cada lámina y obtener un índice global. Los resultados ofrecidos en los escasos y reducidos estudios llevados a cabo en España<sup>17,18</sup> y Holanda con este instrumento no detectan diferencias entre los grupos de tratamiento conservador e intensivo, por lo que no respaldan los resultados de estudios realizados con otros instrumentos, posiblemente por no ser apropiado para tal fin.<sup>19</sup>

### EuroQoL (EQ-5D)

Al igual que el SF-36, se considera el EQ-5D como una medida genérica del estado de salud. Está patentado por el *EuroQoL Group*, una red internacional de inves-

tigadores europeos sobre estados de salud, que posteriormente engloba investigadores de todo el mundo. Este instrumento es usado en ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y otras investigaciones de salud. Las áreas de investigación incluyen la evaluación, el uso de EQ-5D en estudios clínicos y en investigaciones poblacionales, la experimentación con el sistema descriptivo EQ-5D, aplicaciones computarizadas, interpretación de valores del EQ-5D, así como el papel del EQ-5D en la medición de desigualdades sociales en la salud autocomunicada.

Es aplicable a un amplio rango de condiciones de salud y tratamientos, proporciona un perfil descriptivo simple y un valor índice único para los estados de salud que pueden ser usados en la evaluación económica de los cuidados de salud, así como en investigaciones de salud poblacional. Admite varias modalidades de administración, incluso en entrevistas personales, y consume poco tiempo.

Contiene esencialmente dos partes. La primera es un sistema descriptivo que comprende cinco dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/incomodidad y ansiedad/depresión. Cada dimensión tiene tres niveles: sin problemas, algunos problemas y problemas graves, que pueden definir 243 estados de salud diferentes (base 3 y exponente 5). La segunda parte contiene una escala analógica visual en la que los entrevistados marcan su estado actual de salud, puede ser empleada como medida cuantitativa subjetiva de resultado de salud individual.

Tiene capacidad para detectar diferencias significativas entre pacientes diabéticos con complicaciones macrovasculares y sin ellas, pero no con complicaciones microvasculares o que usan diferentes regímenes de tratamiento. Si no tenemos en cuenta estas características, podríamos llegar a conclusiones erróneas, tal y como ocurrió en el propio estudio UKPDS.<sup>20</sup> Sin embargo, estudios en pacientes diabéticos españoles de atención primaria pusieron de manifiesto una peor CVRS, sobre todo en aquellos con complicaciones, mal control metabólico y tratados con insulina, que en la población general española.<sup>21</sup> Estudios recientes en pacientes con diabetes tipo 2 han detectado una asociación del índice de este instrumento con complicaciones vasculares.<sup>22,23</sup> Asimismo, se ha evaluado su potencial para detectar cambios evolutivos en estudios longitudinales, con capacidad de predicción de complicaciones y mortalidad,<sup>24</sup> y aplicaciones para evaluaciones económicas.<sup>25</sup>

Además de las traducciones validadas para el español en España, se dispone de validaciones en Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, Estados Unidos de Norteamérica, Guatemala, México, Perú, Uruguay y Venezuela. Otras traducciones disponibles, en espera de validación oficial, las tienen Ecuador, Panamá, Puerto Rico y República Dominicana.

## Cuestionarios de CVRS específicos en diabetes mellitus tipo 2

Los cuestionarios específicos de CVRS más empleados en los pacientes diabéticos de habla hispanoamericana son el *Diabetes Quality of Life* (DQoL), el *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life* (ADDQoL) y el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* (DTSQ).

## Diabetes Quality of Life

El cuestionario *Diabetes Quality of Life* (DQoL) fue pionero en la investigación de la repercusión de los tratamientos intensivos sobre la CVRS en pacientes con diabetes tipo 1 jóvenes y sin complicaciones diabéticas graves, si bien también se emplea en la diabetes mellitus tipo 2.<sup>26</sup> La herramienta original contiene 46 ítems que evalúan cuatro dimensiones generales relacionadas de manera directa con la diabetes mellitus y su tratamiento: satisfacción con el tratamiento, impacto del tratamiento, preocupación acerca de los efectos futuros de la diabetes y preocupación por aspectos sociales y vocacionales. A pesar de que las dimensiones están fundamentadas en distinciones conceptuales de los autores, en lugar de análisis factorial de los ítems individuales, los estudios de las propiedades psicométricas de esta versión original en inglés han demostrado que se trata de una medida válida y fiable para evaluar la CVRS en jóvenes y adultos con diabetes. Algunos ítems no parecen adecuados para pacientes ancianos. No obstante, las puntuaciones de este cuestionario se relacionan significativamente con la gravedad y el número de las complicaciones médicas, el tipo de tratamiento médico de los pacientes, y también se ha demostrado que es una medida sensible al cambio clínico en el desempeño del paciente. En un estudio realizado con la intención de validar la versión española del DQoL sobre un reducido grupo de adultos mexicanos con diabetes tipo 2, se aporta evidencia a favor de su validez y fiabilidad.<sup>27</sup> Más recientemente, se llevó a cabo otro estudio en adultos diabéticos tipo 2 de Chile, que puso de manifiesto una mayor afección del dominio preocupación por efectos futuros de la enfermedad; las mujeres obtuvieron una peor valoración global de la CVRS, así como en las dimensiones de satisfacción con el tratamiento, impacto del tratamiento y preocupación por los efectos futuros de la enfermedad.<sup>28</sup>

Disponemos de una versión española del cuestionario (Es-DQoL) que, tras reevaluación, ha simplificado los ítems a un total de 43 (supresión de tres ítems de la dimensión impacto), además de revisar el método inicial de puntuación, en el que los valores de la escala inicial tipo Likert de cinco puntos se transforman en una escala de 100 puntos. Con estas modificaciones se mejora la fiabilidad e interpretación del cuestionario, con el beneficio añadido de una mejor comprensión para los pacientes.<sup>29</sup>

## Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life

Inicialmente fue desarrollado con 13 ítems, pero en su última versión, se han ampliado a 19, con un diseño para medir la percepción del impacto de la diabetes y su tratamiento sobre su CVRS, tanto en los pacientes que emplean insulina como en los que no la requieren. Los constructos medidos son el funcionamiento físico, los síntomas, bienestar psicológico, bienestar social, rol de actividades y dimensión personal. Los ítems individuales están expresados en los términos de "si yo no tuviera diabetes, mi (empleo, vida social, etc.) sería (mucho mejor, mucho peor, etc.)". Cada pregunta es valorada de acuerdo con una escala de 7 puntos que varía entre valores negativos y positivos (-3 a 3), y posteriormente el paciente le asigna un peso de importancia (3 a 0) que multiplica la puntuación anterior y modula al final del ítem, con lo que se pretende otorgar más precisión a la valoración. Se permite que el paciente indique si algún ítem no le es aplicable, por lo que no sería tenido en cuenta. Los ítems se agrupan en 13 dominios. Si bien aporta evidencia de



una excelente validez y fiabilidad, puede darse algún problema de comprensión, dado que la formulación de las preguntas resulta compleja a nivel cognitivo, pues se aleja de la pregunta directa sobre la CVRS específica por la diabetes. Como contrapartida, ofrece la oportunidad de señalar áreas en las que los pacientes crean que la diabetes pueda haber tenido un impacto positivo.

Las puntuaciones medias se correlacionan significativamente con las complicaciones de la diabetes, y los pacientes tratados con insulina alcanzan puntuaciones generalmente más bajas que los que no requieren insulina.

El ADDQoL ha sido validado en estudios de pacientes españoles con diabetes tipo 2.<sup>17,30</sup>

### **Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire**

Desde su diseño inicial, conocido como versión estática (DTSQs), se han elaborado dos variantes: la versión de cambio (DTSQc) y la versión para pacientes hospitalizados (DTSQ-IP). La DTSQs se emplea para realizar una evaluación inicial de la satisfacción global con el tratamiento de la diabetes, la satisfacción con el tratamiento en áreas específicas (retinopatía, maculopatía, etc.), la frecuencia percibida de hipoglucemia e hiperglucemia, con una referencia temporal de varias semanas. Cada uno de los ocho ítems es puntuado en una escala de 0 a 6. La DTSQc contiene los mismos ítems ligeramente reformulados para medir a lo largo de un tiempo el cambio en la satisfacción tras efectuar modificaciones terapéuticas. Fue diseñada para superar el "efecto techo" de la versión estática, puntuándose con una escala que oscila de -3 a 3. Se aplican en adultos tanto con diabetes tipo 1 como tipo 2, y han sido usadas en pacientes ancianos con buenos resultados.

Tanto el DTSQs como el DTSQc presentan una fiabilidad y validez contrastadas. Han sido probados en su lengua original inglesa y en sus más de 100 traducciones disponibles, entre las que encontramos versiones en español para Argentina, Chile, Colombia, España, Estados Unidos de Norteamérica, Guatemala, México, Puerto Rico y Venezuela.<sup>31,32</sup>

Considerados específicos para diabetes mellitus, también pueden usarse otros cuestionarios que tratan de evaluar los estilos de vida o el bienestar psicológico, si bien cuentan con un menor respaldo en la literatura, como IMEVID, D39, W-BQ y PAID.

### **Instrumento para Medir el Estilo de Vida en Diabéticos (IMEVID)**

Es un instrumento diseñado específicamente para pacientes con diabetes tipo 2, se utiliza en población mexicana, y persigue medir el estilo de vida de estos pacientes.<sup>33,34</sup> La versión reciente se compone de 25 ítems agrupados en siete dominios: nutrición, actividad física, consumo de tabaco, consumo de alcohol, información sobre diabetes, manejo de emociones y adhesión al tratamiento, con validez aparente y de contenido y buen nivel de consistencia interna y de fiabilidad *test-retest*. En la revisión bibliográfica realizada no se han encontrado trabajos posteriores que hayan comunicado los resultados de su empleo.

### **Diabetes 39 (D39)**

El cuestionario modificado para el único estudio publicado en pacientes de lengua española para México<sup>35</sup> contiene 39 ítems que se agrupan en cinco dimensiones: energía-movilidad (15 ítems), control de la diabetes (12 ítems); ansiedad-preocupación (4 ítems), carga social (5 ítems) y funcionamiento sexual (3 ítems). La respues-

ta del paciente adjudica una posición sobre una escala de tipo analógica visual donde se ubican los números 1 al 7, cuya escala de valores es el número 1 para *nada afectado* y el 7 a *sumamente afectado* en la calidad de vida. Las puntuaciones de cada sección se transforman a una escala de 0 a 100 mediante una fórmula para su conversión lineal. Contiene dos ítems finales que califican la percepción del paciente acerca de su calidad de vida de manera global y la gravedad de la diabetes. La perspectiva temporal de las respuestas es de un mes.

En el estudio referido se halló relación entre peor calidad de vida y descontrol glucémico, mayor tiempo de evolución, presencia de complicaciones tardías y comorbilidad asociada, informándose de la obtención de unos datos de validez y fiabilidad adecuados para su uso en pacientes mexicanos con diabetes tipo 2.

### **Well-Being Questionnaire (W-BQ)**

Es un cuestionario genérico de CVRS, que incluye la medición del estado de salud, ofrece una medida del ánimo depresivo, ansiedad y varios aspectos de bienestar de pacientes diabéticos adolescentes o adultos.<sup>36</sup>

Tiene varias versiones, con un número variable de ítems (W-BQ-22; W-BQ-12; W-BQ-28). La más extensa de ellas se compone de 28 ítems agrupados en seis dimensiones: bienestar genérico negativo (4 ítems), energía (4 ítems), bienestar genérico positivo (4 ítems), estrés genérico (4), bienestar negativo específico de diabetes (4 ítems), estrés específico de diabetes (4) y bienestar positivo específico de diabetes (4).

Las respuestas son referidas al último mes, con un sistema de escala tipo Likert de cuatro puntos, y con un tiempo estimado de respuesta de unos 10 minutos.

No se ha encontrado correlación entre variables de control metabólico ( $HbA_{1c}$ ) y la existencia de depresión, ansiedad o bienestar positivo.

Existen traducciones del cuestionario al español de España, Argentina, México y Puerto Rico, así como al catalán, si bien no se ha localizado ninguna publicación sobre su uso en pacientes de habla española o catalana.

### **Problem Areas In Diabetes (PAID)**

Este cuestionario valora un rango de problemas emocionales referidos con frecuencia por pacientes adultos con diabetes tipo 1 y tipo 2. Se compone de 20 ítems puntuados de 0 a 4, que representan una única área de malestar emocional específico de diabetes. Está referido al momento de la autoadministración, requiere sólo unos 5 minutos para su cumplimentación. Posee una buena validez y fiabilidad, y ha mostrado una correcta sensibilidad en varios estudios de intervención sobre pacientes diabéticos.

