

T  
451

 **XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION  
ARCHIVO HISTORICO**

87755



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO

---

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:  
ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES  
DIABÉTICOS TRATADOS

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS  
P R E S E N T A  
**MARINA SAGRARIO RIVAS CORNEJO**  
MATRÍCULA: 201180986

COMITÉ TUTORIAL


TUTOR: Dra. MARINA ALTAGRACIA MARTÍNEZ  
ASESOR: Dr. JAIME KRAVZOV JINICH  
ASESORA: M. en C. ALMA ROSA CORTÉS ARROYO

MÉXICO, D. F.

DICIEMBRE 2004

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES  
DIABÉTICOS TRATADOS

Vo. Bo. COMITÉ TUTORIAL



TUTORA: Dra. MARINA ALTAGRACIA MARTÍNEZ



ASESOR: Dr. JAIME KRAVZOV JINICH



ASESORA: M. en C. ALMA ROSA CORTÉS ARROYO



SUSTENTANTE: Q.F.B. MARINA SAGRARIO RIVAS CORNEJO

*A mis pequeños hijos Alan y Alexis con todo mi amor  
por ser en mi vida mi motor y mis inseparables compañeros*

# ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. OBJETIVO GENERAL .....	5
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	5
4. MARCO TEÓRICO	
4.1. EPIDEMIOLOGÍA .....	7
4.1.1. LA DIABETES EN EL MUNDO .....	7
4.1.2. LA DIABETES EN MÉXICO .....	9
4.2. DIABETES .....	11
4.2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA DIABETES .....	11
4.2.2. ACCIONES CELULARES DE LA INSULINA .....	13
4.2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES .....	15
4.2.4. CRITERIOS PARA LA CONFIRMACIÓN POR LABORATORIO DE LA DIABETES .....	16
4.2.5. SIGNOS Y SÍNTOMAS .....	17
4.2.6. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES .....	18
4.2.7. TRATAMIENTO DE LA DIABETES .....	22
4.2.7.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES .....	23
4.2.7.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN DIABETES .....	27
4.2.7.2.1. FARMACOTERAPIA INYECTABLE .....	28
4.2.7.2.2. FARMACOTERAPIA ORAL .....	31
SULFONILUREAS .....	32
GLIBENCLAMIDA .....	36
BIGUANIDAS .....	39
METFORMINA .....	41
MEGLITINIDAS .....	48
TIAZOLIDINEDIONAS .....	49
INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS .....	51
4.3. FARMACOECONOMIA .....	52
4.3.1. ANÁLISIS DE COSTO MÍNIMO .....	53
4.3.2. ANÁLISIS DE COSTO-BENEFICIO .....	53
4.3.3. ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD .....	54
4.3.4. ANÁLISIS DE COSTO-UTILIDAD .....	54
4.3.4.1. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD .....	55
4.3.4.1.1. CALIDAD DE VIDA EN PERSONAS CON DIABETES ..	58
4.3.4.1.2. CALIDAD DE VIDA EN PERSONAS CON DIABETES EN LA ATENCIÓN PRIMARIA .....	59

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	61
6. HIPÓTESIS.....	63
7. METODOLOGÍA.....	65
7.1. MARCO MUESTRAL.....	66
7.1.1. PRUEBA PILOTO.....	66
7.1.2. CUESTIONARIO.....	67
7.1.3. RESULTADOS DE LA PRUEBA PILOTO.....	68
7.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO.....	70
7.3. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	72
7.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	72
7.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	72
7.4. VARIABLES EN ESTUDIO.....	72
7.5. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	73
7.6. DATOS PERDIDOS.....	73
7.7. ESTANDARIZACIÓN DE DATOS.....	74
7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	75
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	76
8.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS RESPUESTAS DEL CUESTIONARIO.....	78
8.2. DATOS PERDIDOS.....	79
8.3. CONFIABILIDAD DEL CUESTIONARIO.....	80
8.4. VALIDEZ DEL CUESTIONARIO.....	81
8.5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA.....	85
CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON GLIBENCLAMIDA Y METFORMINA.....	88
EFECTO DE LA EDAD SOBRE LA CALIDAD DE VIDA.....	89
EL GÉNERO EN LA CALIDAD DE VIDA.....	89
EFECTO DEL NIVEL DE GLUCOSA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA.....	90
INFLUENCIA DE LAS COMORBILIDADES EN LA CALIDAD DE VIDA.....	91
PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES EN EL CLÚB DE DIABÉTICOS.....	94
VARIABLES QUE AFECTAN LA CALIDAD DE VIDA.....	94
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	97
10. CONCLUSIONES.....	99
11. RECOMENDACIONES.....	101
12. REFERENCIAS.....	103

ANEXO 1 .....	112
ANEXO 2 .....	115
ANEXO 3 .....	116

## 1. INTRODUCCIÓN



Entre las ciencias de la salud, los avances en la medicina han hecho posible prolongar notablemente la esperanza de vida, propiciando un incremento importante de las enfermedades crónico-degenerativas. Ello ha llevado a poner especial atención en un término nuevo: **Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS)**. Numerosos trabajos de investigación científica emplean hoy el concepto, como un modo de referirse a la percepción que tiene el paciente de los efectos de una enfermedad determinada o de la aplicación de cierto tratamiento en diversos ámbitos de su vida, especialmente de las consecuencias que provoca sobre su bienestar físico, emocional y social. Las medidas tradicionales mortalidad/morbilidad están dando paso a esta nueva manera de valorar los resultados de las intervenciones, comparando unas con otras y en esta línea, la meta de la atención en salud se está orientando no sólo a la eliminación de la enfermedad, sino fundamentalmente a la mejora de la Calidad de Vida del paciente<sup>(1)</sup>.

En la actualidad se reconoce de forma generalizada que el impacto que las enfermedades tienen sobre los pacientes no puede ser descrito en su totalidad por medidas objetivas de la salud como pueden ser la extensión de un tumor, el resultado de una biopsia o la medición de la tensión arterial; la consideración de otros factores que podríamos calificar como subjetivos, tales como el dolor, la capacidad funcional o el bienestar emocional, se consideran imprescindibles a la hora de evaluar de forma global el estado de salud de las personas, de este reconocimiento también surge la CVRS<sup>(1)</sup>.

Los estudios de calidad de vida son parte de las investigaciones que se realizan dentro del ámbito de la fármaco-economía o economía de la salud.

El concepto de Calidad de Vida puede ser utilizado para una serie de propósitos, incluyendo la evaluación de las necesidades de las personas y sus niveles de satisfacción, la evaluación de los resultados de los programas y servicios humanos, la dirección y guía en la provisión de estos servicios y la formulación de políticas nacionales e internacionales dirigidas a la población general y a otras más específicas, como la población con discapacidad. El seguimiento de la CVRS en diferentes poblaciones puede identificar a subgrupos con salud física o mental deficiente y puede ayudar a orientar las políticas o las intervenciones para mejorar su salud<sup>(1)</sup>.

En los últimos 20 años se han desarrollado infinidad de instrumentos en forma de cuestionario destinados a la medición de la CVRS, estos cuestionarios miden sentimientos, autovaloraciones o conductas, interrogando directamente al individuo que se evalúa, ya sea mediante entrevista cara a cara o a través de un cuestionario auto administrable, y se utilizan cada vez más en ensayos clínicos multicéntricos, estudios epidemiológicos o en la práctica clínica cotidiana<sup>(2)</sup>.

En los últimos 10 años las investigaciones sobre Calidad de Vida han ido aumentando progresivamente en diferentes ámbitos del quehacer profesional y científico, actualmente hay importantes trabajos realizados sobre intervenciones en personas con cáncer, sida, asma, hipertensión y diabetes, entre otras<sup>(1)</sup>.

Los trabajos realizados sobre Calidad de Vida en diabetes son muy extensos ya que la diabetes es una de las enfermedades crónico-degenerativas que mayor interés tiene para los servicios de salud, puesto que es la causa más importante para la amputación de miembros inferiores, de origen no traumático,

así como de otras complicaciones como retinopatía e insuficiencia renal. Es también uno de los factores de riesgo más importantes para las enfermedades cardiovasculares<sup>(3)</sup>.

En México alrededor del 8.2% de la población entre 20 y 69 años padece diabetes, y cerca del 30% de los individuos afectados, desconoce que la tiene. Esto significa que en nuestro país existen más de cuatro millones de personas enfermas, de las cuales poco más de un millón no han sido diagnosticadas. Una proporción importante de personas la desarrolla antes de los 45 años de edad. Por otra parte, la mortalidad por esta causa muestra un incremento sostenido durante las últimas décadas, hasta llegar a ocupar el tercer lugar dentro de la mortalidad general<sup>(3,4)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el concepto de salud como un estado completo de bienestar físico, mental y social, y no solamente como la ausencia de la enfermedad. Esto es así ya que la eliminación o neutralización de la enfermedad no tiene que comportar de forma unívoca un estado perfecto. Pensemos en una patología tan común como es la diabetes mellitus tipo 1, la cual es subsidiaria de la administración parenteral de insulina de forma permanente, efectivamente, con este tratamiento la patología es corregida y los valores de glucosa sanguínea revierten a la normalidad; pero el paciente diabético no alcanza un estado perfecto, a pesar del tratamiento, puesto que existen limitaciones importantes en su forma de vida, lo que implica que su percepción de bienestar, a todos los niveles es inferior a lo que percibía antes de manifestarse la enfermedad. Mucho se está investigando para alcanzar una forma de insulina en donde fuera posible una administración oral, dado que de esta forma el bienestar percibido por el paciente diabético alcanzaría un mayor grado<sup>(5)</sup>.