Sus puntuaciones han resultado predictivas de control metabólico en estudios longitudinales, pese a que en estudios transversales no presenta adecuada correlación con los valores de la hemoglobina glucosilada, ni se relaciona con la duración de la diabetes, el nivel de instrucción, la educación, la etnia, ni el sexo cuando se ajusta por la edad.<sup>37</sup>

Ha sido empleado en el estudio de la validez de diferentes programas de intervención educativos sobre la mejora y el autocuidado de la diabetes y la reducción del estrés ocasionado por la enfermedad en comunidades hispano-americanas.<sup>38,39</sup>

Se dispone de una traducción para español de los Estados Unidos de Norteamérica, fundamentalmente de origen puertorriqueño,<sup>40</sup> y para portugués de Brasil.<sup>41</sup>



## Elección de cuestionarios para evaluar la CVRS en la diabetes mellitus tipo 2

Con la ingente cantidad de cuestionarios disponibles<sup>42</sup> debe tenerse en cuenta que, salvo en situaciones muy particulares, es preferible adaptar transculturalmente uno existente desarrollado en otro país antes que diseñar uno nuevo. Esta recomendación, además de ser más rápida y económica, permite realizar comparaciones entre comunidades de individuos de diferentes países.

A la hora de seleccionar cuestionarios adecuados para un estudio, no disponemos de ninguno que pueda ser considerado el *gold standard*, pero la mayoría de los autores recomiendan complementar cualquier estudio de CVRS de una patología concreta con el empleo de cuestionarios genéricos y específicos, que pueden ser, a su vez, muy dirigidos a áreas concretas de determinadas enfermedades.

Para orientarnos, están disponibles bibliotecas virtuales con buscadores de instrumentos de evaluación de la CVRS que se aproximen a nuestros objetivos de uso, tanto a nivel europeo<sup>43</sup> como español,<sup>44</sup> teniendo este último el proyecto de aglutinar cuestionarios adecuados para las distintas poblaciones de América Latina.

Es recomendable, por tanto, emplear al menos un cuestionario genérico, pues resulta interesante con vistas a poder comparar sus resultados con estudios llevados a cabo con población sana, en otras enfermedades, o en otras regiones. De entre los disponibles, los que se encuentran más avalados por la literatura científica para evaluar los aspectos más generales del estado de salud en diabéticos son el SF-36 y el EQ-5D. Si bien existe mayor fondo bibliográfico para el SF-36, el EQ-5D goza de ventajas tales como su mayor brevedad y simplicidad a la hora de administrarlo, que han hecho que determinados sistemas nacionales de salud, tales como el del Reino Unido, lo haya adoptado como referente.

Para valorar el impacto específico de la diabetes sería recomendable el uso del ADDQoL y el DQoL, si bien ninguno de ellos ofrece una óptima evaluación de todo el espectro de experiencias de la diabetes. De entre ellos, se prefiere utilizar el ADDQoL y discutir la posibilidad de emplear como opción el DQoL.

Tabla 3.

	Propiedades	Modos de estimación	Técnicas de determinación	Valores de referencia
<b>Validez</b>	Criterios básicos validación	Frecuencia de endose	Distribución de frecuencias	0.20 - 0.80
		Capacidad de discriminación	Coef. correlación Comparar medidas Comparar proporciones	Significación
	Validez de constructo	Juicios lógicos	Bibliografía, expertos, equipo	-
	Validez de criterio	Convergente - Discriminante	Coef. Pearson Coef. Spearman-Brown Tabla 2x2	> 0.30 Significación
		Análisis factorial	Comunalidades Varianza Saturación factorial	> 0.40 60% - 70% > 0.50
Validez de contenido	Concurrente - Predictiva	Coef. Pearson Coef. Spearman-Brown Tabla 2x2 Análisis de regresión	0.40 - 0.80	
<b>Fiabilidad</b>	Estabilidad	Test-retest	Coef. Pearson Coef. CI	> 0.50 > 0.75
	Equivalencia	Interobservadores Formas paralelas	Coef. Pearson Coef. Spearman-Brown Coef. kappa	> 0.50 0.70
	Homogeneidad	Consistencia interna	Correlación ítem-escala Coef. alfa de Cronbach	> 0.40 > 0.70

Coef.: coeficiente; CI: correlación intraclase.

### Aspectos valorables en el análisis de resultados de los cuestionarios de CVRS

En la Tabla 3 se muestran, de modo esquemático, los elementos que debemos valorar secuencialmente para realizar el análisis estadístico de los resultados obtenidos al aplicar un cuestionario.

En esta revisión de la literatura se ofrece una información actualizada y fácilmente accesible a los investigadores y clínicos interesados en los instrumentos de medida de diferentes aspectos de la CVRS de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Dado que no existe ningún patrón estándar que usen todos los investigadores de manera uniforme, es aconsejable seguir la pauta recomendada por los consensos de expertos, consistente en emplear al menos un cuestionario genérico y otro específico adecuados al objetivo de estudio. Dado que el número de instrumentos disponibles es excesivo, es aconsejable realizar una validación y mejora de los instrumentos existentes, antes que seguir elaborando instrumentos nuevos sin compararlos con los ya existentes. La validación de cuestionarios comprende un proceso que va más allá de la mera traducción lingüística, ya que pretende que las puntuaciones obtenidas sean métricamente equivalentes. Los pasos que deben darse en una adaptación tienen que considerar, además del estudio de la validez y la fiabilidad, el contexto cultural en el que se adapta el cuestionario.

## Autoevaluación del artículo

Para validar un cuestionario adaptado a escenarios culturales diferentes al original, deben observarse varias características, como la correcta traducción, la validez, la fiabilidad, la sensibilidad al cambio y aspectos de orden práctico, tales como la factibilidad.

### ¿Cuál de estas propiedades deben analizarse para valorar la fiabilidad de un cuestionario de evaluación?

A, Consistencia y fiabilidad entre observadores; B, Validez discriminante, homogeneidad y equivalencia; C, Homogeneidad, estabilidad y equivalencia; D, Validez de contenido, congruencia y equivalencia; E, Sensibilidad al cambio, fiabilidad interobservador y consistencia.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/130011](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/130011)

#### Cómo citar este artículo

Sánchez Lora FJ, Téllez Santana T, Parejo García C, Torres Padilla F, Ceballos Torres Á, Pérez Hernández IA. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en la diabetes mellitus tipo 2. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 6(6):4-11, Jun 2014.

#### How to cite this article

Sánchez Lora FJ, Téllez Santana T, Parejo García C, Torres Padilla F, Ceballos Torres Á, Pérez Hernández IA. Assessment of health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus. *Trabajos Distinguidos Diabetes* 6(6):4-11, Jun 2014.

## Bibliografía

- Bowling A, Brazier J. Quality of life in social science and medicine. *Social Science and Medicine* 10:1337-8, 1995.
- Badía X, García F. La medición de la calidad de vida relacionada con la salud y las preferencias en estudios de investigación de los resultados en salud. En Badía X (ed.). *La investigación de resultados en salud. De la evidencia a la práctica clínica*. Barcelona, Edimac, 2000.
- Casas J, Repullo JR, Pereira J. Medidas de calidad de vida relacionada con la salud. Conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. *Med Clin (Barc)* 116:789-96, 2001.
- Valderas JM, Alonso J. Instrumentos de medida de calidad de vida relacionada con la salud y de otros resultados percibidos por los pacientes. *Med Clin (Barc)* 125(Supl.1):56-60, 2005.
- Lizán L. La calidad de vida relacionada con la salud. *Aten Primaria* 41:275-80, 2009.
- Proyecto PROMIS. Patient Reported Outcomes Measurement Information System. National Health Institute, 2012 [citado 1 de septiembre de 2012]. Disponible en URL: <http://www.nihpromis.org>.
- Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, Lundy JJ, Sloan JA, Revicki DA, Lenderking WR, Cella D, Basch E; ISPOR ePRO Task Force. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force report. *Value Health* 12:419-29, 2009.
- Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 118:622-9, 1993.
- Alonso J, Pinto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 104:771-6, 1995.
- Woodcock AJ, Julious SA, Kinmonth AL, Campbell MJ. Problems with the performance of the SF-36 among people with type 2 diabetes in general practice. *Qual Life Res* 10:661-70, 2001.
- Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Sorriquer F, Goday A, et al. Evaluation of health-related quality of life according to carbohydrate metabolism status: A Spanish population-based study (Di@bet.es Study). *Int J Endocrinol* 2012; doi: 10.1155/2012/872305.
- Lucas-Carrasco R. The WHO quality of life (WHOQoL) questionnaire: Spanish development and validation studies. *Qual Life Res* 21:161-5, 2012.
- Espinosa I, Osorio P, Torrejón MJ, Lucas-Carrasco R, Bunout D. Validación del cuestionario de calidad de vida WHOQoL-BREF en adultos mayores chilenos. *Rev Med Chile* 139:579-86, 2011.
- Riveros A, Castro CG, Lara-Tapia H. Características de la calidad de vida en enfermos crónicos y agudos. *Revista Latinoamericana de Psicología* 41:291-304, 2009.
- Castillo A, Arocha C, Armas NB, Castillo I, Cueto ME, Herrera ML. Calidad de vida relacionada con la salud en personas con enfermedades crónicas degenerativas. *Rev Cubana Invest Biomed* 27:1-7, 2008.
- Urzúa A, Jarne A. Calidad de vida y estilos de afrontamiento en personas con patologías crónicas. *Rev Interam Psicol* 42:151-60, 2008.
- Botija MP, Lizán L, Gosalbes V, Bonet A, Fornos A. ¿Cómo afecta el tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes diabéticos? *Aten Primaria* 39:227-34, 2007.
- Gómez-Navarro R, Albariña-Tarragó J, Belenguer-Andrés N, Navarro-Juliani MJ. Calidad de vida y grado de control en diabéticos tipo 2 atendidos en atención primaria. *Rev Calidad Asistencial* 24:51-9, 2009.
- De Grauw WJC, Van de Lisdonk EH, Van Gerwen WHEM, Van den Hoogen HJM, Van Weel C. Insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetic patients: does it affect quality of life? *Br J Gen Pract* 51:527-32, 2001.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care* 22:1125-36, 1999.
- Mata M, Roset MR, Badía X, Antoñanzas F, Ragel JR. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la calidad de vida de los pacientes tratados en las consultas de atención primaria en España. *Aten Primaria* 31:493-9, 2003.
- Janssen MF, Lubetkin EI, Sekhobo JP, Pickard AS. The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 28:395-413, 2011.
- Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: the associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 8:18-26, 2010.
- Clarke PM, Hayes AJ, Glaszou PG, Scott R, Simes J, Keech AC. Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes. *Med Care* 47:61-8, 2009.
- Grandy S, Fox KM. Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the SHIELD longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes* 10:99 (doi: 10.1186/1477-7525-10-99), 2012.
- Jacobson A, Barofsky I, Cleary P, Rand L for the DCCT Research Group. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the Diabetes Control Complications Trial (DCCT). *Diabetes Care* 11:725-32, 1988.
- Robles R, Cortázar J, Sánchez-Sosa JJ, Páez F, Nicolini H. Evaluación de la calidad de vida en diabetes mellitus tipo II: propiedades psicométricas de la versión en español del DQoL. *Psicothema* 15:247-52, 2003.
- Urzúa MA, Chirino A, Valladares G. Autorreporte de la calidad de vida relacionada con la salud en diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Chile* 139:313-20, 2011.
- Millán MM, Reviriego J, Del Campo J. Revaluación de la versión española del cuestionario Diabetes Quality of Life (Es-DQoL). *Endocrinol Nutr* 49:322-4, 2002.
- Arroyo J, Badía X, De la Calle H, Díez J, Estmatjes E, Fernández I, Grupo pro-Star. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria en España. *Med Clin (Barc)* 125:166-72, 2005.
- Felici A, Plowright R, Wilson A, Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) for Spain and Latin America: are Multiple language versions really necessary? *Patient Reported Outcomes (PRO) Newsletter* 45:19, 2011.
- Gomis R, Herrera-Pombo JL, Calderón A, Rubio-Terrés C, Sarasa P. Validación del cuestionario Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) en la población española. *PharmacoEconomics* 3:7-18, 2006.
- López-Carmona JM, Ariza-Andraca CR, Rodríguez-Moctezuma JR, Munguía-Miranda C. Construcción y validación inicial de un instrumento para medir el estilo de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Salud Pública de México* 45:259-68, 2003.
- López-Carmona JM, Rodríguez-Moctezuma JR, Ariza-Andraca CR, Martínez-Bermúdez M. Estilo de vida y control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Validación por constructo del IMEVID. *Aten Primaria* 33:20-7, 2004.
- López-Carmona JM, Rodríguez-Moctezuma JR. Adaptación y validación del instrumento de calidad de vida Diabetes 39 en pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipo 2. *Salud Publica Mex* 48:200-11, 2006.
- Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* 7:445-51, 1990.
- Welch G, Jacobson AM, Polonsky WH. The problem areas in diabetes scale: an evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care* 20:760-6, 1997.
- Mauldon M, Melkus GD, Cagganello M. Tomando control: a culturally appropriate diabetes education program for Spanish-speaking individuals with type 2 diabetes mellitus-evaluation of a pilot project. *Diabetes Educator* 32:751-60, 2006.
- Leyva B, Zagarín SE, Allen NA, Welch G. The relative impact of diabetes distress vs. depression on glycemic control in hispanic patients following a diabetes self-management education intervention. *Ethn Dis* 21:322-7, 2011.
- Welch G, Schwartz CE, Santiago-Kelly P, Garb J, Shayne R, Bode R. Disease-related emotional distress of Hispanic and non-Hispanic type 2 diabetes patients. *Ethn Dis* 17:541-7, 2007.
- Gross CC, Scain SF, Scheffel R, Gross JL, Hutz CS. Brazilian version of the Problem Areas in Diabetes Scale (B-PAID): validation and identification of individuals at high risk for emotional distress. *Diabetes Res Clin Pract* 76:455-9, 2007.
- Sánchez-Lora FJ, Téllez Santana T, Gijón Trigueros A. Instrumentos de medida de calidad de vida relacionada con la salud específicos de la diabetes mellitus tipo 2 disponibles para población española. *Med Clin (Barc)* 135:658-64, 2010.
- PROQoLID. Patient Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database [en línea]. MAPI Research Trust, 2012 [Consultado 1/9/2012]. Disponible en URL: <http://www.qolid.org>.
- BiblioPRO. Biblioteca virtual de Patient Reported Outcomes [en línea]. Plataforma tecnológica de cuestionarios de medida de la calidad de vida y otros resultados de salud percibida, 2012 [Consultado 1/9/2012]. Disponible en URL: <http://bibliopro.org>.

Trabajos Distinguidos Diabetes 6 (2014) 12-21

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Distensibilidad de la Aorta en la Diabetes Tipo 1

Turkbeey E, Redheuil A, Bluemke D y colaboradores

National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, Bethesda, EE.UU.

[Aortic Distensibility in Type 1 Diabetes]

**Diabetes Care** 36(8):2380-2387, Ago 2013

*En los enfermos con diabetes tipo 1, la hipertensión arterial, la hiperglucemia crónica y la macroalbuminuria son factores que determinan, en forma independiente, la distensibilidad de la aorta ascendente.*

El aumento de la rigidez arterial representa un marcador de mayor carga del ventrículo izquierdo (VI) y es un factor predictivo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto en los sujetos asintomáticos como en los pacientes con insuficiencia renal, hipertensión arterial y diabetes. En un estudio en enfermos diabéticos, la mayor rigidez en la aorta predijo la mortalidad a los 10 años.

La rigidez de la aorta (RA) es un marcador de la "edad vascular"; de hecho, en mujeres y hombres sanos es significativamente mayor a partir de la quinta década de la vida. La fragmentación de las fibras de elastina y el estrés sobre las fibras de colágeno, con menor capacidad de expansión, son algunos de los mecanismos que participan en el aumento de la RA en relación con la edad. Es sabido que el acoplamiento arterial-ventricular es un factor determinante de la función circulatoria; en este contexto, la RA se asocia con un aumento crónico de la poscarga, remodelado ventricular concéntrico, hipertrofia del VI y, eventualmente, insuficiencia cardíaca. Los cambios de la aorta, vinculados con la edad, se aceleran en las personas con enfermedad cardiovascular; la corrección de la hipertensión arterial y el estado de la glucemia son factores potencialmente modificables en este sentido. La edad y la diabetes participan en la RA mediante el proceso de glucosilación de la pared arterial.

Sin embargo, en los enfermos con diabetes tipo 1, la rigidez y la distensibilidad de las grandes arterias dependen de otros múltiples parámetros, por ejemplo, de la presencia simultánea de otros factores de riesgo cardiovascular y de complicaciones microvasculares y macrovasculares, como también de la duración de la

enfermedad. El papel del control crónico de la glucemia, no obstante, no se conoce. En el presente artículo, los autores aplicaron la metodología de resonancia magnética nuclear (RMN) para definir la distensibilidad de la aorta (DA) en pacientes con diabetes tipo 1, participantes del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)/*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC). La investigación fue particularmente útil porque abarcó a un amplio número de enfermos, quienes fueron seguidos durante un período prolongado.

### Diseño de la investigación y métodos

El DCCT y el EDIC se llevaron a cabo entre 1983 y 1989; incluyeron a 1 441 enfermos de 13 a 39 años con diabetes tipo 1. El principal objetivo fue determinar los efectos del tratamiento intensivo con insulina sobre las complicaciones de la diabetes a largo plazo. Al momento del reclutamiento, los enfermos no presentaban indicios de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial ni hipercolesterolemia. Los sujetos del DCCT integraron la cohorte de prevención primaria (presentaban diabetes de 1 a 5 años de evolución y no tenían retinopatía ni microalbuminuria) o de prevención secundaria (diabetes de 1 a 15 años de duración, retinopatía leve a moderada y albuminuria < 200 mg en 24 horas, al inicio). El EDIC fue un ensayo prospectivo de observación, realizado en la cohorte del DCCT, en 1994. El 96% (n = 1 375) de los participantes ingresaron al EDIC y 1 301 fueron sometidos a RMN, en el curso de los 14 a 16 años de seguimiento.

Se tuvieron en cuenta los parámetros clínicos y bioquímicos: niveles de glucemia, lípidos, hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y excreción urinaria de albúmina. Se consideraron las complicaciones microvasculares (retinopatía proliferativa o más grave, microalbuminuria [excreción urinaria de albúmina en 24 horas de 30 mg o más en 24 horas], macroalbuminuria [índice de excreción de albúmina igual o superior a 300 mg en 24 horas] o enfermedad renal en estadio terminal [ERET] y neuropatía autonómica cardíaca y periférica) y macrovasculares de la diabetes (infarto agudo de miocardio o infarto asintomático, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica).

Mediante tomografía computarizada (TC) se determinó el puntaje de calcio en las arterias coronarias (PCC), o puntaje de Agatston, y el espesor de la capa íntima y media de las arterias carótidas (EIMC). Un total de 1 028 participantes fueron sometidos a RMN de la aorta ascendente (AA) entre 2007 y 2009. La distensibilidad de la AA (DAA) se evaluó a partir del



Información adicional en [www.siiic.salud.com](http://www.siiic.salud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

área transversal máxima y mínima y la presión de pulso (diferencia entre la media de la presión arterial sistólica y la diastólica). También, se determinaron la masa del VI, la fracción de eyección y el volumen de fin de diástole del VI. Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de Wilcoxon, *chi* al cuadrado o de Fisher, según el caso. Mediante modelos de regresión multivariados se establecieron las asociaciones entre la DAA y los factores de riesgo.

## Resultados

El 86.4% de los 1 028 participantes ( $n = 879$ ) del DCCT/EDIC tuvo estudios de imágenes adecuados para el análisis. La edad promedio de los 879 enfermos, al momento de la RMN, fue de 50 años; el 47% era de sexo femenino y la diabetes llevaba una evolución de  $28 \pm 5$  años. El 51% de los enfermos tenía hipertensión arterial, el 12% fumaba al momento del estudio y el 64% presentaba hipercolesterolemia. Los niveles promedio de la  $HbA_{1c}$  fueron de 8%. El 31% de los enfermos presentó calcificación de las arterias coronarias y el 7.4% de ellos tuvo un PCC de más de 200. El EIMC promedio fue de 0.68 mm; el 3.4% tenía infarto de miocardio clínico o asintomático, el 0.5% tenía antecedentes de accidente cerebrovascular, el 1.6% presentaba enfermedad vascular periférica, el 20.7% tenía retinopatía y el 9.9% presentaba nefropatía. El 72.6% de los pacientes no tenía complicaciones cardiovasculares; el 19.9% tenía una única complicación y el 7.5% de los enfermos tenía dos o más complicaciones cardiovasculares.

La DAA fue de  $1.8 \pm 1.66$  mm Hg<sup>-1</sup>. La edad, el sexo, la cohorte y el tipo de equipo utilizado en la RMN explicaron el 22% de la variabilidad de la DAA. La DAA disminuyó, en forma lineal, con la edad, sin diferencias en relación con el sexo. La DAA fue 26.3% inferior por cada 10 años más de edad, luego de considerar el sexo, la cohorte y el equipo utilizado en la determinación ( $p < 0.0001$ ). La vinculación entre la edad y la DAA se mantuvo significativa, incluso después de considerar otros factores de riesgo.

No se encontraron asociaciones particulares entre la DAA y el sexo o la duración de la diabetes. En cambio, la DAA fue 11% y 1.8% más baja por cada incremento de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica y por cada aumento de 10 mg/dl en los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), respectivamente. La concentración promedio de la  $HbA_{1c}$  también se correlacionó en forma inversa con la DAA (9.3% menos por cada unidad más de  $HbA_{1c}$ ).

Los pacientes con macroalbuminuria tuvieron un 25% menos de DAA en comparación con los enfermos sin macroalbuminuria; la DAA fue un 14% inferior en los fumadores. En los modelos de variables múltiples se encontraron los mismos resultados, con excepción de los niveles de LDL, que dejaron de asociarse en forma significativa con la DAA. La DAA fue 20.8% inferior entre los fumadores en la cohorte de prevención secundaria ( $p < 0.001$ ); en cambio, el tabaquismo no se asoció con la DAA en la cohorte de prevención primaria cardiovascular.

La DAA fue 0.7% menor por cada incremento de 1 g/m<sup>2</sup> en la masa del VI y 3.4% más baja por cada aumento de 0.1 g/ml en el cociente entre la masa del VI y el volumen de fin de diástole, luego de considerar otros factores de confusión. La asociación declinó, pero se mantuvo significativa, en los modelos con ajuste según la presión arterial sistólica, la concentración de las LDL y la  $HbA_{1c}$  promedio. No se encontraron asociaciones entre la DAA y el EIMC, el PCC y la fracción de eyección del VI.

La DAA disminuyó en la medida en que aumentó el número de complicaciones cardiovasculares. Cuando se compararon los enfermos sin complicaciones con aquellos con una complicación, las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, se tornaron importantes al comparar los enfermos con una complicación y los pacientes con dos o más complicaciones de la diabetes. La media geométrica de la DAA fue significativamente inferior en los enfermos con PCC > 0, con PCC > 200, con macroalbuminuria, con ERET o con neuropatía. En los modelos con ajuste, la DAA fue un 10% más baja en los enfermos con complicaciones macrovasculares, respecto de los sujetos sin éstas. En cambio, no se encontraron diferencias entre los individuos con complicaciones microvasculares y sin ellas y entre los pacientes con complicaciones macrovasculares y microvasculares.

## Discusión

El DCCT/EDIC fue el primer trabajo que evaluó la DAA en los enfermos con diabetes tipo 1, mediante RMN. Se comprobó que la DAA se correlaciona en forma inversamente proporcional con la edad, tanto en los hombres como en las mujeres. Además, los niveles altos de  $HbA_{1c}$ , la macroalbuminuria y la presión arterial se asociaron independientemente con la DAA. Los enfermos con menor DAA tuvieron masa del VI y cociente entre la masa y el volumen de fin de diástole más altos. La DAA fue, incluso, inferior en los enfermos con mayor número de complicaciones cardiovasculares.

Al menos dos estudios mostraron que la rigidez de la aorta aumenta con la edad avanzada en la población general; la asociación no depende de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. El control inadecuado de la glucemia acelera el riesgo de complicaciones vasculares en la diabetes tipo 1, posiblemente mediante el mayor estrés oxidativo y la inflamación.

La función ventricular y aórtica están acopladas; en presencia de sobrecarga de presión, el VI compensa la menor elasticidad arterial por medio del remodelado concéntrico adverso, tal como sucede en los enfermos con hipertensión arterial de larga evolución y en los pacientes con enfermedad renal crónica. Por lo tanto, las terapias destinadas a preservar la función de la aorta también parecen ser favorables en términos de la geometría y función del VI.

## Conclusión

La edad, la presión arterial, los niveles altos de la  $HbA_{1c}$  y la nefropatía son factores asociados, en forma



independiente, con la menor DAA en los enfermos con diabetes tipo 1. Por lo tanto, la hiperglucemia y la macroalbuminuria tendrían un papel fundamental en la función de las grandes arterias y contribuirían al daño de órganos blanco.



+ Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138712

## 2 - Glucemia en Ayunas y Riesgo de Nuevos Casos de Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica

Park C, Guallar E, Samet J y colaboradores

Severance Hospital, Seúl, Corea del Sur

[Fasting Glucose Level and the Risk of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Diseases]

*Diabetes Care* 36(7):1988-1993, Jul 2013

*El nivel de glucosa en ayunas no sólo constituiría un factor predictivo para diabetes, sino también para enfermedad cardiovascular. De hecho, los valores muy bajos de glucosa en ayunas, además de los niveles elevados, estarían asociados con un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria y de accidente cerebrovascular.*

La diabetes es un factor de riesgo conocido para enfermedad cardiovascular (ECV) y para mortalidad por cualquier causa. La glucemia en ayunas alterada (GAA), definida como un valor de glucosa en ayunas de entre 100 y 125 mg/dl o un valor en la prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas de entre 140 y 199 mg/dl, ha sido asociada con riesgo de ECV en numerosos estudios.