Con estos antecedentes se puede observar el efecto negativo de la diabetes sobre la salud de la población que la padece, nos encontramos entonces ante una nueva forma de evaluar el estado del paciente. La eficacia y la efectividad de un tratamiento cualquiera tiene en cuenta exclusivamente la acción del fármaco utilizado sobre el organismo de la persona y analiza de forma unilateral el resultado de aquel sobre la patología indicada, pero no tiene en cuenta en absoluto el resultado sobre el estado general de la persona; por lo que se comprueba que no existe una relación total entre efectividad y percepción de salud por el paciente.

De aquí surge la inquietud de realizar un estudio de Calidad de Vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, puesto que en México como en muchos otros países no desarrollados, se tienen sólo algunas experiencias sobre este tipo de estudios y sin embargo la información que proporcionan es, como ya se mencionó sumamente valiosa.

## 2. OBJETIVOS

## **2. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su relación con la farmacoterapia utilizada.

## **3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analizar la calidad del tratamiento medicamentoso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Medir la calidad de vida de los pacientes diabéticos a través de una encuesta y relacionarla con la farmacoterapia utilizada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

#### 4. MARCO TEÓRICO

## 4.1. EPIDEMIOLOGÍA

### 4.1.1. LA DIABETES EN EL MUNDO

Una de las grandes transformaciones en el perfil epidemiológico registrada en las últimas décadas a nivel mundial ha sido sin duda el notable incremento de las defunciones por enfermedades crónico-degenerativas, en gran medida consecuencia de las acciones de control de las enfermedades infecciosas y el aumento en la esperanza de vida. La importancia relativa que tales patologías han cobrado como causa de muerte es incuestionable, ya que actualmente ocupan los primeros lugares de la mortalidad general, antes ocupados por las enfermedades infecciosas<sup>(6)</sup>.

La transición epidemiológica, social, política, económica y demográfica en la que se encuentra la población mundial y por ende en México, ha obligado a interesarse en las enfermedades crónicas y buscar un abordaje a través de la prevención clínica. Estas enfermedades son uno de los principales desafíos para los sistemas de salud en éste siglo, por el aumento de su prevalencia, factores de riesgo y complicaciones, así como el incremento de la frecuencia de la patología en edades tempranas. En este grupo de enfermedades se encuentra la diabetes la cual es considerada como un problema de salud pública por su incremento como causa directa o subyacente de mortalidad<sup>(6)</sup>.

La diabetes es una enfermedad que se presenta a nivel mundial y su impacto económico se experimenta a nivel global, pues trae consigo una gran carga a la sociedad y demanda de recursos para los sistemas de salud que se traduce en altos costos, ya que es una de las principales causas de enfermedad, discapacidad y muerte. La incidencia y prevalencia de ésta enfermedad tiene un impacto económico y la magnitud de éste está determinado por el nivel de desarrollo económico de la población afectada y del país donde se establece, así como el nivel de desarrollo del sistema de atención a la salud. Mundialmente, la mayoría de los pacientes con diabetes tiene facilidades limitadas a la atención de la salud<sup>(7)</sup>.

Dos propuestas han sido utilizadas para dirigir el impacto económico dado por el incremento en la incidencia de la diabetes. La primera utiliza años de vida ajustados a discapacidad (DALYs) para medir costos intangibles asociados con diabetes y la segunda, la cual es más utilizada es el costo de la enfermedad la cual incluye los conceptos de costos directos, indirectos e intangibles. Un estudio conducido por el Banco Mundial encontró que de los 1,362 millones de DALYs perdidos por todas las enfermedades en 1990, 7.97 millones DALYs fueron perdidos a causa de la diabetes. En un estudio en 1992 que evaluó el costo directo de tratamiento de la diabetes en los Estados Unidos, la American Diabetes Association utilizó la propuesta del costo de la enfermedad y encontró que el gasto total estimado para un año fue de \$45.2 billones de dólares. Un estudio epidemiológico en 1994 realizado por Zimmet y la OMS estimó que el incremento en la prevalencia de la diabetes fue el resultado de un incremento en la población. El costo global de la diabetes basado en estos estudios se estima en un presupuesto del 2 – 3% del presupuesto total de atención a la salud en cada país,

así un incremento en la incidencia y prevalencia de la diabetes da lugar a un significativo impacto económico<sup>(7)</sup>.

Un estimado del costo total de la diabetes en varios países en 1995, se muestra en la siguiente Tabla:

PAÍS	MONEDA	COSTOS DE ATENCIÓN A LA SALUD TOTAL (BILLONES) (10 <sup>9</sup> )	COSTOS DE LA DIABETES (BILLONES)(10 <sup>9</sup> )
Dinamarca	Krona	64	3.8
Finlandia	Marco finlandés	44	2.6
Francia	Franco	753	45.2
Alemania	Marco alemán	331	19.7
Italia	Lira	137,000	8,220.0
Japón	Yen	34,500	2,070.0
España	Peseta	5,330	320.0
Suecia	Corona sueca	125	7.5
U. K.	Libra esterlina	48	2.9
U. S.	U. S. Dólar	1,007	60.0

Estos estimados están basados en el supuesto de que la prevalencia de la diabetes en cada país es del 6%. Los costos están en billones de la moneda listada<sup>(7)</sup>.

En el caso de Estados Unidos el costo total anual de la diabetes en 1997 se estimó en \$98 billones de dólares, distribuidos \$44 billones en costos directos en servicio médico y tratamiento y \$54 billones para costos indirectos atribuidos a discapacidad y mortalidad. El gasto total de la salud incurrió para la gente con diabetes en un monto de \$77.7 billones de dólares, los costos per capita de atención a la salud para gente con diabetes tuvo un monto de \$10,071, mientras que los costos de atención a la salud para la gente sin diabetes tuvo un monto de \$2,699. En cuanto a los días de trabajo perdidos, en promedio la gente con diabetes en edades entre 18 y 64 años perdió 8.3 días de trabajo comparado con 1.7 días de trabajo para la gente sin diabetes<sup>(8)</sup>.

Desde 1999 hay más de 17 millones de personas en los Estados Unidos, o el 6.2% de la población, que sufre de diabetes. Mientras que unos 11.1 millones han sido diagnosticados, desafortunadamente, 5.9 millones de personas no saben que tienen la enfermedad. Cada día aproximadamente 2,740 personas son diagnosticadas con diabetes. Alrededor de 1 millón de personas serán diagnosticadas este año. La diabetes es la quinta causa de muerte en los Estados Unidos<sup>(9)</sup>.

En los Estados Unidos como en otros países, muchas personas se enteran de que tienen diabetes cuando desarrollan alguna de las complicaciones que ponen en riesgo la vida, como pueden ser<sup>(9)</sup>:

- **Enfermedades del corazón y derrames cerebrales.** Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de muerte en las personas con diabetes. Las personas con diabetes tienen un riesgo entre 2 y 4 veces más alto de sufrir enfermedades del corazón, las cuales están presentes en un 75% de las muertes relacionadas con la diabetes. Esto representa más de

77,000 muertes anuales. Las personas con diabetes tienen un riesgo de entre 2 y 4 veces más alto de sufrir de derrames cerebrales. Las personas con diabetes tienen el mismo riesgo cardiovascular que las personas que han tenido un ataque cardíaco. Fumar duplica el riesgo cardiovascular de las personas con diabetes.

- **Ceguera.** La diabetes es la causa principal de los nuevos casos de ceguera en las personas entre 20 y 74 años. Cada año, entre 12,000 y 24,000 personas pierden la vista como consecuencia de la diabetes.
- **Enfermedades del riñón.** La diabetes es la causa principal de la enfermedad renal terminal (falla renal), relacionada con aproximadamente 43% de los nuevos casos. En 1999, 38,160 personas con diabetes comenzaron tratamiento para la enfermedad renal terminal y 114,478 personas con diabetes recibieron diálisis o trasplantes de riñón.
- **Enfermedad neurológica y amputaciones.** Entre 60 y 70% de las personas con diabetes tienen formas moderadas o severas de daño neurológico, el cual en los casos severos puede llevar a amputaciones de las extremidades inferiores. De hecho, la diabetes es la causa principal de amputaciones de las extremidades inferiores por causas no traumáticas. El riesgo de amputaciones de las piernas es 15 a 20 veces más alto en las personas con diabetes. Cada año se llevan a cabo más de 80,000 amputaciones en personas que sufren de diabetes.

#### 4.1.2. LA DIABETES EN MÉXICO

Para el caso de México, en 1997, el grupo de enfermedades no transmisibles representó el 69% del total de causas de mortalidad (Informe Estadístico de Mortalidad, DGEI/SSA), de ellas el 30% lo integraban la Diabetes, Enfermedad Hipertensiva, Enfermedad Cerebrovascular y Enfermedad Isquémica del Corazón. De este grupo de enfermedades la Diabetes ha ascendido del cuarto lugar en 1996 al tercero como causa de mortalidad en general, en 1999. Se calcula que en el país existen alrededor de 4 a 5 millones de personas con diabetes de los cuales 2.1 millones corresponden a población abierta y de estos sólo el 11% utilizan los servicios de salud<sup>(6)</sup>.

En la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas realizada en 1993, (ENEC 93), se estimó una prevalencia de diabetes de 8.2% entre la población nacional de 20 a 65 años de edad, sin embargo, en el grupo de 60 a 69 años se registró una prevalencia del 20% y para el Distrito Federal ésta fue del 6.4%. Así, la prevalencia en México es de las más altas en el mundo y los individuos en edad productiva (entre los 35 y 60 años de edad) constituyen el grupo más afectado; más del 50% de los pacientes diabéticos registrados en la SSA pertenecen a este grupo de edad<sup>(4,6)</sup>.

En la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000), la prevalencia de la diabetes en México ascendió a 10.9% entre la población nacional de 20 a 65 años de edad, pero en el grupo de 60 a 69 años la prevalencia es mayor del 30%, sin embargo, para el Distrito Federal ésta fue del 12.7%<sup>(10)</sup>.