No obstante, la información disponible al respecto aún es contradictoria y la relevancia clínica de la GAA como factor predictivo de ECV no es del todo clara. Asimismo, la relación dosis/respuesta entre el riesgo de ECV y la glucemia en ayunas aún no ha sido bien caracterizada para los distintos intervalos de valores de glucosa en ayunas, y se desconoce si existe un valor óptimo que se asocie con un riesgo menor para ECV, o si el riesgo se incrementa con niveles muy bajos de glucosa en ayunas.

Un estudio de cohorte coreano que incluyó a más de 1.3 millones de personas adultas fue diseñado para evaluar factores de riesgo principales para enfermedades crónicas y mortalidad. El amplio tamaño de la muestra ha facilitado una detallada caracterización de la relación dosis/respuesta entre la glucemia en ayunas y la incidencia de ECV clínica.

### Métodos y diseño del estudio

La cohorte utilizada para el presente trabajo incluyó 1 329 525 adultos de entre 30 y 95 años (846 907 hombres y 482 618 mujeres), los cuales fueron incorporados entre 1992 y 1995. Un total de 88 420 participantes que informaron enfermedades preexistentes (ECV, enfermedad hepática, cáncer, enfermedades respiratorias o diabetes con diagnóstico

en la consulta inicial o antes de ésta) fueron excluidos del estudio. También se excluyó a aquellos con datos incompletos, índice de masa corporal extremadamente bajo o talla extremadamente baja. La muestra final estaba compuesta por un total de 1 197 384 participantes (761 955 hombres y 435 429 mujeres).

Los participantes del estudio fueron examinados cada 2 años. El examen incluyó información sobre peso, talla, presión arterial, análisis de orina, hemograma y demás análisis de sangre de rutina en ayunas. Además, cada uno debió responder a un cuestionario sobre estilo de vida que incluyó ítems relacionados con el consumo de tabaco y alcohol y la realización de actividad física regular.

El período de seguimiento fue de hasta 18 años. Los resultados evaluados fueron la tasa de hospitalización o de mortalidad atribuible a cardiopatía isquémica, al accidente cerebrovascular (ACV) y la ECV aterosclerótica (la cual incluye cardiopatía isquémica, ACV, cardiopatía hipertensiva, otras formas de cardiopatía probablemente asociada con aterosclerosis, enfermedad arterial y muerte súbita de causa desconocida). Por su parte, los resultados cardiovasculares incluyeron ACV hemorrágico e isquémico.

Se utilizaron modelos de riesgo proporcional para evaluar la asociación entre glucemia en ayunas y riesgo de ECV aterosclerótica. Los niveles de glucosa en ayunas fueron divididos en 7 categorías (< 70, 70 a 84, 85 a 99, 100 a 109, 110 a 125, 126 a 139 y  $\geq$  140 mg/dl) y se utilizó al grupo de 85 a 99 mg/dl como categoría de referencia. Todos los análisis se llevaron a cabo en forma separada para varones y mujeres, y se realizó el ajuste por distintas covariables: edad al inicio del estudio, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, colesterol total, consumo de alcohol y tabaco y participación en actividad física regular.

### Resultados

Al comienzo del estudio, la edad promedio de los participantes era de 45.0 años para los hombres y de 49.4 años para las mujeres, mientras que el índice de masa corporal promedio era de 23.2 kg/m<sup>2</sup> para ambos sexos. Los valores promedio de glucosa en ayunas eran de 91.1 mg/dl en los hombres y de 94.4 mg/dl en las mujeres. El porcentaje de participantes con glucemia en ayunas < 100, 100 a 125 y  $\geq$  126 mg/dl fue del 76.8%, 19.3% y 3.9%, respectivamente, en hombres, y del 82.0%, 14.8% y 3.2%, en el mismo orden, en mujeres. De los varones, fumaba el 60.2% y sólo el 20.8% no había fumado nunca; estos porcentajes para las mujeres fueron del 4.1% y 93.9%, respectivamente.

Asimismo, los participantes con valores más altos de glucemia en ayunas tuvieron mayor probabilidad de tener más edad, índice de masa corporal más elevado, presión arterial sistólica y diastólica más alta y niveles más altos de colesterol total. Aquellos pertenecientes a las categorías de glucemia en ayunas más elevada también presentaron una mayor probabilidad de ser físicamente activos. En los hombres, la prevalencia de tabaquismo se asoció inversamente, aunque en forma débil, con el nivel de glucosa en ayunas; no obstante, en



las mujeres este factor obtuvo una asociación positiva (también débil) con el nivel de glucosa.

La asociación entre glucemia en ayunas y riesgo de ECV fue evaluada para hombres y mujeres por separado; sin embargo, se hallaron patrones similares en la asociación por sexo para eventos fatales y no fatales combinados. El riesgo de ECV fue más bajo en ambos sexos para aquellos con glucemia en ayunas con valores de entre 70 y 109 mg/dl; dicho riesgo se incrementó por encima y por debajo de estas cifras. Valores de glucemia en ayunas menores de 70 mg/dl se vincularon con un ligero incremento en el riesgo de ECV aterosclerótica, tanto en hombres como en mujeres, y con un incremento en el riesgo de ACV, también en ambos sexos. Para valores > 100 a 109 mg/dl, el *hazard ratio* (HR) se incrementó progresivamente con el aumento de los valores de glucemia, excepto para el ACV hemorrágico.

Para los resultados cardíacos y de ACV trombótico, los patrones generales de asociación fueron comparables. Para los participantes con glucemia de 110 a 125 mg/dl, el HR se incrementó en un 10% a un 20%, mientras que el grupo de la categoría más alta experimentó el doble o más de incremento en el riesgo de padecer un episodio de ECV. El HR fue más elevado para el ACV trombótico y el infarto de miocardio.

Por último, se evaluó el efecto potencial de la edad, el sexo y otros factores sobre los resultados del riesgo de ECV. En términos generales, no se halló un efecto significativo: si bien las interacciones con factores como la hipertensión y la edad fueron significativas, las diferencias en el HR fueron verdaderamente escasas.

## Discusión y conclusión

En este amplio estudio de cohorte se halló que el nivel de glucosa en ayunas se asocia con mayor riesgo de ECV a partir de un valor aproximado de 90 mg/dl. Las curvas de dosis/respuesta muestran incrementos progresivos en los HR por encima y por debajo de este valor. El incremento en el riesgo resultó ser mayor para el ACV. Los patrones de asociación fueron similares en hombres y mujeres, pero las asociaciones fueron más fuertes en las mujeres.

La información publicada previamente avala la plausibilidad biológica de estos hallazgos. Estudios experimentales han demostrado que el metabolismo anormal de la glucosa afecta la función endotelial, acelera la formación de la placa aterosclerótica y contribuye a la rotura de la placa y a la trombosis. También, diversos estudios epidemiológicos han brindado datos complementarios que apoyan estos resultados.

En 1997, el Comité de Expertos de la *American Diabetes Association* introdujo la categoría de GAA, definida en ese momento como un nivel de glucosa en ayunas de 110 a 125 mg/dl o un valor de 140 a 199 mg/dl a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa. La GAA no constituye una entidad clínica en sí misma sino una categoría de riesgo para la aparición de diabetes y ECV. En 2003, dicho Comité redujo el valor de corte para GAA a 100 mg/dl, ya que

se comprobó que niveles inferiores a 110 mg/dl también podrían ser factores predictivos para la aparición de diabetes. No obstante, el amplio tamaño de la cohorte utilizada en el presente estudio brinda una caracterización más precisa del riesgo en relación con la glucemia, colocándola en alrededor de 90 mg/dl. Por lo tanto, este hallazgo estaría avalando la posibilidad de reducir aún más el actual valor de corte de 110 mg/dl recomendado por la *American Diabetes Association*.

Además, se sabe que la hipoglucemia grave en la diabetes aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Los bajos niveles de glucosa en ayunas en la población no diabética se han vinculado con un incremento en la mortalidad en varios estudios. En el presente trabajo, el menor riesgo de mortalidad por ECV se verificó en el intervalo de 85 a 99 mg/dl, con un nadir en alrededor de 90 mg/dl, lo que sugiere que el intervalo de niveles de glucosa en ayunas que se asocia con menor riesgo para ECV sería ciertamente estrecho.

En conclusión, la glucemia en ayunas suele medirse como parámetro para la detección temprana de diabetes, pero también brinda información acerca del riesgo para ECV. Los hallazgos del presente estudio sugieren que tanto los niveles bajos de glucosa en ayunas como los altos deberían considerarse como factores predictivos de riesgo de ACV y enfermedad coronaria. Asimismo, el nivel de glucosa en ayunas que se asocia con menor riesgo cardiovascular podría encontrarse en un intervalo muy estrecho.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138724](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138724)

## 3 - Desde la Formación del Islote Pancreático hasta la Regeneración de Células Beta

Ben-Othman N, Courtney M, Collombat P y colaboradores

Université de Nice-Sophia Antipolis, Valbonne, Francia

[From *Pancreatic Islet Formation to Beta-Cell Regeneration*]

*Diabetes Research and Clinical Practice*, Feb 2013

En la presente revisión, los autores resumen los conocimientos actuales sobre los mecanismos moleculares subyacentes en el páncreas endocrino de ratones y los hallazgos recientes en el campo de la regeneración de células beta.

### Anatomía del páncreas

El páncreas es una glándula que interviene en la homeostasis nutricional mediante la secreción de enzimas y hormonas. Está compuesto por 3 subtipos celulares: células acinares, ductales y endocrinas. Las células acinares secretan enzimas digestivas y, junto con las células ductales, conforman el compartimento exocrino del páncreas y representan el 98% de la masa glandular. Las células endocrinas, que representan menos del 2% del tejido pancreático, intervienen en la regulación del metabolismo de los nutrientes.

El páncreas endocrino está organizado en pequeños grupos de células denominados islotes de Langerhans. Estos islotes se encuentran dispersos en el tejido pancreático y están compuestos por 5 tipos celulares especializados en secretar hormonas específicas. Las células alfa sintetizan glucagón, las beta sintetizan insulina, las delta sintetizan somatostatina, las células épsilon sintetizan grelina y las células PP sintetizan polipéptido pancreático.

La insulina y el glucagón actúan en forma coordinada para mantener la homeostasis de la glucemia. La insulina se secreta en respuesta al aumento de los niveles sanguíneos de glucosa y estimula su depósito o metabolismo a nivel hepático, muscular o adiposo y, de este modo, disminuye la glucemia. El glucagón desempeña un papel opuesto, ya que estimula la secreción hepática de glucosa o la gluconeogénesis en caso de hipoglucemia.

### Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DBT) puede clasificarse en tipo 1 (DBT1) y tipo 2 (DBT2). La DBT1 se caracteriza por la pérdida absoluta de células beta productoras de insulina y la DBT2 implica la presencia de insulinoresistencia (IR) o de fracaso de la síntesis de insulina. Sin el tratamiento adecuado, la hiperglucemia crónica puede resultar en complicaciones como pérdida de la visión, nefropatía, pie diabético y enfermedad cardiovascular.

La base del tratamiento de la DBT1 es la administración de insulina exógena. En forma alternativa, el trasplante de islotes de Langerhans puede reducir la dependencia a la insulina. No obstante, debido a las terapias inmunosupresoras necesarias y la escasez de donantes, esta opción raramente se utiliza. Por tanto, en busca de otros tratamientos, los esfuerzos actuales se basan en fuentes alternativas de células beta. Sin embargo, a pesar de los avances, aún se desconoce la manera de inducir a las células pluripotentes a diferenciarse en células beta funcionales.

En la presente revisión los autores resumen los conocimientos actuales sobre los mecanismos moleculares subyacentes en el páncreas endocrino de ratones y los hallazgos recientes en el campo de la regeneración de células beta.

### Programa genético en la morfogénesis pancreática

En la embriogénesis murina, el páncreas se desarrolla a partir de una región del endodermo intestinal primitivo. La morfogénesis del páncreas puede dividirse en dos ondas de desarrollo denominadas de transición primaria y secundaria. La transición primaria comprende un período de proliferación de progenitores pancreáticos. Las células que sintetizan insulina y glucagón son los principales tipos celulares detectados en esta etapa. La transición secundaria corresponde a la especialización de células precursoras pluripotentes hacia linajes diferenciados. Poco antes del nacimiento,

las células endocrinas comienzan a conformar islotes de Langerhans bien formados.

Dentro de los mecanismos que gobiernan la génesis pancreática temprana se encuentran varios miembros de vías de señalización comunes, como el ácido retinoico, el factor de crecimiento de fibroblastos y la proteína morfogenética ósea. La activación de un programa específico de expresión génica de factores de transcripción (FT) definirá el destino de los progenitores pancreáticos. Los FT Pdx1 (*pancreatic and duodenal homeobox1*) y Hb9 desempeñan múltiples funciones durante la morfogénesis pancreática. Tanto en ratones como en seres humanos, el déficit de Pdx1 provoca agénesis del páncreas. Además, se observó que Pdx1 es necesario para la proliferación y supervivencia de las células beta. En el páncreas adulto, Pdx1 desempeña un papel crítico en la regulación de la transcripción de genes asociados con la identidad de las células beta, como la expresión de *Glut2*, polipéptido amiloide del islote y glucoquinasa.

Además de Pdx1 y Hb9, numerosos FT actúan en la diferenciación temprana hacia el linaje pancreático; por ejemplo, el FT neurogenina 3 (Ngn3), cuya expresión dirigida por el promotor Pdx1 induce la diferenciación de células progenitoras pancreáticas hacia células endocrinas, predominantemente las que sintetizan glucagón. La activación de Ngn3 conduce a la expresión de FT adicionales como Arx, Pax4, NeuroD1, Nkx2.2 y Nkx6.1, que permiten que las células precursoras endocrinas se dirijan hacia el destino de células que expresan un tipo hormonal. Nkx2.2 desempeña una función preponderante en la especificación hacia el linaje de células beta. De hecho, este FT parece controlar la diferenciación tardía de células beta y la formación de células alfa y PP.

Con respecto a Nkx6.1, los ratones que carecen de éste presentan disminución del número de células beta. Por su parte, Arx y Pax4 parecen intervenir en la especialización hacia los destinos celulares alfa/PP y beta/delta, respectivamente.

Luego de la especialización inicial hacia un linaje celular endocrino dado, factores adicionales como Pax6, MafA, MafB y NeuroD1 parecen controlar aspectos posteriores de la diferenciación o producción hormonal y se detectan en células más maduras. Pax6 se expresa en todas las células endocrinas y su ablación conduce a disminución de toda la población celular del islote, lo que indica su participación en el desarrollo de todos los subtipos de células endocrinas, pero también en la estructuración de los islotes. El MafB es necesario para la diferenciación de células alfa y beta, mientras que MafA es específico para células beta. Se requiere NeuroD1 para la maduración de células beta y la respuesta a la glucosa.

Esto demuestra la complejidad de los mecanismos subyacentes en la diferenciación de células endocrinas que resulta de la interacción de diferentes factores y moléculas de señalización. Los autores señalan que estos hallazgos serán útiles en el futuro para el diseño de protocolos para la generación *in vivo* e *in vitro* de células beta productoras de insulina.



## Hacia las células beta terapéuticas

Recientes hallazgos han abierto nuevas vías de investigación en diabetes al demostrar la plasticidad de las células pancreáticas, que pueden adquirir un fenotipo funcionalmente definido. Las investigaciones actuales aportan diferentes ejemplos de desdiferenciación de células maduras hacia el estado similar a las progenitoras, lo que permite la rediferenciación a subtipos celulares alternativos. Otros estudios han demostrado la posibilidad de la conversión directa de células diferenciadas en otros subtipos celulares, específicamente células pancreáticas tipo beta.


Debido al conocimiento de los principales determinantes genéticos que actúan durante el desarrollo de las células beta, ha habido gran progreso en la reprogramación de las células adultas mediante la expresión forzada de FT clave. Dado que las células acinares son las más abundantes en el páncreas, son el tipo celular considerado para la generación de células beta. Por ejemplo, Zhou y col. demostraron que al forzar la expresión en células acinares de *Ngn3* (para adquirir competencia endocrina general), *Pdx1* (para establecer el destino de células beta) y *MafA* (para aumentar la función *Pdx1* y lograr la maduración y función de las células beta) se observó conversión a células beta productoras de insulina.

Asimismo, recientemente se ha publicado la capacidad de las células pancreáticas diferenciadas de modificar su fenotipo y adoptar otra identidad celular. *Arx* y *Pax4* desempeñan papeles críticos y opuestos en la asignación del linaje endocrino. *Arx* resulta suficiente para promover los linajes de células alfa y PP mediante un abordaje condicional para la expresión anómala de este gen durante el desarrollo. La sola expresión anómala de *Arx* en células beta adultas puede inducir la conversión de dichas células beta maduras en células con identidad de células alfa. Esto implica que pueden generarse células beta de células endocrinas alternativas. De hecho, se observó que la expresión anómala condicional de *Pax4* en células que sintetizan glucagón indujo su conversión en células con fenotipo de células beta. En estos ratones se observaron islotes aumentados de tamaño compuestos principalmente por células productoras de insulina. La conversión de células alfa a beta no pudo explicar por completo el gran incremento del número de células tipo beta y la detección continua de células alfa sugirió una probable regeneración de células que expresan glucagón. Esta regeneración fue demostrada y se observó que se originó de la pared ductal. Dichas células reexpresaron el gen *Ngn3* antes de la adquisición de la identidad de células alfa y posteriormente un fenotipo de células beta con la expresión anómala de *Pax4*. Dicha neogénesis y doble conversión fueron suficientes para inducir la restitución de una masa de células beta funcional con posterioridad a DBT inducida por toxinas.

## Conclusión

Los autores concluyen que, a pesar de los avances recientes en la comprensión de la conversión y

regeneración de células pancreáticas específicas, aún debe profundizarse en los mecanismos involucrados. De hecho, la reprogramación celular podría claramente conducir a nuevos abordajes terapéuticos en la DBT1.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resiic.php/138726](http://www.sicisalud.com/dato/resiic.php/138726)

## 4 - Intensificación de la Insulinoterapia en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2: Un Algoritmo para la Terapia Insulina Basal-Bolo

Abrahamson M, Peters A

Harvard University School of Medicine, Boston, EE.UU.

[Intensification of Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: an Algorithm for Basal-Bolus Therapy]

Annals of Medicine 44(8):836-846, Dic 2012

*Aunque existen diversos esquemas para la intensificación de la insulinoterapia, el abordaje escalonado parece ser el más simple de implementar. La introducción gradual de insulina en bolos en las comidas ayuda en la transición hacia la terapia intensificada, mientras que el ajuste de dosis individualizado confiere una medida de flexibilidad en términos de requerimientos de insulina relacionados con la dieta y el ejercicio.*

El control glucémico es un componente fundamental del tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DBT1) y tipo 2 (DBT2) para intentar reducir las comorbilidades, como las complicaciones microvasculares. No obstante, al menos el 43% de los pacientes no pueden alcanzar dicho control glucémico.

## Control glucémico

El estudio *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostró que el control glucémico estrecho en pacientes con DBT2 de reciente inicio se asocia con reducción del riesgo de complicaciones, incluido un 25% de reducción de complicaciones microvasculares, en comparación con el tratamiento convencional. Para muchos pacientes con DBT2 el tratamiento inicial comprende modificaciones del estilo de vida y terapia con metformina, seguido por el agregado de hipoglucemiantes orales (HGO) como secretagogos de insulina, tiazolidindionas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 o inhibidores de la alfa-glucosidasa. Los incretinomiméticos, como exenatida y liraglutida, suelen agregarse a la metformina o a la terapia combinada de metformina y sulfonilureas.

## Insulinoterapia

El empleo de insulinoterapia, sola o en combinación con HGO, debe considerarse cuando se requiere una reducción intensificada de la glucemia para lograr las metas de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ). El inicio temprano de la insulinoterapia para el control de la hiperglucemia en ayunas y posprandial puede conducir a beneficios a largo plazo.

Cuando ocurre fracaso en el control glucémico con HGO, el interrogante es cuál es la mejor estrategia para el inicio de la insulina. La insulinoterapia suele comenzarse con una estrategia para aumentar el nivel basal de insulina mediante la administración de insulina basal una vez por día, análogos de insulina de acción prolongada o insulina humana de acción intermedia administrada una o dos veces por día. Este abordaje inhibe la síntesis hepática de glucosa nocturna y entre comidas, pero no cubre la secreción normal prandial de insulina y puede no ser suficiente para lograr o mantener las metas de HbA<sub>1c</sub>.

Las preparaciones premezcladas de análogos de insulina de acción intermedia y rápida en una única inyección constituyen una opción para intensificar el esquema compuesto sólo por insulina basal. Otra opción sería la administración de un análogo de insulina de acción prolongada. Las premezclas de insulina y la insulina de acción prolongada de aplicación dos veces por día pueden considerarse en pacientes con fracaso para lograr el control glucémico con insulina de acción prolongada administrada una vez por día y que no desean incluir insulina durante las comidas.

Un abordaje más fisiológico para la intensificación de la insulina basal es el agregado de un análogo de insulina de acción rápida en una o más comidas (o insulina en bolo) a la terapia con un análogo de insulina basal en un esquema de múltiples inyecciones diarias.

### **Intensificación de la insulinoterapia con un esquema basal-bolo**

En muchos pacientes con DBT2 tratados con insulina, la disminución progresiva de la función de las células beta implicará el requerimiento eventual de insulina prandial. Cuando se administran antes de las comidas, los análogos de insulina de acción rápida reducen las oscilaciones de la glucemia posprandial (GPP) y el riesgo de hipoglucemia.

Para identificar a los candidatos al esquema basal-bolo, además del nivel de HbA<sub>1c</sub> deben considerarse los registros de monitorización de la glucemia. Los autores proponen 2 algoritmos terapéuticos para pacientes ambulatorios para la adición de insulina en bolo a la insulina basal: un abordaje escalonado y un abordaje con múltiples inyecciones diarias.

### **Optimización de la terapia con insulina basal-bolo** *Abordaje escalonado*

Este abordaje parece lógico dada la naturaleza progresiva de la DBT. En un principio habría que comenzar con insulina basal una vez por día. La forma más simple de introducir bolos de insulina con las comidas es comenzar con una única inyección antes de la principal comida del día. Luego se podría agregar un bolo antes de otra comida. Estos 2 esquemas se conocen como basal plus. En este caso, se recomienda mantener los fármacos insulinosensibilizantes y suspender los secretagogos de insulina. Por último, el esquema basal-bolo comprende insulina basal y 3 inyecciones de insulina en bolo antes de las comidas.

La automonitorización de glucosa debe realizarse 2 horas después de las comidas durante una semana antes de agregar los bolos de insulina para determinar qué comida tiene mayor impacto sobre la GPP. Los autores sugieren una dosis inicial de 4 UI de insulina administrada con la comida principal, aunque puede ser más apropiada una dosis de 3 UI en pacientes que requieren < 40 UI de insulina basal. Dado que el ajuste semanal del esquema de insulina basal-bolo basado en la automonitorización ha demostrado reducir significativamente los niveles de HbA<sub>1c</sub>, la dosis del bolo en la comida principal debe ajustarse cada 7 días para lograr las metas de glucemia. Las metas de glucemia recomendadas para el ajuste de las dosis de los bolos de insulina comprenden: glucemia preprandial entre 90 y 130 mg/dl y glucemia antes de acostarse entre 110 y 140 mg/dl.

Los autores sugieren realizar ajustes de dosis  $\pm$  1 a 2 UI o no realizar modificación de acuerdo con los resultados de la automonitorización previa a la próxima comida (prealmuerzo o precena para el bolo de insulina administrado antes del desayuno o el almuerzo, respectivamente) o de la automonitorización antes de acostarse si el bolo de insulina se administra antes de la cena.

La decisión de avanzar en este abordaje escalonado desde un bolo precomida hasta 2 o posiblemente 3 bolos precomidas debe realizarse sobre la base de los niveles de HbA<sub>1c</sub>. Las recomendaciones de 2012 de la *American Diabetes Association* (ADA) comprenden una meta de HbA<sub>1c</sub> < 7% en pacientes con DBT2, aunque esto podría no ser apropiado para todos los pacientes. Teniendo en cuenta los resultados de estudios como UKPDS, ACCORD, ADVANCE y VADT, los valores de HbA<sub>1c</sub> deberían individualizarse para minimizar los potenciales riesgos de complicaciones clínicas como hipoglucemia, aumento de peso y aumento de la mortalidad. Se sugiere considerar valores de HbA<sub>1c</sub> más altos en ancianos, pacientes con riesgo elevado de hipoglucemia y sujetos con comorbilidades.

Si el paciente ha alcanzado las metas de glucemia luego de su comida principal pero continúa con niveles de HbA<sub>1c</sub> por encima de la meta, puede agregarse una segunda dosis de insulina de 3 a 4 UI antes de la próxima comida más importante. El ajuste de la dosis de este segundo bolo debe realizarse en forma similar al anterior. De ser necesario, puede agregarse un tercer bolo de 3 a 4 UI. Además, en algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis de insulina basal para evitar hipoglucemia nocturna.