La tendencia en la mortalidad por este padecimiento es al incremento, como lo muestran los datos estadísticos, en 1922 se tenía una tasa de 2.5 por 100 mil habitantes, mientras que para el 2000 ésta fue de 46.9 por 100 mil habitantes<sup>(6,10)</sup>.

La prevalencia de la Diabetes sigue ascendiendo en todo el mundo. En 1985 existían alrededor de 30 millones de personas con diabetes, para 1995 ésta cifra ascendió a 135 millones y se espera que para el año 2,025, será de 300 millones aproximadamente. México en 1995 se ubicó en el noveno lugar en el ámbito mundial, y de continuar con su comportamiento actual podría ocupar el séptimo para el año 2,025<sup>(11)</sup>.

La prevalencia es mayor conforme<sup>(11)</sup>:

- Se incrementa la edad: a partir de los 40 años se rebasa la media nacional y después de los 55 años, es mayor al 20%,
- El nivel educativo es menor: 15.1% y
- El índice de masa corporal (IMC) es mayor: 4.1% en la población con IMC<25, 7.4% en población con IMC entre 25 y 25.9, 11.4% con IMC entre 30 y 34.9 y del 14% en población con IMC>30.

El análisis de la mortalidad en las últimas décadas permite observar que la Diabetes hizo su aparición entre las primeras causas de mortalidad a partir de 1980, ubicándose en el octavo lugar y que desde 1997, se remontó hasta el tercero, registrándose en 1998 y 1999 tasas de 43.3 y 46.5 defunciones por 100 mil habitantes respectivamente<sup>(11)</sup>.

El peso relativo respecto al total de las muertes por todas las causas, aumentó de 3.4% en 1980 a 9.4% en 1998<sup>(11)</sup>.

En éste último año, la edad promedio a la muerte (temprana) fue de 57.9, por lo que se estima fue causa de la pérdida de cerca de 289 mil años potenciales de vida, bastante más elevada que otras enfermedades ubicadas entre las principales causas de mortalidad<sup>(11)</sup>.

Por género la relación fue 1.2:1 en favor al sexo femenino<sup>(11)</sup>.

Conforme la edad de la población avanza, la mortalidad por diabetes es mayor: en el grupo de más de 65 años, se registró el 58.2% del total, grupo en que se mantuvo en el 3er lugar como causa de muerte, el 24% corresponde al grupo de 55 a 64 años, ubicándose en el 1er lugar y en el grupo de 45 a 54 años, se registró el 11.6% de las defunciones conservando el 3er lugar<sup>(11)</sup>.

El 27.7% de las muertes registradas, se certificaron como con ausencia de complicaciones y el restante 72.3% con complicaciones, las que en orden de frecuencia fueron: de tipo renal, 27.9%; múltiples, 21.7%; manifestaciones específicas, 7.6% y; el coma diabético 5.9%<sup>(11)</sup>.

El 52.4% de las muertes se suscitó en la unidad médica y el 44.4% en el hogar<sup>(11)</sup>.

La mayor parte de las muertes (69.9%), pertenecen al ámbito urbano, mientras que en el rural la ocurrencia es de 29.8%<sup>(11)</sup>.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, la diabetes ocupa el segundo lugar en la demanda de consultas de medicina familiar y el primero en la consulta de especialidades<sup>(12)</sup>.

En 1997 hubo 15,111 personas que murieron por causa de diabetes. Esto quiere decir que 63.3% de cada 100,000 personas con derecho a servicios en el Seguro Social murieron por causa de la diabetes<sup>(12)</sup>.

Como se ha visto, existe un gran desconocimiento de la enfermedad por parte de la población mexicana, los mitos y creencias acerca de la diabetes son muchos y en su mayoría erróneos, para su control es necesaria una intervención multifactorial, ya que en ella intervienen diversos factores de riesgo entre los que se encuentran los malos hábitos alimenticios, el consumo excesivo de alcohol, de grasas, obesidad y la falta de actividad física. Por desconocer la naturaleza verdadera de esta enfermedad, los diabéticos sufren innecesariamente las complicaciones de su enfermedad y mueren prematuramente. Por ello, la intervención debe abarcar cambios en el estilo de vida, introducción de hábitos de alimentación saludables y el fomento de una cultura de ejercicio<sup>(6,11)</sup>.

Además, como consecuencia del curso de la enfermedad que avanza prácticamente sin corrección en la mayor parte de los afectados, se presentan casos de enfermedad renal crónica, ceguera y amputaciones en forma creciente. Los estragos que se estima causaría la diabetes en los próximos años podrían reducirse de manera considerable con medidas de prevención primaria y secundaria, que disminuyeran la incidencia y aplicándose el conocimiento disponible sobre prevención y atención de la enfermedad<sup>(6,11)</sup>.

Aunado a lo anterior, otro de los grandes retos de los Servicios de Salud es fortalecer la adherencia al tratamiento y lograr el control metabólico de los enfermos, para lograrlo es necesaria la incorporación de estos al manejo integral, tanto en aquellos que desconocen que están enfermos, como los que conociéndola no demandan la atención médica correspondiente<sup>(6,11)</sup>.

## 4.2. DIABETES

### 4.2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA DIABETES

La historia de la **diabetes** comienza desde la edad antigua, pues existe evidencia de que algunos de los estudiosos de la medicina descubrieron sus síntomas principales: mucha orina y gran cantidad de glucosa<sup>(12,13)</sup>.

Los primeros registros que se tienen sobre diabetes vienen desde la edad antigua. En el papiro de Ebers (1550 a. C.), se habla de un tratamiento terapéutico de la poliuria (mucha orina), siendo la primera vez que se menciona el síntoma principal de la diabetes<sup>(12)</sup>.

Demetrio de Apamea (270 a. C.), creó la denominación diabetes, que quiere decir "atravesar", porque el líquido no se queda en el organismo (excesiva orina), sino que pasa como a través de un tubo<sup>(12)</sup>.

Siglos después en su obra "De Medicina" Celso (30 a. C.) conoce ya dos principios fundamentales del tratamiento de la diabetes: la dieta y el trabajo muscular<sup>(12)</sup>.

Las obras de medicina de la literatura sánscrita de la antigua India contienen una sabiduría de muchos miles de años. Existen textos médicos indúes escritos por Caraca, Susruta y Vaghata en cuanto a la emisión patológica de la orina, estos médicos distinguen ya las siguientes modalidades<sup>(12)</sup>:

Ikshumeha = orina de caña de azúcar.

Madhumeha = orina de miel.

Hastimeha = cantidad enorme de orina, como de elefante en celo.

Galeno creía que la diabetes era una enfermedad renal y él ya conocía también al páncreas<sup>(12)</sup>.

Paracelso pensaba que la diabetes era una enfermedad de los humores, mientras que Rondelet detectó el carácter hereditario de la diabetes<sup>(12,13)</sup>.

W.H.W. Wollaston, un médico y químico famoso en su época, desarrolló un método para la determinación de glucosa en sangre, parecido a la cromatografía en papel. Sin embargo, no registró glucemias inferiores a 600 mg/dL. Por consiguiente, redactó un trabajo sobre la inexistencia de azúcar en la sangre de los diabéticos<sup>(12)</sup>.

Johan Conrad Brunner (1653-1727) observó una diabetes transitoria en un perro después de una pancreatectomía parcial. William Cullen (1712-1790), estableció por primera vez la distinción entre diabetes mellitus y diabetes insípida<sup>(12)</sup>.

Dobson (1745-1784), demostró la presencia de azúcar en la orina de los diabéticos, también notó que el suero de los diabéticos tiene un sabor dulce. Sus observaciones lo llevaron a la conclusión de que la diabetes se caracterizaba por una anomalía en el metabolismo de los hidratos de carbono<sup>(12)</sup>.

En 1857, Wilhelm Setter notó en la orina de una paciente un olor parecido a las violetas; recolectó 700 litros de orina a partir de los cuales pudo obtener acetona. Comprobó que en la diabetes grave, la acetona se produce y se elimina como producto intermedio<sup>(12)</sup>.

En 1869, Langerhans descubrió en el páncreas, acumulaciones de células en formaciones de islotes, que se distinguían de las células de las glándulas excretoras. Estos islotes contienen células llamadas beta, responsables de la producción de insulina, una hormona que ayuda al cuerpo a usar la glucosa para obtener energía. Se les denominaron islotes porque bajo el microscopio de baja resolución parecen ser pequeñas islas dentro del páncreas<sup>(12,13)</sup>.

Oskar Minkowski, descubrió que un perro presentaba, pocos días después de la pancreatectomía total, una diabetes grave. Con este descubrimiento se inicia la investigación moderna de la diabetes y la búsqueda de una terapia que pudiera corregir las causas<sup>(12,13)</sup>.

En 1921, Charles Best y Frederick Banting emplearon la insulina como tratamiento de un perro. El protocolo de la experiencia que se llevó a cabo del 6 al 7 de agosto de 1921 indica una disminución de glucosa de 430 mg/dL a 150 mg/dL durante 5 horas, con ello, la eficacia del extracto quedó comprobada<sup>(12,13)</sup>.

El primer paciente que recibió los extractos activos preparados por Banting y Best fue un joven de 14 años de edad con glucemia de 500 mg/dL que estaba excretando 3 a 5 litros de orina al día, los extractos redujeron la concentración plasmática de glucosa y la excreción urinaria de la misma, a continuación se

iniciaron inyecciones diarias y hubo mejoría inmediata. Fue difícil obtener extractos activos de manera reproducible pero finalmente se obtuvieron de fuentes bovinas y porcinas. En 1923, se otorgó con notoria rapidez el Premio Nobel en Medicina o Fisiología a Banting y Macleod, compartiéndolo con Best y Collip por estos descubrimientos <sup>(13)</sup>.

Uno de los primeros médicos que trataron con insulina a sus pacientes fue Elliot P. Joslin (1869-1962), quien conservó un diario acerca de sus pacientes diabéticos, era un "diario de la muerte" <sup>(12,13)</sup>.

A partir de 1923, con la disponibilidad de la insulina inyectable, esta causa de muerte se volvió excepcional. Joslin exigía de sus pacientes una disciplina estricta y les enseñaba como manejar una "triada" de elementos de control: insulina, dieta y trabajo muscular <sup>(12)</sup>.

#### 4.2.2. ACCIONES CELULARES DE LA INSULINA

Ahora se sabe bien que el páncreas endócrino, en el hombre adulto, está constituido por aproximadamente un millón de islotes de Langerhans esparcidos por toda la glándula pancreática. En dichos islotes se han identificado por lo menos cuatro tipos de células, cada una sintetiza y secreta una hormona polipeptídica distinta y sus productos hormonales incluyen <sup>(13,14)</sup>:

- La insulina en las células  $\beta$  (B), que estimula el almacenaje de lípidos y de glucosa en las células blanco especializadas e influye en el crecimiento celular y el metabolismo de una gran variedad de tejidos.
- El glucagon en las células  $\alpha$  (A), que es el factor hiperglucémico que moviliza las reservas del glucógeno.
- La somatostatina en las células  $\delta$  (D) que es el inhibidor universal de las células secretoras, y
- El polipéptido pancreático en las células PP ó F, que es una proteína pequeña que facilita los procesos digestivos por un mecanismo todavía no esclarecido.

La insulina se sintetiza como un precursor de cadena única en el cual las cadenas A y B están conectadas por el péptido C. El producto de traducción inicial, preproinsulina, contiene una secuencia de 24 residuos aminoácidos principalmente hidrófobos, fijos al aminoterminal de la cadena B. Esta secuencia señal se requiere para la relación y penetración de la preproinsulina naciente en la luz del retículo endoplásmico rugoso. La secuencia se desdobla con rapidez, y a continuación se transporta la proinsulina en vesículas pequeñas hacia el complejo de Golgi, donde se empaqueta en gránulos secretorios junto con la enzima o las enzimas que se encargan de su conversión en insulina <sup>(13)</sup>.

La conversión de proinsulina en insulina empieza en el complejo de Golgi, continua en los gránulos secretorios, y es casi completa en el momento de la secreción. De este modo, se liberan hacia la circulación volúmenes equimolares de péptido C e insulina. El péptido C no tiene una función biológica conocida, pero puede servir como un índice útil de la secreción de insulina. También se liberan pequeñas cantidades de proinsulina a partir de las células  $\beta$ . Esto quizá manifiesta

exocitosis de gránulos en los cuales la conversión de proinsulina en insulina no es completa, o secreción por otra vía. Puesto que la vida media de la proinsulina en la circulación es mucho más prolongada (unos 17 minutos) que la de la insulina (cinco a seis minutos), hasta 10% de la insulina inmunorreactiva en plasma es, en realidad, proinsulina<sup>(13)</sup>.

Dos endopeptidasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ , que se encuentran en los gránulos de las células de los islotes y en otras células neuroendocrinas, se encargan de la conversión de proinsulina en insulina<sup>(13)</sup>.

La insulina desencadena una notoria gama de respuestas biológicas. Los tejidos blanco de importancia para la regulación de la homeostasis de glucosa por la insulina son hígado, músculo y grasa, pero la insulina también ejerce potentes efectos reguladores sobre otros tipo de células. Es necesario recordar que la insulina es la hormona primaria que se encarga de controlar la captación, la utilización y el almacenamiento de nutrimentos celulares. Las acciones anabólicas de la insulina comprenden la estimulación del uso y almacenamiento intracelulares de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, en tanto que bloquea procesos catabólicos, como la desintegración de glucógeno, grasa y proteína. Logra esos propósitos generales por medio de estimulación del transporte de sustratos y de iones hacia las células, favorecimiento de la translocación de proteínas entre compartimientos celulares, activación e inactivación de enzimas específicas, y modificación de las cantidades de proteínas al alterar la velocidad de transcripción de genes específicos<sup>(13)</sup>.

Como se ha visto, la insulina ejerce una influencia generalizada sobre el metabolismo, pero su efecto principal es facilitar la absorción de glucosa en casi todo el cuerpo, especialmente en las células musculares y adiposas. Al estimular la absorción de glucosa de la sangre por las células, la insulina reduce la concentración sanguínea de ese carbohidrato. Las células hepáticas son muy permeables a la glucosa y no necesitan insulina para tomarla de la sangre. Sin embargo, la insulina incrementa la cantidad de glucocinasa, una enzima que fosforila la glucosa dentro de los hepatocitos, de modo que ya no puede salir de ellos por difusión. De ese modo, la insulina atrapa la glucosa. La hormona también estimula la glucogénesis (formación de glucógeno) y el almacenamiento del glucógeno dentro del hígado, así como las síntesis de proteínas y almacenamiento de grasas<sup>(13)</sup>.

El glucagon antagoniza la acción de la insulina. Su principal efecto es incrementar la concentración de glucosa en la sangre por estímulo de la glucogenólisis (conversión del glucógeno en glucosa) dentro del hígado y de la gluconeogénesis (producción de glucosa a partir de otros nutrientes). El glucagon moviliza los ácidos grasos y aminoácidos junto con la glucosa<sup>(13)</sup>.

El sistema insulina-glucagon es un poderoso mecanismo de acción rápida que permite mantener las concentraciones sanguíneas de glucosa dentro de límites muy estrechos<sup>(13)</sup>.

La secreción de insulina y glucagon es controlada por la concentración de glucosa en la sangre. Después de una comida, cuando la concentración de glucosa aumenta como resultado de la absorción intestinal, las células beta son estimuladas para secretar una mayor cantidad de insulina. Luego, conforme las

células extraen glucosa de la sangre y reducen su concentración, la secreción de insulina disminuye<sup>(13)</sup>.

Algunos efectos de la insulina aparecen en el transcurso de segundos o minutos, entre ellos la activación de los sistemas de transporte de glucosa y iones, la modificación covalente (esto es, fosforilación o desfosforilación) de enzimas y algunas acciones sobre la transcripción de genes. Otros efectos como los que influyen sobre la síntesis de proteínas y la transcripción de genes, pueden requerir algunas horas. Las acciones de la insulina sobre la proliferación de células y la diferenciación de las mismas pueden tomar días<sup>(13)</sup>.

La estimulación del transporte de glucosa hacia tejido muscular y adiposo es un componente crucial de la respuesta fisiológica a la insulina<sup>(13)</sup>.

### 4.2.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES

El término **diabetes mellitus** significa en griego dulzura o miel (mellitus) que pasa a través (diabetes)<sup>(12-14)</sup>.

La diabetes es una alteración del metabolismo caracterizada por el aumento de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia), que describe una alteración metabólica con etiologías múltiples (desórdenes en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas), causada por el defecto (completo o no) de la secreción o acción, de una hormona: la insulina. La insulina se produce en unas formaciones especiales que se encuentran en el páncreas: los islotes de Langerhans<sup>(13,14)</sup>.

Los niveles de glucosa en la sangre se mantienen, en las personas no diabéticas, dentro de unos límites normales muy estrechos, sobrepasando muy rara vez los 130 mg/dL, incluso cuando se han tomado alimentos muy ricos en azúcares o grasas. Esta estabilidad de la glucemia se debe a la existencia de un mecanismo regulador extraordinariamente fino y sensible<sup>(11,14)</sup>.

Cuando una persona no diabética ingiere alimentos, los carbohidratos o azúcares que éstos contienen se absorben desde el intestino y pasan a la sangre, tendiendo a elevar los niveles de glucosa en ésta. Tal tendencia a la elevación es inmediatamente detectada por las células productoras de insulina que responden con una secreción rápida de esta hormona<sup>(11,14)</sup>.

La insulina, a su vez, actúa como una llave que abre las puertas de las células en los músculos, el tejido graso y el hígado, permitiendo la entrada de glucosa y disminuyendo por tanto su nivel en la sangre. Todo este mecanismo es muy rápido, no dando tiempo a que la glucemia se eleve<sup>(11,14)</sup>.

Una vez que la glucosa ha entrado en los tejidos, es metabolizada y produce energía que es utilizada para mantener las funciones de los órganos y su estructura<sup>(11,14)</sup>.

En una persona con diabetes, la producción de la insulina está tan disminuida que se altera todo el mecanismo regulador: las elevaciones de la glucosa sanguínea no son seguidas por un aumento suficiente de la insulina, la glucosa no puede penetrar en las células y su cantidad continua elevándose.

Como consecuencia, las células, faltas de glucosa, no producen energía suficiente y alteran sus funciones<sup>(11,14)</sup>.

El término de hipoglucemia se emplea cuando los niveles de azúcar o glucosa en sangre descienden por debajo de lo normal, y habitualmente se le considera con cifras menores de 60 mg/dL<sup>(14)</sup>.

El caso contrario es la hiperglucemia que se define como la elevación de los niveles de azúcar o glucosa en la sangre por encima de lo normal (en ayunas, 60 a 110 mg/dL). De acuerdo con ésta definición, la situación de hiperglucemia podría considerarse como habitual en un diabético<sup>(14)</sup>.

#### 4.2.4. CRITERIOS PARA LA CONFIRMACIÓN POR LABORATORIO DE LA DIABETES

La diabetes puede ser diagnosticada por la presencia de signos, síntomas clásicos y por los niveles elevados de glucosa en sangre (ver Tabla 1)<sup>(14)</sup>.