### **Abordaje de inyecciones diarias múltiples**

En este caso, la terapia con insulina progresa rápidamente desde la administración de insulina basal a basal plus con 3 bolos de insulina. Del mismo modo que ocurre en el abordaje escalonado, las dosis de los bolos de insulina deben ajustarse de acuerdo con los valores de glucemia precomidas y antes de acostarse, al menos cada 7 días, pero no más que cada 2 días. Si no se alcanzan las metas de glucemia, deben ajustarse los bolos precomidas por  $\pm$  1 a 2 UI, con ajuste de dosis



cada 3 días. Si los valores de la automonitorización se mantienen elevados antes del desayuno, la dosis de insulina de acción prolongada antes de acostarse debe aumentarse para compensar siempre y cuando la glucemia durante la noche no baje de 70 mg/dl. En caso de niveles altos en la automonitorización en el almuerzo o la cena, debe aumentarse la dosis de insulina del desayuno o del almuerzo, respectivamente. En caso de hipoglucemia, deben reducirse las dosis de acuerdo con un razonamiento similar. Por tanto, la dosis del bolo de insulina puede variar de una comida a otra, de acuerdo con las fluctuaciones de los niveles de glucosa durante el día, así como la cantidad de carbohidratos ingeridos durante las comidas. Para pacientes que desean variar el consumo de carbohidratos de una comida a otra se recomienda el conteo de estas sustancias.

### Aspectos adicionales

#### Intensificación de insulina e HGO

Una cuestión frecuente al progresar de insulina basal al agregado de bolos de insulina es si continuar o no con HGO. Las normativas terapéuticas recomiendan continuar con insulinosensibilizadores como metformina y tiazolidindionas, pero sugieren, respecto de los secretagogos, suspenderlos o bien continuarlos pero con monitorización estrecha de los eventos de hipoglucemia.

#### Hipoglucemia

Si bien el esquema de insulina basal-bolo se aproxima a la secreción fisiológica de insulina, los pacientes pueden aún experimentar episodios de hipoglucemia. Para reducir el riesgo de hipoglucemia, en primer lugar es fundamental la educación del paciente, ya que la incapacidad de reconocer un evento de hipoglucemia constituye un factor de riesgo para hipoglucemia grave, que puede requerir intervención de emergencia.

En segundo lugar, el empleo de análogos de insulina de acción rápida también puede contribuir con la reducción del riesgo de hipoglucemia, debido al perfil farmacocinético y farmacodinámico mejorado junto con una administración cercana a las comidas más conveniente que la insulina regular. La hipoglucemia puede presentarse en el contexto de salteo de comidas o retraso de éstas o cuando el contenido de carbohidratos de una comida es inferior al habitual. En estos casos puede requerirse una modificación de la dosis del bolo de insulina junto con una estrategia alimentaria apropiada para complementar la insulino terapia, como el conteo de carbohidratos.

El aumento de la actividad física o su práctica en forma no planificada también puede conducir a episodios de hipoglucemia. Por ello, los sujetos deben controlar los niveles de glucemia antes, durante y después de la actividad física para evaluar la respuesta glucémica al ejercicio. En caso de glucemia preejercicio < 100 mg/dl, deben ingerirse 15 g adicionales de carbohidratos. Al planificar la actividad física, debe considerarse la reducción de la dosis de insulina relacionada con ésta.

### Aumento de peso

El aumento de peso es un efecto colateral frecuente del tratamiento con insulina. La terapia intensificada suele asociarse con mayor incremento de peso que la terapia menos estricta.

### Conclusión

Si bien se conocen los beneficios del adecuado control glucémico en pacientes con DBT2, muchos pacientes no alcanzan y mantienen las metas recomendadas de HbA<sub>1c</sub>. Aunque existen diversos esquemas para la intensificación de la insulino terapia, el abordaje en escalones parece ser el más simple de implementar. La introducción gradual de insulina en bolos en las comidas ayuda en la transición hacia la terapia intensificada, mientras que el ajuste de dosis individualizado confiere una medida de flexibilidad en términos de requerimientos de insulina relacionados con la dieta y el ejercicio.



+ Información adicional en  
[www.sicssalud.com/dato/resiic.php/138728](http://www.sicssalud.com/dato/resiic.php/138728)

## 5 - La Incidencia de Hipoglucemia Grave durante la Gestación en Pacientes con Diabetes Tipo 1 puede Reducirse, en el Ámbito de la Atención Rutinaria, sin que se Comprometan los Niveles de Hemoglobina Glucosilada y las Variables Obstétricas

Ringholm L, Secher A, Mathiesen E y colaboradores

Righospitalet, Copenhagen, Dinamarca

[The Incidence of Severe Hypoglycaemia in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus can be Reduced with Unchanged HbA<sub>1c</sub> Levels and Pregnancy Outcomes in a Routine Care Setting]

Diabetes Research and Clinical Practice 101(2):123-130, Ago 2013

La implementación de protocolos individualizados permite reducir en un 36% la frecuencia de hipoglucemia grave en las embarazadas con diabetes tipo 1 sin que se comprometan los niveles de la hemoglobina glucosilada o la evolución del embarazo.

En las embarazadas con diabetes tipo 1, la hipoglucemia representa el principal obstáculo para lograr el control adecuado de la glucemia. Los autores recuerdan que el riesgo de hipoglucemia es particularmente alto en el primer trimestre de la gestación, con una incidencia máxima entre las semanas 8 y 16. Los antecedentes de hipoglucemia antes de la gestación, la percepción inadecuada de los síntomas vinculados con los episodios de hipoglucemia, la diabetes de larga evolución, los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) iguales o inferiores a 6.5% al principio del embarazo y la utilización de dosis altas de insulina por día son algunos de los factores que aumentan el riesgo de hipoglucemia durante el embarazo. En un estudio anterior realizado por los autores en 108 embarazadas con diabetes tipo 1 de



larga evolución, la incidencia de hipoglucemia grave fue del 45% y fue 5 veces más alta en el primer trimestre del embarazo, en comparación con el año anterior a éste. Por este motivo, en 2008 se elaboró un protocolo especial destinado a reducir la frecuencia de hipoglucemia mediante la identificación temprana de aquellas pacientes con más riesgo de presentar la complicación. El programa incluye la educación individualizada, la monitorización apropiada de la glucemia y los ajustes necesarios en la dieta y en la terapia con insulina. En los últimos años, sin embargo, aumentó considerablemente la utilización de los análogos de la insulina y la terapia con bombas de infusión de insulina, tanto en la población general de enfermos con diabetes como en las embarazadas diabéticas. A pesar de estos avances, la frecuencia de hipoglucemia grave en los enfermos con diabetes tipo 1 sólo descendió en forma moderada en las décadas más recientes. El objetivo de los autores en el presente trabajo fue determinar la eficacia de la implementación de la intervención focalizada y del ajuste estricto de la terapia con insulina, en términos de la incidencia de hipoglucemia grave, en embarazadas diabéticas.

### Pacientes y métodos

Se estudiaron mujeres danesas con diabetes tipo 1, referidas al *Center for Pregnant Women with Diabetes, Rigshospitalet*, antes de la semana 14 del embarazo. La primera cohorte de análisis estuvo integrada por 108 pacientes que participaron, entre 2004 y 2006, en un estudio prospectivo y de observación para determinar la incidencia y los factores predictivos de hipoglucemia grave. La segunda población incluyó a 104 enfermas que participaron en un estudio controlado y aleatorizado que evaluó el efecto de la monitorización continua de la glucosa (MCG) en tiempo real, en forma intermitente, sobre la evolución obstétrica, en comparación con el control convencional, entre 2009 y 2011. Se detectaron episodios de hipoglucemia grave en el 19% de las enfermas asignadas a MCG y en el 27% de las pacientes del grupo control ( $n = 10$  de 52 y 14 de 52, respectivamente;  $p = 0.35$ ). La incidencia fue de 1.3 eventos por pacientes/años en comparación con 1.4 eventos por pacientes/años ( $p = 0.93$ ). Las participantes de ambos grupos se incluyeron en el presente estudio. Entre ambas investigaciones (2008) se implementó, en la institución, un protocolo individualizado para el tratamiento de las embarazadas con diabetes tipo 1, destinado especialmente a reducir la frecuencia de hipoglucemia grave; las pautas del programa fueron informadas a las enfermas en forma escrita y oral.

Los episodios de hipoglucemia grave fueron aquellos que motivaron síntomas y la ayuda de otras personas para la administración de carbohidratos por vía oral o de glucagón por vía parenteral, con el propósito de corregir los valores de glucemia.

Las mujeres debían contactar a los investigadores en el transcurso de las 24 horas posteriores al evento; las enfermas completaron entrevistas estructuradas mediante las cuales se conoció la fecha y hora del

evento, la presencia de convulsiones o la pérdida de la conciencia, el tipo de tratamiento y la glucemia durante el episodio. Los episodios de hipoglucemia grave, además, se validaron con los criterios de Whipple: síntomas compatibles, niveles de glucosa en sangre iguales o por debajo de 3.9 mmol/l y respuesta adecuada al tratamiento con glucosa o glucagón. Los episodios que reunieron los tres criterios se consideraron definitivos; aquellos caracterizados por dos criterios fueron probables, en tanto que los que sólo presentaron una de las tres características se consideraron posibles.

También se tomaron en cuenta los eventos de hipoglucemia grave en el año previo al embarazo; el nivel de percepción de los síntomas de hipoglucemia se conoció directamente a partir de la referencia de las pacientes. En planillas especiales, las participantes registraron los valores de glucemia; todas fueron asesoradas para realizar al menos 7 controles diarios domiciliarios de los niveles de glucosa en sangre. El propósito fue lograr una concentración preprandial de 4 a 6 mmol/l, a los 90 minutos de la ingesta de 4 a 8 mmol/l y antes de ir a dormir, de 6 a 8 mmol/l; los niveles de HbA<sub>1c</sub> en la parte final de embarazo debían ser iguales o inferiores a 5.6%. En cada control, las enfermas fueron asesoradas por nutricionistas.

Las variables obstétricas incluyeron la edad gestacional, valorada tempranamente con ultrasonido, la preeclampsia (PE) y el parto pretérmino (antes de completada la semana 37 del embarazo). La PE se diagnosticó en las enfermas con presión arterial igual o por encima de 140/90 mm Hg o proteinuria igual o mayor de 300 mg en 24 horas después de la semana 20 de la gestación. Los neonatos pequeños y grandes para la edad gestacional fueron los recién nacidos con peso < percentil 10 y > percentil 90, en ese orden.

Las variables categóricas se compararon con pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher, en tanto que las variables continuas se analizaron con pruebas de Kruskal-Wallis. La hipoglucemia grave antes del embarazo y durante la gestación se analizó con modelos de regresión binomial negativa. Se calcularon el valor predictivo positivo y negativo de la presencia o ausencia de hipoglucemias antes de la gestación.

### Resultados

Los niveles de la HbA<sub>1c</sub> fueron similares en las dos cohortes; los valores de glucemia mejoraron en la segunda cohorte en comparación con la primera (71% y 62% de los registros con 4 a 4.9 mmol/l;  $p < 0.0001$ ). El compromiso para la percepción de los síntomas de hipoglucemia fue menos frecuente en la segunda cohorte.

La incidencia de hipoglucemia grave durante la gestación fue del 45% en la primera cohorte ( $n = 49$  de 108) y del 23% en la segunda cohorte ( $n = 24$  de 104;  $p = 0.0006$ ), con una incidencia de 2.5 y 1.6 eventos por pacientes/años, respectivamente ( $p = 0.04$ ). La incidencia fue de 5.3 y 3.1 eventos por pacientes/años ( $p = 0.11$ ) en el primer trimestre y de 0.5 respecto de 1 eventos por pacientes/años ( $p = 0.36$ ) en el

tercer trimestre. Se registraron 2 o más episodios de hipoglucemia grave en el 31% (n = 33) y 11% (n = 11), en el mismo orden (p = 0.0002).

Según los criterios de Whipple, en la primera y segunda cohortes, el 55% y 52% de los episodios de hipoglucemia grave fueron definitivos; el 44% y 48%, en igual orden, se consideraron episodios probables de hipoglucemia grave, en tanto que 1 y 0 eventos fueron posibles episodios de hipoglucemia grave. La mediana de la glucemia en las valoraciones ambulatorias fue de 1.8 mmol/l (n = 92; 52%) y de 1.9 mmol/l (n = 34; 31%). Se registraron 43 (24%) respecto de 9 (8%) eventos de convulsiones o de pérdida de la conciencia en la primera y segunda cohortes, respectivamente.

El 15% de las pacientes de la primera cohorte debió ser tratado con glucagón por vía intramuscular o glucosa por vía intravenosa, en comparación con el 5% de las mujeres de la segunda cohorte. Ninguna paciente con MCG en tiempo real requirió glucagón por vía intramuscular.

En el año previo a la gestación, la frecuencia de hipoglucemia grave fue del 31% y 23% en las enfermas de la primera y de la segunda cohortes, respectivamente (p = 0.22), con una incidencia de 1.1 respecto de 1.2 eventos por pacientes/años (p = 0.79). El número de eventos fue de 0 a 30 y de 0 a 25, en el mismo orden.

El valor predictivo positivo de los antecedentes de hipoglucemia grave en el año previo al embarazo fue similar en las dos cohortes (63% y 70%); en cambio, el valor predictivo negativo asociado con la falta de antecedentes de hipoglucemia grave en el año anterior fue del 65% y 89%, respectivamente.

Los análogos de insulina de acción rápida fueron usados por el 44% y 96% de las mujeres, en el mismo orden (p < 0.0001), en tanto que se usaron análogos de acción prolongada en el 6% y 76% de los casos, respectivamente (p < 0.0001). En el 44% de las enfermas de la primera cohorte, en comparación con el 25% de las pacientes de la segunda cohorte tratadas con múltiples inyecciones de insulina se produjeron eventos de hipoglucemia grave (p = 0.01). En la segunda cohorte, la dosis de insulina fue 16% más baja al momento del reclutamiento y se mantuvo de la misma forma hasta la semana 21 del embarazo, en comparación con la primera cohorte; en cambio, la dosis fue similar en ambas cohortes en la última parte de la gestación.

Un menor número de mujeres de la primera cohorte utilizó bombas de infusión de insulina (5% en comparación con 23% en la segunda cohorte; p = 0.01); se produjeron episodios de hipoglucemia grave en el 80% y 17% de estas enfermas, respectivamente (p < 0.0001).

## Discusión

Los resultados del presente trabajo demuestran que el abordaje integrado de las embarazadas con diabetes tipo 1 en el ámbito asistencial se asocia con una reducción del 36% de la incidencia de hipoglucemia grave. De hecho, las variables analizadas fueron más favorables en la segunda cohorte, en comparación

con la primera cohorte. Las pautas educativas para los enfermos y los profesionales se implementaron, precisamente, en el período que transcurrió entre el reclutamiento de ambas poblaciones. El número de mujeres con episodios de hipoglucemia grave disminuyó de un tercio en la primera muestra a un décimo, en la segunda, sin que por ello se comprometiera el control de la HbA<sub>1c</sub> o la evolución obstétrica. El mayor uso de análogos de insulina y de bombas de infusión de insulina y la mejor percepción de los eventos de hipoglucemia son algunos de los factores que explicarían las diferencias encontradas entre ambas cohortes. Los autores destacan, sin embargo, que las medidas asistenciales fueron esencialmente las mismas en ambas ocasiones, con la excepción de que en los últimos años se prestó especial atención a las opciones terapéuticas y educativas destinadas a reducir al máximo posible el riesgo de hipoglucemia. Los cambios en el abordaje terapéutico en Dinamarca, además, se introdujeron después de la publicación de un trabajo anterior, el cual refirió 5 veces más probabilidad de hipoglucemia en las primeras etapas del embarazo en comparación con el año anterior a la gestación. El principal aspecto en este sentido tiene que ver con las máximas precauciones en relación con el uso de dosis suplementarias de insulina entre las comidas.

El valor predictivo negativo de la ausencia de hipoglucemias en el año previo al embarazo fue alto, de modo tal que en las enfermas sin estos antecedentes la monitorización de la glucemia durante la noche no sería necesaria (siempre y cuando los niveles de glucemia antes de ir a dormir sean superiores a 6 mmol/l). Estas pacientes tampoco requerirían llevar consigo autoinyectores con glucagón. Por el contrario, en las mujeres que refieren episodios de hipoglucemia grave en los 12 meses que preceden a la gestación se deberían reforzar las estrategias para prevenir la complicación durante el embarazo, y especialmente en la primera parte de éste. En este grupo, la MCG en las primeras 20 semanas y la utilización de bombas de infusión de insulina serían alternativas particularmente útiles.

La implementación de un protocolo educativo especial permite reducir la incidencia de episodios de hipoglucemia grave durante la gestación sin que por ello se comprometieran los niveles de HbA<sub>1c</sub> o la evolución de la gestación. La utilización de dosis más bajas de insulina y el uso de análogos de insulina y de bombas de infusión de insulina contribuirían a mejorar el control de la glucemia y a disminuir la frecuencia de hipoglucemias, concluyen los expertos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138725](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138725)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

## 6 - Beneficios de la Terapia Intensificada Temprana con Insulina sobre la Función de las Células Beta

Son J, Jeong H, Yoo S

*Endocrine Research*, Ene 2013

La restitución temprana de la función de las células beta y el control de la glucemia por medio del tratamiento intensificado permiten mejorar el enfoque metabólico y reducir el riesgo de complicaciones en los pacientes con diabetes tipo 2. La terapia intensificada con insulina parece optimizar la función de las células beta en individuos con diabetes de reciente diagnóstico. Se postula que esta restauración funcional y la sensibilidad a la insulina constituyen estrategias para un mejor control de la enfermedad, si bien los mecanismos asociados con este efecto beneficioso no han sido establecidos. Se especula que la distribución del tejido adiposo y de la masa magra del músculo esquelético desempeña un papel en relación con la función de las células beta. El incremento de la grasa visceral se ha vinculado con alteraciones metabólicas que predisponen a la aparición de diabetes tipo 2 (cambios proinflamatorios, resistencia a la insulina, disfunción de las células beta). Del mismo modo, la pérdida de masa muscular (sarcopenia) se ha correlacionado con resistencia a la insulina y alteraciones de la glucemia. La disminución de la resistencia a la insulina tras la terapia con esta hormona podría asociarse con repercusiones beneficiosas en términos de la distribución de la masa grasa.

En el presente estudio, participaron 42 pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, de entre 30 y 70 años, con niveles de hemoglobina glucosilada no menores de 8.5%. Se indicó un tratamiento intensificado durante 12 semanas (insulina lispro previa a las comidas e insulina glargina en horario nocturno). Antes de la terapia y al concluir el período de tratamiento, se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa y una evaluación de la composición corporal mediante tomografía computarizada (estimación de la grasa visceral y subcutánea) y absorciometría de rayos X de energía dual (cálculo de la masa del músculo esquelético). Se obtuvieron, además, parámetros de laboratorio (glucemia, insulinemia) y se calcularon los índices de sensibilidad a la insulina y los índices HOMA-IR y HOMA-B para estimar la presencia de resistencia a la insulina y la funcionalidad de las células beta, en ese orden.

El peso y el índice de masa corporal se incrementaron en forma leve y no significativa con el tratamiento. Se verificó durante el seguimiento una mejoría significativa de la hemoglobina glucosilada y la glucemia en ayunas, con un aumento asociado de los niveles de insulinemia basal y de concentraciones circulantes de péptido C. Del mismo modo, se comprobó la restitución funcional de las células

beta, en términos de biomarcadores, como el índice HOMA-B, el índice insulínogénico y el cociente péptido C/glucemia. Se destacó, también, que la terapia intensificada con insulina se correlacionó con una reducción de la masa grasa visceral y con un incremento de la masa muscular esquelética. Esta asociación de efectos sobre la composición corporal podría actuar de modo sinérgico, con optimización del control de la glucemia en los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2. Dado que el músculo esquelético constituye el tejido asociado con la mayor captación de glucosa, el incremento de la masa muscular vinculado con el tratamiento podría explicar de manera parcial la reducción de la glucotoxicidad y la recuperación funcional de las células beta. Se ha informado la existencia de una interrelación entre el músculo esquelético y la masa grasa, con regulación recíproca de la expansión de estos tejidos. Así, el aumento de la masa muscular podría inducir una reducción acompañante del tejido adiposo.

Aunque se admite que no pudo descartarse la participación asociada de otros factores, como los cambios en la dieta y el estilo de vida, los resultados obtenidos permiten fundamentar la terapia intensificada temprana con insulina en las primeras etapas de la diabetes tipo 2. Se propone la realización de nuevos estudios para definir las repercusiones a largo plazo de estas variaciones en la composición corporal en relación con la progresión de la enfermedad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138727](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/138727)

## 7 - Inicio del Tratamiento con Insulina en la Diabetes Tipo 2

Del Prato S, Bianchi C, Dardano A, Miccoli R

*Diabetes Care* 36(S2):198-204, Ago 2013

El importante estudio ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) no pudo demostrar una reducción de eventos cardiovasculares con el inicio precoz del tratamiento con insulina en pacientes con diabetes de comienzo reciente. Además, la insulina glargina utilizada en el estudio retrasó la progresión del estado prediabético a la diabetes. Sin embargo, la indicación de insulina para los pacientes con prediabetes o con diabetes tipo 2 recién diagnosticada no es una práctica recomendada universalmente y está restringida a pacientes con altos niveles de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y otros factores de riesgo.

La conclusión principal es que la insulinoterapia precoz no brinda beneficios específicos, lo que refuerza el concepto de que lo que importa es lograr un adecuado control de la glucemia con los

tratamientos convencionales, antes de que se presenten complicaciones cardiovasculares asociadas con la diabetes sin control.

Recientes estudios epidemiológicos han confirmado que la diabetes tipo 2 se vincula con un incremento sustancial de la mortalidad. El riesgo más significativo está en las complicaciones cardiovasculares, que representan más del 60% de los años de vida perdidos a causa de la diabetes. Si bien esto se debe a causas múltiples, los niveles elevados de glucosa en sangre se relacionan fuertemente con el riesgo aumentado.

Se ha postulado que la reducción de los niveles de glucemia tendría un impacto positivo, con la disminución consecuente de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, pero esto no ha podido ser demostrado en varios estudios ni en metanálisis de datos agrupados. Se han formulado diversas hipótesis para explicar estos hallazgos, entre ellas la de haber incluido en las poblaciones estudiadas una gran proporción de diabéticos de larga evolución, presumiblemente ya con alteraciones patológicas microvasculares y macrovasculares. Estas consideraciones hicieron surgir las preguntas de si la normalización intensiva de la glucemia podría mostrar beneficios en pacientes con comienzo reciente de diabetes tipo 2, y si este control podía lograrse mejor con el uso temprano de insulina. El estudio ORIGIN fue diseñado para tratar de responder a estas preguntas.

El estudio incorporó a 12 537 pacientes con diabetes de reciente diagnóstico, incluyendo entre ellos 1 456 individuos con prediabetes, definida como glucemia en ayunas anormal o prueba de tolerancia a la glucosa anormal. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir tratamiento habitual (principalmente hipoglucemiantes orales) o insulina glargina.

La mediana de seguimiento fue de 6.2 años. Ambos grupos lograron niveles de  $HbA_{1c} \leq 6.5\%$ . No se encontraron diferencias respecto a la aparición de eventos cardiovasculares. El grupo que recibió insulina glargina tuvo una mayor cantidad de episodios de hipoglucemia y un mayor aumento de peso durante la investigación. La frecuencia de nuevos casos de diabetes al final del estudio en los individuos con prediabetes inicial fue significativamente menor en el grupo tratado con insulina glargina.

El criterio principal de valoración para el riesgo cardiovascular fue el nivel de glucemia en ayunas. Hay que tener en cuenta que algunos estudios han señalado que la glucemia posprandial podría ser un indicador más sensible. Un dato llamativo de los resultados de la investigación fue la alta tasa de mortalidad (2.57% por año), que duplica a la de otros estudios en poblaciones similares. Puede deberse a la selección de la población estudiada, ya que se incorporaron pacientes con antecedentes cardiovasculares conocidos, para asegurar una tasa adecuada de eventos cardiovasculares durante el estudio. La inclusión de un alto porcentaje de sujetos con antecedentes cardiovasculares podría afectar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones de pacientes.

El trabajo mostró un enlentecimiento en la progresión de prediabetes a diabetes en el grupo que recibió insulina. Este dato no puede considerarse definitivo, ya que la relación entre los costos y los beneficios de la insulina glargina sobre los tratamientos convencionales (hipoglucemiantes orales) dista de ser eficaz.

El estudio ORIGIN no puede brindar una respuesta final a la debatida pregunta acerca del mejor momento para comenzar la administración de insulina en los pacientes con diabetes tipo 2.



Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/insiic.php/138714](http://www.sicisalud.com/dato/insiic.php/138714)

## 8 - La Variabilidad en la Glucemia Predice los Eventos Hipoglucémicos en Pacientes con Diabetes Tipo 1 que Utilizan Bombas de Infusión

*Crenier L, Abou-Elias C, Corvilain B*

**Diabetes Care** 36(8):2148-2153, Ago 2013

La infusión continua subcutánea de insulina (ICSI) es muy utilizada en pacientes con diabetes tipo 1 con valores persistentemente elevados de A1c o con episodios frecuentes, incapacitantes o graves de hipoglucemia a pesar de la terapia con múltiples inyecciones diarias (MID) de insulina. Los individuos más beneficiados son los que presentan los valores más elevados de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ): un nivel igual o mayor de 8.5% predice una disminución entre el 1.0% y el 1.5% con la utilización de la ICSI. En contraste, la capacidad de la ICSI para reducir los episodios de hipoglucemia es motivo de debate, con estudios que han arrojado resultados contradictorios.