**Tabla 1.** Nuevos criterios para la evaluación de la prueba estándar de tolerancia a la glucosa\*:

Situación clínica	Evaluación de tolerancia a la glucosa		
	Tolerancia a la glucosa normal	Intolerancia a la glucosa	Diabetes mellitus*
Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	< 110	110 – 126	> 126
Puntos entre 0 y 120 minutos (mg/dL)	< 200	< 200	200 al menos una vez
Dos horas después de la carga con glucosa (mg/dL)	< 140	> 140 pero < 200	> 200

\*Administrar 75 g de glucosa disueltos en 300 ml de agua después de una noche de ayuno, en personas que han recibido al menos 150-200 g de carbohidratos diariamente durante los tres días previos a la prueba.

♦ Una glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dL resulta diagnóstica de diabetes mellitus. Sin embargo, si la glucosa plasmática resulta <126 mg/dL deben satisfacerse los cuadros siguientes en la columna para realizar el diagnóstico de una diabetes mellitus.

La evaluación subsecuente del paciente con una carga de glucosa resulta innecesaria cuando la concentración de la glucosa en ayuno supera los 126 mg/dL en más de una ocasión. Sin embargo, cuando en los casos sospechosos la glucosa en ayuno resulta menor a 126 mg/dL debe practicarse una prueba estandarizada de tolerancia a la glucosa oral<sup>(14)</sup>.

Para la evaluación apropiada de la prueba, las personas deben encontrarse normalmente activas y libres de enfermedad aguda. Los fármacos capaces de deteriorar la tolerancia a la glucosa incluyen los diuréticos, los anticonceptivos, los glucocorticoides y la fenitoina<sup>(14)</sup>.

Debido a la dificultad para interpretar las pruebas de tolerancia a la glucosa oral y a la falta de estándares vinculados con el envejecimiento, estas pruebas se han reemplazado paulatinamente con la documentación de la hiperglucemia en ayuno<sup>(14)</sup>.

Toda vez que se sabe que la glucosa plasmática en ayuno aumenta con la edad, los médicos deben ser más tolerantes con las anomalías ligeras de las concentraciones de la glucosa en ayuno en los adultos mayores (arriba de los 70 años) y no privar a los individuos de un bocadillo ocasional que contenga azúcar en ausencia de síntomas evidentes. Sin embargo, algún paciente mayor puede beneficiarse del diagnóstico de una diabetes leve, en razón de la detección temprana de un edema macular e iniciar el tratamiento con láser antes de que la visión se deteriore de manera permanente<sup>(14)</sup>.

#### CONTROL GLUCÉMICO:

En la actualidad, la diabetes no es una enfermedad curable. Sin embargo, es controlable. Entendemos por control glucémico a la consecución, en una persona con diabetes, de niveles de glucosa en la sangre que se aproximen todo lo posible a la normalidad. Los niveles de glucosa que se pretenden conseguir son los que se han establecido en la Norma Oficial Mexicana de diabetes y por determinados acuerdos internacionales (Consejo Europeo, Criterios de la Asociación Americana de Diabetes, etc.), pero, a la hora de especificar un objetivo para una persona determinada, son ella misma y el médico que le atiende, quienes deben acordarlo, sopesando las ventajas y los posibles inconvenientes<sup>(11)</sup>.

¿Cómo se mide el grado de control glucémico? Para determinar en que situación de control se encuentra una persona con diabetes, se dispone de una prueba en el laboratorio que mide el nivel de glucemia en ayunas o basal: la **hemoglobina glucosilada**<sup>(11)</sup>.

Una determinación única de la hemoglobina glucosilada, indica el nivel medio de glucosa que ha existido durante las últimas seis u ocho semanas. Esta es, sin duda, la información más importante sobre el grado de control glucémico, situándose su valor normal por debajo del 6% de la hemoglobina total<sup>(11)</sup>.

#### 4.2.5. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Como ya se mencionó, la diabetes puede ser diagnosticada por la presencia de signos y síntomas clásicos, así cuando la insulina disminuye la glucosa sanguínea se eleva sin poder penetrar a la célula, como consecuencia, las células, faltas de combustible, no producen energía suficiente y alteran sus funciones. Esta falta de energía es la razón de que una persona diabética mal controlada pueda sentirse débil o sin fuerza (**astenia**). Por el mismo motivo, las células se encuentran hambrientas, siendo ésta la razón de que una persona con diabetes no controlada pueda sentir hambre (**polifagia**)<sup>(11-14)</sup>.

Puesto que no puede recibirse energía de los azúcares, el organismo intenta obtenerla a partir de las grasas, produciéndose una movilización de las que se encuentran almacenadas en el tejido adiposo. Esta es una de las razones de la posible **pérdida de peso** del diabético no controlado<sup>(11-14)</sup>.



Debido a los altos niveles de la glucosa en la sangre, el riñón, que actúa como un filtro para ésta, recibe una notable sobrecarga de glucosa. Como la capacidad del riñón para concentrarla es limitada, se ve obligado a diluirla utilizando agua del organismo. Esta situación conduce a una cierta deshidratación que se percibe por el diabético como un aumento de la sensación de sed (**polidipsia**), como consecuencia de la polidipsia el paciente tiende a consumir mayor cantidad de agua, que junto con el exceso de glucosa, ocasiona el incremento en la producción de orina, actuando como diurético osmótico. Al aumento en la producción de orina se le llama **poliuria**<sup>(11-14)</sup>.

De este modo los síntomas cardinales de la diabetes son: astenia, polifagia, pérdida de peso, polidipsia y poliuria<sup>(11-14)</sup>.

#### 4.2.6. CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

La OMS en 1999 publica la nueva clasificación de la diabetes, definiendo así cuatro grupos: Diabetes Tipo 1, Diabetes Tipo 2, Diabetes Gestacional (DG) y otros tipos específicos de diabetes<sup>(12-14)</sup>.

**Diabetes Tipo 1.** Se debe a la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos predominantemente por un proceso autoinmunitario, dando como resultado un trastorno catabólico en el cual no hay prácticamente insulina, aumenta el glucagón plasmático y las células B pancreáticas fallan en respuesta a todos los estímulos insulinógenos. Por lo tanto se requiere de insulina exógena para revertir el estado catabólico, evitar la cetosis, disminuir la hiperglucagonemia y reducir la glucosa sanguínea<sup>(14)</sup>.

Este tipo de procesos autoinmune consiste en que el sistema de defensa del organismo frente a las agresiones externas (sistema inmunitario), "confunde" con un elemento agresor a alguna sustancia que, en realidad, es un constituyente del organismo, lo ataca y lo destruye. En el caso de la diabetes tipo 1, la sustancia en cuestión sería alguno de los constituyentes de las células productoras de insulina en el páncreas<sup>(11)</sup>.

A este tipo de diabetes se le conoce como diabetes juvenil ya que se desarrolla en niños, jóvenes y en ocasiones en adultos jóvenes (menores de 30 años), en especial en aquellos no obesos<sup>(11-14)</sup>.

Además de la edad de aparición que ya se ha comentado, la diabetes tipo 1 se caracteriza por (ver Tabla 2)<sup>(11-14)</sup>:

- Un comienzo relativamente brusco, acompañado de todos o la mayoría de los síntomas cardinales de la enfermedad citados anteriormente.
- Una necesidad absoluta y vital de insulina para el tratamiento. De no utilizarse la insulina, los diabéticos de este tipo sufrirían un rápido agravamiento, hasta caer en un "coma diabético".
- Desde el punto de vista del laboratorio, los diabéticos tipo 1 presentan alteraciones características (ausencia de secreción de insulina, anticuerpos contra las células productoras de insulina, entre otros). Tales análisis son utilizados, a veces, con fines de investigación, pero no tienen utilidad en la rutina del tratamiento<sup>(11-14)</sup>.

**Tabla 2.** Características clínicas de la diabetes al momento del diagnóstico.

Situación clínica	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Poliuria y sed	++	+
Debilidad o fatiga	++	+
Polifagia con pérdida de peso	++	-
Visión borrosa recidivante	+	++
Vulvovaginitis o prurito	+	++
Neuropatía periférica	+	++
Eneuresis nocturna	++	-
A menudo asintomática	-	++

La mayor prevalencia de la diabetes tipo 1 tiene lugar en Escandinavia, donde representa hasta 20% del total de los pacientes diabéticos. La prevalencia disminuye a 15% en el sur de Europa y a 10% en EUA, en tanto que en Japón y China menos de 1% de los enfermos manifiestan este tipo de diabetes<sup>(14)</sup>.

Cuando, en una diabetes con las características clínicas del tipo 1, no pueden demostrarse ningún tipo de marcadores de la existencia de un proceso autoinmunitario, se le califica de idiopática (de causa desconocida). Esta forma de diabetes, introducida con las últimas modificaciones de la clasificación, es de muy baja frecuencia (ver Tabla 3)<sup>(11)</sup>.

**Tabla 3.** Clasificación clínica de los síndromes de la diabetes idiopática.

Tipo	Cetosis	Anticuerpos a las células $\beta$	Vinculación con HLA*	Tratamiento
Tipo 1	Presente	Presente al inicio	Positiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una dieta saludable eucalórica e insulina preprandial de acción rápida.</li> <li>• Más reposición de la insulina basal de acción intermedia o de acción prolongada.</li> </ul>
Tipo 2 no obeso	Ausente	Ausente	Negativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta eucalórica o dieta más insulina.</li> <li>• Agentes por vía oral.</li> </ul>
Tipo 2 obeso	Ausente	Ausente	Negativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de peso.</li> <li>• Dieta hipocalórica, más agentes por vía oral o insulina.</li> </ul>

\*HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos.

**Diabetes Tipo 2.** Este tipo de diabetes constituye un grupo heterogéneo que incluye las causas de combinación genética y factores ambientales en el que hay capacidad residual de secreción de insulina, pero sus niveles no superan la resistencia a la insulina concomitante, insuficiencia relativa de secreción de insulina o cuando coexisten ambas posibilidades y aparece la hiperglucemia. Se presenta de manera predominante en los adultos mayores de 40 años, siendo más frecuente en edad más avanzada y en ocasiones en jóvenes y niños. Este tipo de diabetes es el más frecuente y constituye más del 80% del total de los diabéticos; en EUA el 90% de todos los diabéticos presentan el tipo 2 (en México no se cuenta con este dato)<sup>(11-14)</sup>.

Además de la edad de aparición, son características importantes de la diabetes tipo 2 (ver Tabla 2)<sup>(11-14)</sup>:

- La aparición solapada, con muy pocos o ningún síntoma. Muchas veces se descubre por casualidad.
- Frecuentemente está asociada con el sobrepeso, la presión arterial alta y las alteraciones del colesterol y otras grasas sanguíneas.
- Responde frecuentemente, al menos al inicio, a la dieta, el ejercicio y los medicamentos orales. La insulina en ocasiones es necesaria para conseguir un control adecuado, pero no es vital.
- La ausencia, en los análisis clínicos, de aquellas alteraciones que caracterizan a la diabetes tipo 1 (mantenimiento de la producción de insulina, ausencia de anticuerpos, entre otros).

El hecho de que, muchas veces, carezca de síntomas, hace especialmente importante la búsqueda de su diagnóstico entre las personas de mayor riesgo: familiares directos de las personas con diabetes tipo 2, obesos, hipertensos, etc., puesto que ignorada y no tratada, puede conducir a complicaciones, a medio y largo plazo, tan importantes como las de la diabetes tipo 1<sup>(14)</sup>.

La insulina endógena circulante resulta suficiente para evitar la cetoacidosis pero inadecuada para inducir la hiperglucemia frente al incremento de las necesidades debido a la insensibilidad tisular. En la mayor parte de los casos de este tipo de diabetes se desconoce la causa<sup>(14)</sup>.

En la historia natural de la diabetes tipo 2 se pueden describir varios estadios<sup>(14)</sup>:

- Estadío 1 o prediabético: los pacientes con susceptibilidad genética tienen una tolerancia normal a la glucosa (TNG), pero presentan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia de ayuno. Pueden estar presentes la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipidemia.
- Estadío 2: se caracteriza por una tolerancia alterada a la glucosa (TAG) o intolerancia a la glucosa.
- Estadío 3: diabetes mellitus establecida.

En la actualidad se diferencian dos grupos de enfermos por: *la ausencia o la presencia de obesidad*. El grado de prevalencia de la obesidad varía entre los diferentes grupos raciales, por ejemplo: en los pacientes chinos y japoneses hasta el 30% son diabéticos tipo 2 obesos y entre el 75 a 80% de los estadounidenses, europeos o africanos son diabéticos tipo 2 obesos<sup>(14)</sup>.

#### Diabetes tipo 2: pacientes no obesos

Estos, presentan por lo general la ausencia de la fase temprana de liberación de la insulina en respuesta a la glucosa; sin embargo, a menudo pueden generarla en respuesta a otros estímulos insulinógenos como la administración aguda por vía intravenosa de sulfonilureas, glucagon o secretina. En la mayor parte de este subgrupo heterogéneo de pacientes con diabetes tipo 2 no obesos,

la enfermedad resulta idiopática. Sin embargo, en este subgrupo se documentan cada vez más anomalías genéticas etiológicas y a éstos se les reclasifica en el grupo denominado "otros tipos específicos"<sup>(14)</sup>.

### Diabetes tipo 2: pacientes obesos

Esta variedad de diabetes resulta secundaria a factores extrapancreáticos, los cuales dan lugar a insensibilidad a la insulina endógena. Se desarrolla una diabetes leve no cetósica cuando un defecto en la producción de insulina impide la compensación adecuada para la resistencia a la insulina. El problema primario es un trastorno en el "órgano blanco", lo que resulta en la acción ineficaz de la insulina, la cual puede de manera secundaria, influir en la función de la célula beta pancreática<sup>(14)</sup>.

La obesidad generalmente se vincula con la distribución abdominal de grasa, la cual produce una relación anormalmente alta de cintura a cadera. Esta obesidad "visceral", debida a la acumulación de grasa en las regiones epiloica y mesentérica, se correlaciona con la resistencia a la insulina; la grasa subcutánea abdominal, tiene poca, si es que alguna, correspondencia con la insensibilidad a la insulina. Se estima que una causa importante de la resistencia a esta hormona observada en los tejidos blanco de los pacientes obesos, consiste en un defecto posreceptor en la acción de la insulina. Esto se acompaña con depósitos de almacenamiento sobredistendidos y hay menor capacidad para depurar los nutrimentos de la circulación después de las comidas por lo que se crea un hiperinsulinismo<sup>(14)</sup>.

El ciclo se interrumpe cuando el ejercicio incrementa el suministro sanguíneo a los músculos, al tiempo que incrementa la masa muscular y se corrige la sobrealimentación, de manera que los depósitos de almacenamiento se encuentran menos saturados. Se presenta una mejoría en la sensibilidad a la insulina, la cual se restaura paulatinamente a la normalidad mediante la reducción del hiperinsulinismo y de la hiperglucemia<sup>(14)</sup>.

**Diabetes Gestacional.** Es una intolerancia a los carbohidratos, dando como resultado hiperglucemia con severidad variable y se manifiesta durante el embarazo en una mujer que previamente no la padecía. No debe confundirse con una mujer diabética (tipo 1 o tipo 2) que, en un momento dado, queda embarazada.

Se trata de una situación que se produce con una frecuencia relativamente alta, y por ello, debería de buscarse en todas las embarazadas, especialmente si presentan algún riesgo especial (diabetes gestacional previa, antecedentes familiares, alteraciones previas de la curva de glucemia, entre otros)<sup>(11, 12, 14)</sup>.

La diabetes gestacional se puede desarrollar entre la semana 24 y 28 de gestación, debido a que existe la producción de una hormona que actúa en contra del efecto de la insulina. Por ésta razón, se pueden incrementar las concentraciones de glucosa en sangre<sup>(12)</sup>.

La detección de la diabetes gestacional es de gran importancia, dadas las consecuencias que, de pasar inadvertida, puede tener para el bebé. Su tratamiento correcto hasta conseguir la casi normalización de los niveles de azúcar, es primordial<sup>(11, 12, 14)</sup>.

**Otros tipos específicos de diabetes.** Esta puede ser inducida por<sup>(14)</sup>:

- Defectos genéticos en la función de las células beta, que comprendan varias entidades (cromosoma 12, HNF-1 alfa (antes MODY 3), cromosoma 7, glucoquinasa (antes MODY 2), cromosoma 20, HNF-4 alfa (antes MODY 1)).
- Defectos genéticos en la acción de la insulina (resistencia a la insulina tipo A, Leprecaunismo).
- Enfermedades del páncreas exócrino (pancreatitis, pancreatomectomía por trauma, neoplasias, fibrosis quística).
- Endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma).
- Drogas o fármacos (pentamidina, glucocorticoides, tiazidas, ácido nicotínico, hormona tiroidea, agonistas alfa adrenérgicos, dilantina, vacor y terapia con interferón alfa, entre otros, ya que no son todos los que pueden inducir diabetes, existen aún más hormonas y toxinas que inducen hiperglucemia).
- Infecciones de ciertos virus que se asocian con la destrucción de las células beta (rubéola, citomegalovirus y adenovirus, entre otros).
- Formas inmunes no comunes.
- Síndromes genéticos asociados con diabetes: síndrome de Down, ataxia de Friedreich, síndrome de Klinefelter, de Lawrence-Moon-Biedel, de Prader-Willi, de Turner, de Wolfram, Porfirio y distrofia miotónica, entre otros.
- Entre otros y todos asociados con la destrucción de las células beta del páncreas.

Muchos fármacos como el ácido nicotínico, agonistas alfaadrenérgicos, agonistas beta adrenérgicos, tiazídicos, entre otros, pueden dañar la secreción de insulina, además de que pueden acelerar la enfermedad en personas con intolerancia a la glucosa<sup>(14)</sup>.

Ciertas toxinas como veneno de rata y pentamidina pueden destruir permanentemente las células beta del páncreas. Algunos fármacos y hormonas pueden impedir la acción de la insulina (glucocorticoides y el ácido nicotínico)<sup>(14)</sup>.

#### 4.2.7. TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Los objetivos generales del tratamiento de la diabetes son: evitar las descompensaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida. Por lo que se refiere a las complicaciones crónicas de la enfermedad, está claro que el buen control glucémico permite reducir la incidencia

de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares en menor grado (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica)<sup>(15)</sup>.

El estudio británico UKPDS ha venido a confirmar que un tratamiento intensivo que mejore la glucemia y la presión arterial reduce las complicaciones micro y macrovasculares de forma significativa<sup>(16)</sup>.

El tratamiento de la diabetes, dirigido a la consecución de un buen control, se basa en tres pilares: la alimentación, el ejercicio (tratamiento no farmacológico) y la medicación (tratamiento farmacológico)<sup>(11)</sup>.

Los dos primeros son siempre necesarios, en tanto que la medicación solamente lo es cuando la alimentación y el ejercicio no resultan suficientes para lograr los objetivos de control<sup>(11)</sup>.

Por supuesto, en el caso de la diabetes tipo 1 o insulino-dependiente, a la dieta y el ejercicio deberá sumarse, obligatoriamente la insulina, pues como se ha visto al examinar los diferentes tipos de diabetes, la utilización de la insulina resulta vital en este tipo de diabetes<sup>(11)</sup>.