En la vida diaria, los individuos con diabetes tipo 1 sufren, en promedio, alrededor de dos episodios de hipoglucemia leve, pero sintomática, por semana, lo que puede tener efectos psicológicamente negativos o complicar la vida social de estas personas. Aunque el uso de la ICSI puede ser beneficioso en esta situación, aún se desconocen las características clínicas que pueden predecir una reducción en estos episodios al cambiar de MID a ICSI.

El objetivo de este estudio fue la identificación de factores predictores de episodios leves de hipoglucemia al pasar de MID a ICSI. Específicamente, se puso a prueba la hipótesis de que los pacientes con valores más altos de variabilidad en la glucemia podrían ser los que más se beneficiarían con el uso de la ICSI en este aspecto, lo que se traduce en una reducción de los eventos de hipoglucemia.

Se efectuó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de 69 pacientes con diabetes tipo 1 que fueron cambiados a ICSI debido a los valores elevados de  $HbA_{1c}$  o hipoglucemias frecuentes. La iniciación de la ICSI se realizó durante una hospitalización corta y, en los primeros 3 a 5 días, se instruyó a los pacientes sobre los ajustes de la insulina, el conteo de carbohidratos y el manejo de la bomba de infusión. Los participantes



regresaban al hospital 6 semanas, y 3 y 6 meses después para una revisión de los perfiles glucémicos que ellos mismos obtuvieron mediante el automonitoreo de la glucemia (AMG) y para continuar con su aprendizaje, ajuste de dosis, muestras de sangre y evaluaciones clínicas. Se midió el valor de HbA<sub>1c</sub> en las visitas de los 3 y los 6 meses.

En cada visita se descargaron los datos de AMG de los medidores de glucemia de los pacientes para calcular la frecuencia de AMG, la glucemia promedio, los eventos hipoglucémicos documentados y la variabilidad en la glucemia. Para esto último, se utilizaron varios índices derivados del AMG, y se calculó el índice de glucemia baja (IGB), el índice de glucemia alta (IGA) y el intervalo de riesgo diario promedio.

Los eventos documentados de glucemia baja (menor de 70 mg/dl, 60 mg/dl y 50 mg/dl) se extrajeron de los valores de AMG. Los episodios fueron contabilizados como eventos por paciente por semana, y de este valor se extrapoló el cambio en los valores de hipoglucemia al pasar de MID a ICSI.

Las variables evaluadas fueron la edad, la duración de la diabetes, el valor basal de HbA<sub>1c</sub>, la media de la glucemia, el número de eventos de hipoglucemia menores de 70 mg/dl, 60 mg/dl y 50 mg/dl, los AMG por día, la desviación estándar (DE) de la glucemia, IGB, IGA y intervalo de riesgo diario promedio.

La cohorte final incluyó 50 participantes de entre 21 y 71 años con diabetes tipo 1 de larga duración (19.9 ± 10.4 años) e índices altos de variabilidad de la glucemia. La hiperglucemia persistente fue la principal indicación para el uso de ICSI, ya que se observó en el 52% de los pacientes. La hipoglucemia grave o frecuente lo fue en el 26% de los sujetos, y el 6% restante tuvo una indicación por causa mixta.

Luego de 6 meses de tratamiento con ICSI, se observó una reducción significativa en la media de la glucemia de 176 ± 37 mg/dl con MID a 160 ± 34 mg/dl con la infusión. Esto se reflejó en un cambio en los valores promedio de HbA<sub>1c</sub> de 8.04% con MID a 7.48% con ICSI. Esta mejora significativa no se acompañó de cambios en la tasa de eventos hipoglucémicos de menos de 50 mg/dl o 60 mg/dl. Sí se encontró una tendencia hacia el incremento en los eventos de menos de 70 mg/dl de glucemia. Además, se observó un aumento en las mediciones de AMG, un promedio de 3.65 con MID frente a 3.97 con ICSI.

Se observó una disminución en la variabilidad de la glucemia con el uso de la ICSI, aparentemente debido a la reducción en las concentraciones máximas de glucosa en plasma, ya que el IGA bajó de 11.80 a 8.89, mientras que el IGB no se alteró. La DE de la glucemia decayó significativamente, de 90.76 ± 20.56 mg/dl a 83.46 ± 25.05 mg/dl.

Se buscó relacionar las variables con la reducción de los eventos de hipoglucemia (cambio en los valores de hipoglucemia) y con la disminución del valor de HbA<sub>1c</sub>.

El IGB y el número de eventos de menos de 50 mg/dl de glucemia fueron las variables que mejor se correlacionaron con el resultado del cambio en los valores de hipoglucemia, mientras que el IGB, el nivel inicial de HbA<sub>1c</sub> y, en menor medida, la duración de la

diabetes se relacionaron en forma independiente con el cambio en los valores de HbA<sub>1c</sub>. Además, se observó una relación inversamente proporcional entre la HbA<sub>1c</sub> basal y el IGB basal.

Para mostrar las correlaciones combinadas entre el IGB y el cambio en los valores de hipoglucemia, se comparó el resultado de los pacientes dividiéndolos en 3 grupos de acuerdo con su valor de IGB basal. El grupo con valores más altos de IGB mostró una reducción en los episodios de hipoglucemia de 0.85 con ICSI, mientras que, en el grupo con IGB basal más bajo, los episodios de hipoglucemia se incrementaron.

En concordancia con lo antes descrito, el grupo con menor IGB basal obtuvo los valores más elevados de HbA<sub>1c</sub>, y fue el que más beneficios alcanzó en cuanto a la reducción de esta última variable, junto con una gran disminución del IGA.

En la cohorte final de 50 pacientes con diabetes tipo 1 que cambiaron de MID a ICSI, se observó una disminución en la HbA<sub>1c</sub> de alrededor de 0.5%, sin incrementos significativos en los eventos de hipoglucemia.

También, se encontraron reducciones significativas en la variabilidad de la glucemia y en los picos máximos de hiperglucemia. El principal hallazgo de este estudio es que el IGB basal, luego de un tiempo de AMG sistemático, predice el resultado de la ICSI para la hipoglucemia, con una sensibilidad y especificidad mayor del 70% para predecir la reducción de eventos hipoglucémicos. Además, se demostró que el IGB es un mejor predictor de hipoglucemia que la tasa de eventos hipoglucémicos por sí sola.

Aunque no fue posible demostrar una mejora global de la hipoglucemia con la ICSI, la división de la cohorte en grupos según su IGB resultó en 2 poblaciones con resultados opuestos: los pacientes con valores más bajos de IGB experimentaron mejoras en su IGA y su HbA<sub>1c</sub>, pero con un IGB más alto y más eventos de hipoglucemia. En cambio, los individuos con IGB más elevado mejoraron este valor y sufrieron menos eventos hipoglucémicos sin cambios significativos en su HbA<sub>1c</sub> ni su IGA. Esto podría explicar los hallazgos contradictorios observados en la bibliografía hasta este estudio.

La información previa apoya los hallazgos del presente estudio. Los pacientes con diabetes tipo 1 y tasas altas de hipoglucemia grave son los que más se benefician en este sentido cuando son rotados a ICSI. Dada la correlación entre el IGB y la probabilidad de hipoglucemia, es posible que esta población en riesgo también tenga altos IGB.

Se confirmó que la HbA<sub>1c</sub> basal se correlaciona bien con la reducción de ese valor con ICSI, aunque no provee información sobre la respuesta hipoglucémica.

El IGB derivado de los datos del AMG es el primer factor predictor identificado del resultado de la ICSI para la hipoglucemia. Los pacientes con mayores IGB experimentan la mayor reducción de eventos hipoglucémicos, mientras que los que tienen IGB más bajos se verán beneficiados con la mayor reducción de HbA<sub>1c</sub> con ICSI.



## Contacto directo

Trabajos Distinguidos Diabetes 6 (2014) 25

### con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siic.salud.com/main/geo.htm](http://www.siic.salud.com/main/geo.htm).

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. .... Localidad .....

País..... Teléfono .....

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 .....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....  
 Firma

.....  
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

### con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la *Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)*, a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Evaluación de la calidad de vida relacionada...	• Dr. F. J. Sánchez Lora. Campus Universitario de Teatinos, s/n, 29010, Málaga, España
1	Distensibilidad de la Aorta en la Diabetes Tipo 1	• Dr. D. A. Bluemke. Radiology and Imaging Sciences, National Institutes of Health Clinical Center, National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, Bethesda, Maryland, EE.UU.
2	Glucemia en Ayunas y Riesgo de Nuevos Casos...	• Dr. C. Park. International Health Care Center, Severance Hospital, Seúl, Corea del Sur
3	Desde la Formación del Islote Pancreático...	• Dr. N. Ben-Othman. Université de Nice-Sophia Antipolis, FR-06108, Valbonne, Francia
4	Intensificación de Insulinoterapia en Pacientes...	• Dr. M. J. Abrahamson. Joslin Diabetes Center, Harvard School of Medicine, MA 02215, Boston, Massachusetts, EE.UU.
5	La Incidencia de la Hipoglucemia Grave durante...	• Dr. L. Ringholm. Center for Pregnant Women with Diabetes, Rigshospitalet, Copenhagen, Dinamarca
6	Beneficios de la Terapia Intensificada...	• Dr. J. W. Son. Division of Endocrinology and Metabolism, Catholic University of Korea, Seúl, Corea del Sur
7	Inicio del Tratamiento con Insulina en la Diabetes...	• Dr. S. Del Prato. Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italia
8	La Variabilidad en la Glucemia Predice los Eventos...	• Dr. L. Crenier. Erasme Hospital Department of Endocrinology, Bruselas, Bélgica

Conforme Ley 25.326 de Protección de Datos personales no se confeccionará ninguna base de datos personales ni se procesarán datos personales de ninguna manera. La información recogida será utilizada al solo efecto de darle curso a su consulta, luego de lo cual dicha información será eliminada. La colección *Trabajos Distinguidos* (TD) se adecua a la Ley 25.326 de Datos personales.

# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Diabetes 6 (2014) 26

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles son los factores que predicen la menor distensibilidad de la aorta, en los enfermos con diabetes tipo 1?	A) La hipertensión arterial. B) La hiperglucemia crónica. C) La macroalbuminuria. D) Todos ellos.
2	¿Cómo se define la glucemia en ayunas alterada?	A) Un valor de glucemia en ayunas de entre 100 y 125 mg/dl. B) Un valor en la prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas de entre 140 y 199 mg/dl. C) Un valor de glucemia en ayunas de entre 125 mg/dl y 150 mg/dl. D) A y B son correctas.
3	Señale qué tipo de células de los islotes de Langerhans del páncreas sintetizan somatostatina:	A) Alfa. B) Beta. C) Delta. D) Épsilon.
4	En pacientes con diabetes tipo 2, luego de implementar modificaciones del estilo de vida y terapia con metformina, señale cuál de las siguientes opciones puede agregarse al esquema terapéutico:	A) Tiazolidíndionas. B) Secretagogos de insulina. C) Incretinomiméticos. D) Todas son correctas.
5	¿Cuáles son las consecuencias de las medidas destinadas a reducir la frecuencia de hipoglucemia grave durante la gestación?	A) Los niveles de hemoglobina glucosilada son más altos. B) La evolución de la gestación es más adversa. C) Ambas. D) Ninguna de ellas cuando se implementan protocolos individualizados basados en la educación adecuada de las enfermas y los profesionales.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todos ellos.	En un amplio estudio epidemiológico, todos estos factores predicen la menor distensibilidad de la aorta.	D
2	A y B son correctas.	La glucemia en ayunas alterada, definida como una glucemia en ayunas de entre 100 y 125 mg/dl o un valor en la prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas de entre 140 y 199 mg/dl, ha sido asociada con riesgo de enfermedad cardiovascular en numerosos estudios.	D
3	Delta.	El páncreas endocrino está organizado en pequeños grupos de células denominados islotes de Langerhans. Estos islotes se encuentran dispersos en el tejido pancreático, y están compuestos por 5 tipos celulares especializados en secretar tipos específicos de hormonas: Las células alfa sintetizan glucagón, las beta sintetizan insulina, las delta sintetizan somatostatina, las células epsilon sintetizan grelina y las células PP sintetizan polipéptido pancreático.	C
4	Todas son correctas.	Para muchos pacientes con diabetes tipo 2 el tratamiento inicial comprende modificaciones del estilo de vida y terapia con metformina, seguido por el agregado de hipoglucemiantes orales como secretagogos de insulina, tiazolidíndionas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 o inhibidores de la alfa-glucosidasa. Los incretinomiméticos, como exenatida y liraglutida, suelen agregarse a la metformina o a la terapia combinada de metformina y sulfonilureas.	D
5	Ninguna de ellas cuando se implementan protocolos individualizados basados en la educación adecuada de las enfermas y los profesionales.	Un estudio reciente reveló que mediante este abordaje es posible reducir la frecuencia de hipoglucemia grave sin que por ello se comprometan los niveles de hemoglobina glucosilada o las variables obstétricas.	D