Además, y en cualquier caso, el tratamiento de la diabetes debe incluir a la educación sobre la prevención, tratamiento y control de la enfermedad. La educación en salud es un elemento importante para el tratamiento de cualquier enfermedad crónica, pero en el caso de la diabetes es mucho más que eso: puede considerarse la base sobre la que deben asentarse los otros tres pilares que se han mencionado<sup>(11)</sup>.

#### 4.2.7.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO EN DIABETES

El tratamiento no farmacológico de la diabetes, debe comenzar por recomendar un cambio en el estilo de vida que incluya: recomendación dietética para conseguir un peso razonable, ejercicio físico dirigido en forma individualizada y por último, educación diabetológica del propio interesado que contribuya a su autocuidado y tratamiento<sup>(14)</sup>.

##### **Alimentación:**

Una alimentación correcta es seguramente el aspecto más importante del tratamiento en cualquier tipo de diabetes. Sin embargo, en más de la mitad de los casos, las personas con diabetes no logran seguir su dieta. En la prescripción de ésta es importante interrelacionar los objetivos dietéticos con el tipo de diabetes. Conviene decir desde el principio que una "alimentación correcta" no debe tomarse en el sentido que habitualmente se le da a la palabra dieta. Este término se asocia, en la mente de las personas con diabetes, con limitaciones importantes de la comida, en una palabra, con "hambre"<sup>(11,14)</sup>.

En realidad, el objetivo de la alimentación de una persona con diabetes es, además de conseguir el control de la enfermedad, alcanzar o mantener el peso correcto. Por lo tanto, solamente tendrá ciertas restricciones en el caso de las

personas con sobrepeso u obesidad. Las personas con un peso normal, deberán comer en la misma forma que se aconseja para la población general de la misma edad y condiciones. Ni siquiera la prohibición de los “dulces” puede considerarse como absoluta<sup>(11)</sup>.

Las recomendaciones dietéticas deberán adaptarse a cada individuo para conseguir los objetivos generales del tratamiento. En este sentido hay que considerar que la obesidad es muy frecuente en los diabéticos tipo 2 y, por tanto, uno de los principales objetivos será la reducción ponderal. El contenido calórico de la dieta deberá ajustarse en cada individuo en función de su índice de masa corporal y de la actividad física que desempeñe habitualmente. En cuanto a la proporción de nutrientes de la dieta, se recomienda que las proteínas constituyan el 10-20% del total de las calorías ingeridas, y las grasas menos del 30%, con menos del 10% de grasas saturadas. En cuanto a los carbohidratos, debe darse más importancia a la cantidad total ingerida que a la procedencia de los mismos, pero deberían evitarse los carbohidratos de absorción rápida<sup>(15)</sup>.

En pocas palabras una buena alimentación debe ser: personalizada, variada, equilibrada, bien distribuida y regular<sup>(11)</sup>.

Por **dieta equilibrada** se entiende aquella que contiene los principios inmediatos (azúcares, proteínas y grasas) en la cantidad y proporciones adecuadas, obtenidos a partir de los alimentos adecuados (verduras, carnes, pescados, leche, aceites, frutas, féculas y harinas). El hecho de ser equilibrada, la hace automáticamente variada<sup>(11,14)</sup>.

La distribución de los alimentos a lo largo del día, especialmente de los azúcares (hidratos de carbono), es crucial para una persona con diabetes, especialmente si se inyecta insulina. Debe tomarse en cuenta que la ingestión de los alimentos tiene que coincidir con los momentos en que la insulina que se inyecta tenga una acción más intensa. En general, debería distribuirse en al menos cinco tomas: desayuno, media mañana, almuerzo, merienda y cena, con el añadido, en ocasiones, de una última toma antes de acostarse<sup>(11,14)</sup>.

Finalmente, regularidad (nunca monotonía). Los horarios, composición de los alimentos y sus cantidades, deben de ser suficientemente estables, sin grandes variaciones de un día a otro. De lo contrario, la dosis y horario de los medicamentos o de la insulina, tendrían también que variar, haciendo muy difícil el control adecuado de los niveles de glucosa<sup>(11)</sup>.

Las nuevas recomendaciones en la dieta para diabetes tipo 1 y 2 es la limitación de colesterol a 300 mg diarios y sugieren una ingestión diaria de proteínas de 10-20% y del 8 al 9% de grasas saturadas de las calorías totales, con una porción similar de grasas poliinsaturadas y el resto de los requerimientos calóricos se obtienen de una porción individualizada de grasas monoinsaturadas y carbohidratos con 20 a 35 g de fibra dietética. Se deben de sustituir las carnes rojas por aves, ternera y pescado para conservar un contenido escaso en grasas saturadas<sup>(14)</sup>.

Las fibras insolubles como la celulosa y la hemicelulosa presentes en el salvado, tienden a acelerar el tránsito intestinal y tienen efectos benéficos en la función del colon. En contraste las fibras solubles como las gomas y las pectinas que hay en los frijoles, la avena y la cáscara de manzana, tienden a retardar la velocidad de absorción de los nutrimentos, de manera que la absorción de la

glucosa se realiza con mayor lentitud y la hiperglucemia puede disminuirse ligeramente<sup>(14)</sup>.

Por lo anterior, se recomiendan alimentos con un contenido relativamente abundante de fibra, como la avena, los cereales y los frijoles en calidad de componentes principales de la dieta para los diabéticos. La recomendación no incluye los componentes de fibras insolubles como el salvado<sup>(14)</sup>.

Dentro de los edulcorantes, se debe de recomendar a las personas con diabetes que no utilicen el más común de los edulcorantes: el **azúcar comercial** (sacarosa). Como alternativas, se ofrecen varios tipos de sustancias que tienen una propiedad edulcorante mayor que la sacarosa, por lo que pueden agregarse en cantidades mucho más pequeñas, consiguiendo igual intensidad de sabor<sup>(14)</sup>.

En general, los edulcorantes pueden ser de dos tipos: calóricos y acalóricos, según la cantidad de energía (calorías) que proporcionan<sup>(14)</sup>.

Los edulcorantes calóricos son fundamentalmente: fructosa y sorbitol, en tanto que los no calóricos están representados por la sacarina<sup>(14)</sup>.

El aspartame consta de dos aminoácidos (ácido aspártico y fenilalanina), que se combinan para producir un edulcorante nutrimental 180 veces más dulce que la sacarosa. Una limitante es que no puede utilizarse en la panadería o en la cocina debido a su termolabilidad<sup>(14)</sup>.

El edulcorante no nutricional, sacarina, continua en ciertos alimentos y bebidas a pesar de las advertencias de la Food and Drug Administration (FDA) acerca de su carcinogenicidad potencial a largo plazo para la vejiga<sup>(14)</sup>.

Recientemente (1998) han sido aprobados por la FDA dos edulcorantes no nutritivos que son seguros para uso general y en personas diabéticas: sucralosa (Splenda®) y acesulfame de potasio (Sunett®, DiabetiSweet®). Ambos son altamente estables y, en contraste con el aspartame, pueden utilizarse en el cocinado y horneado<sup>(14)</sup>.

Las infusiones, el agua y las gaseosas blancas, no contienen azúcar y son aconsejables como bebidas para personas con diabetes<sup>(14)</sup>.

La existencia actual de numerosas bebidas calificadas de "light", ha ampliado enormemente las posibilidades de las personas con diabetes en este aspecto. Todas ellas están exentas de azúcar comercial y suelen utilizar edulcorantes acalóricos, puesto que están diseñadas para personas con sobrepeso o que desean perder peso<sup>(14)</sup>.

En general las bebidas alcohólicas tienden a agravar la diabetes. Así que se debe limitar el consumo de éstas. Además el alcohol es una fuente de calorías concentrada y su consumo puede complicar el control de peso<sup>(14)</sup>.

El vino puede formar parte de la alimentación de una persona con diabetes, siempre en cantidades moderadas y bajo supervisión médica<sup>(14)</sup>.

Debe procurarse que toda la familia utilice el mismo modo de alimentación, de tal manera, que sus hábitos anteriores varíen solamente en lo imprescindible. De nada serviría una alimentación "ideal" que, por forzar demasiado las costumbres familiares, no fuera aceptada ni seguida<sup>(11)</sup>.



### Ejercicio físico:

En cuanto al ejercicio físico se puede decir que además de constituir un pilar fundamental en el tratamiento de los personas con diabetes, contribuye a bajar los niveles de glucosa sanguínea, por aumento de la utilización de la glucosa en el músculo, favorece el funcionamiento normal del páncreas segregando la insulina necesaria y por tanto regulando los niveles en sangre de la glucosa y a prevenir el desarrollo de diabetes durante la vida adulta<sup>(11,14,15)</sup>.

Estos efectos del ejercicio se producen tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2 y es utilizado como parte del tratamiento, para conseguir el descenso de la glucemia en determinados momentos del día. En esta forma, el ejercicio no sería sino un complemento del efecto de la alimentación y de la medicación sobre los niveles de glucosa<sup>(11)</sup>.

Sin embargo, convendría hacer alguna puntualización acerca de estos efectos generales. El descenso de los niveles de glucosa solamente se observa cuando la persona que realiza el ejercicio se encuentra en condiciones de control aceptable de su diabetes. Cuando, por el contrario, el ejercicio es realizado en situaciones de descompensación, con niveles muy elevados de glucosa, el efecto puede ser también contrario de lo esperado, una elevación aún mayor de los niveles de glucosa<sup>(11)</sup>.

Como en el caso de la dieta, el ejercicio debe recomendarse de forma individualizada, adaptándolo a las condiciones concretas de cada persona<sup>(11)</sup>.

En los pacientes con diabetes tipo 2, el ejercicio moderado y regular (30 min/día) es muy beneficioso, puesto que<sup>(14,15)</sup>.

- Disminuye la glucemia al aumentar la sensibilidad a la insulina.
- El entrenamiento físico disminuye las concentraciones basales y postprandiales de insulina.
- Favorece el normal funcionamiento del páncreas segregando la insulina necesaria y por tanto regulando los niveles de glucosa en sangre, teniendo así un mejor control metabólico.
- Mejora el perfil lipídico.
- Reduce la presión arterial.
- Contribuye a la reducción de peso.
- Mejora el estado cardiovascular (menor frecuencia cardiaca en reposo, aumento del volumen latido y disminución del trabajo cardiaco).
- Aumenta la fuerza y la flexibilidad.
- Proporciona una sensación de bienestar y calidad de vida.

Es muy importante practicar ejercicio físico con regularidad y bajo supervisión médica, en donde se plantee un programa tomando en cuenta la intensidad, nivel de glucemia del paciente y la dieta<sup>(14)</sup>.

Aunque también cabe mencionar que la actividad física tiene algunas desventajas como las siguientes<sup>(14,15)</sup>:

- Hipoglucemia inducida por el ejercicio. Cuando el paciente es tratado con insulina o con hipoglucemiantes orales, se presenta con un inicio tardío después de hacer ejercicio (6 – 15 horas después).

- Hiperglucemia tras el ejercicio muy vigoroso o agotador.
- Hiperglucemia y cetosis en pacientes con deficiencia de insulina.
- Precipitación o agudización de enfermedades cardiovasculares: cardiopatía isquémica, arritmia o muerte súbita.
- Agravamiento de algunas complicaciones crónicas de la diabetes como: retinopatía proliferativa, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina nefropatía, aumento de la proteinuria, neuropatía periférica, lesiones de tejidos blandos y articulaciones, neuropatía del sistema nervioso autónomo, disminución de la respuesta cardiovascular al ejercicio, disminución de la capacidad aerobia máxima, deterioro de la respuesta a la deshidratación e hipotensión postural.

Este efecto paradójico del ejercicio con respecto a la hiperglucemia es debido a que, en situaciones de descompensación, la falta de insulina es tan importante que no se permite el paso de glucosa a las células para ser quemadas. Por otra parte, el hígado igualmente falto de insulina, continúa soltando la glucosa que tiene almacenada hacia la sangre, contribuyendo a su elevación<sup>(11)</sup>.

En consecuencia, no se debe recomendar el ejercicio a personas con diabetes que no se encuentren, a juicio de su médico en una situación adecuada de control. Esto es especialmente cierto en personas con diabetes tratadas con insulina<sup>(11)</sup>.

Por último, es recomendable practicar ejercicios de relajación para eliminar el estrés, nerviosismo, ansiedad, entre otros factores que puedan alterar el funcionamiento del organismo<sup>(14)</sup>.

La dieta y el ejercicio deberían de ir acompañados de una educación diabetológica, puesto que la educación sobre la diabetes que recibe el paciente por parte del personal sanitario calificado, es esencial para conseguir los objetivos terapéuticos. Así, por ejemplo, el autoanálisis de la glucemia permite descubrir en qué momento del día existe peor control glucémico o bien identificar hipoglucemias inadvertidas y, por consiguiente, es fundamental para realizar las modificaciones terapéuticas oportunas. Además, el paciente que sabe modificarse la pauta de tratamiento en función de los autocontroles de glucemia y ha recibido consejos para afrontar diversas situaciones, tales como una hipoglucemia o una descompensación hiperglucémico-cetósica, requerirá menos ingresos hospitalarios y presentará una mejor calidad de vida<sup>(15)</sup>.

#### 4.2.7.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN DIABETES

La dieta y un programa de ejercicio regular serán los pilares fundamentales del tratamiento de la diabetes tipo 2, y para la diabetes tipo 1 fundamentalmente es la utilización de la insulina. Cuando no se logra un control metabólico aceptable, ya sea porque el paciente no se adapta al cambio de estilo de vida, o bien porque a pesar de cumplir la dieta y realizar ejercicio de forma regular, no se alcanzan los objetivos terapéuticos, debe iniciarse el tratamiento farmacológico<sup>(15)</sup>.

Los fármacos destinados a las personas diabéticas se conocen como hipoglucemiantes o antidiabéticos, estos son medicamentos dirigidos a mejorar los niveles de azúcar en sangre, ya sean en presentaciones orales (farmacoterapia oral) o inyectables (farmacoterapia inyectable)<sup>(14)</sup>.

#### 4.2.7.2.1. Tratamiento Farmacológico Inyectable

La insulina es la piedra angular de la terapéutica de la mayor parte de los enfermos con diabetes tipo 1, y de muchos con diabetes tipo 2<sup>(13)</sup>.

La insulina está indicada para los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 con insulinopenia, en quienes la hiperglucemia no responde a la terapéutica dietética sola o combinada con hipoglucemiantes orales, hipercalcemia y cetoacidosis severa/coma diabético, al igual que en personas con diabetes posprancreatectomía o diabetes gestacional<sup>(13,14)</sup>. El objetivo siempre es la normalización no sólo de la glucemia sino también de todos los aspectos del metabolismo; este último es difícil de alcanzar. El tratamiento óptimo exige un método coordinado con dieta, ejercicio y administración de insulina<sup>(13)</sup>.

Es posible lograr glucemia casi normal en sujetos que reciben múltiples dosis diarias de insulina, o el denominado tratamiento con bomba. El objetivo es lograr una glucemia en ayuno de 90 a 120 mg/dL y una cifra posprandial a las dos horas por debajo de 150 mg/dL. En personas menos disciplinadas o en aquéllas con reacciones defectuosas de hormonas contrarreguladoras, quizá sea necesario aceptar glucemia en ayuno más alta, por ejemplo 140 mg/dL, así como cifras más altas a las dos horas luego del consumo de alimentos, por ejemplo, de 200 a 250 mg/dL<sup>(13)</sup>.

La insulina es una proteína por tanto no se puede administrar por vía oral pues el organismo puede degradarla y digerirla antes de que ésta llegue a la sangre, así cuando se requiere, la insulina puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular, de cualquier modo, el tratamiento a largo plazo se fundamenta de modo predominante en la inyección de la hormona por vía subcutánea. La administración de insulina por vía subcutánea difiere de la secreción fisiológica de dicha hormona, al menos en dos aspectos principales: la cinética no imita el aumento y declinación rápidos normales de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de nutrimentos, y la insulina se difunde hacia la circulación periférica en lugar de liberarse hacia la circulación portal, de este modo, se elimina el efecto preferencial de la insulina secretada sobre los procesos metabólicos hepáticos. Sin embargo, cuando ese tipo de terapéutica se lleva a cabo con sumo cuidado, es obvio que se logran resultados satisfactorios considerables<sup>(13)</sup>.

La insulina se inyecta en forma subcutánea con una jeringa pequeña y aguja corta. La inyección de insulina no es dolorosa. Las agujas actuales para la inyección son tan finas y están tan bien biseladas, que penetran la piel con una molestia mínima<sup>(11)</sup>.

Una persona que necesita insulina debe aprender a inyectarse por sí misma. El empleo de sistemas para la inyección de insulina tipo pluma puede

facilitar el aprendizaje de la técnica y tiene además la ventaja de carecer de las connotaciones desagradables de la jeringa, algo especialmente importante para personas jóvenes<sup>(11)</sup>.

En la actualidad la insulina humana se produce mediante técnicas de ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante a través de procesos biosintéticos en cadenas de *Escherichia coli*. Con el desarrollo de preparaciones muy purificadas, se ha disminuido la incidencia de las complicaciones terapéuticas como la alergia, la resistencia inmunitaria y la lipoatrofia localizada en el sitio de acción por lo que se convierte en una elección para pacientes con alergia, resistencia, mujeres embarazadas con diabetes y en aquellos que utilizan esporádicamente insulina. Sin embargo, en el estado actual de la tecnología, persisten sin solucionarse el problema de la liberación óptima de la insulina<sup>(14)</sup>.

Las preparaciones de insulina están divididas en cuatro categorías, de acuerdo a la duración e intensidad de la acción después de la administración subcutánea<sup>(14)</sup>:

- De acción ultracorta, con inicio muy rápido y duración breve (no mayor de 3 a 4 hrs.).
- De acción corta con inicio rápido (efecto en 30 minutos y dura 5 a 7 hrs.).
- De acción intermedia (24 hrs.).
- De acción larga con inicio lento (36 hrs.).

La insulina de acción ultracorta (ultralenta) y de acción corta se encuentran en solución transparente con pH neutro y contienen pequeñas cantidades de zinc para mejorar su estabilidad y vida de anaquel. Todas las demás insulinas comerciales se han modificado para proporcionar una acción prolongada y se expenden como suspensiones turbias con pH neutro, ya sea con protamina en amortiguador de fosfato (insulina NPH) o con diversas concentraciones de zinc en amortiguador de acetato. Estas suspensiones de insulina sólo están diseñadas para administración por vía subcutánea, en tanto que las insulinas de acción corta y acción ultracorta pueden también administrarse por vía intravenosa<sup>(14)</sup>.

La administración de insulina debe de estar en constante supervisión médica. La dosis adecuada de insulina es aquella que es individualizada de acuerdo al tipo de diabetes y enfermedades concomitantes. Se puede recomendar el uso en niños y adultos de 0.5 a 1 U/kg/día, ajustando la dosis si los niveles de glucosa antes de comer y antes de dormir se encuentran entre 80 a 140 mg/dL (niños menores de 5 años de edad, 100 a 200 mg/dL)<sup>(14)</sup>.

Las principales reacciones adversas y contraindicaciones se pueden consultar en la Tabla 4<sup>(14)</sup>:

La insulina no puede dar lugar a complicaciones, es la diabetes mal controlada quién lo hace. Incluso las hipoglucemias, no son una complicación del tratamiento, sino una consecuencia del efecto beneficioso de la insulina, cuando se dan determinadas circunstancias desfavorables<sup>(11)</sup>.

**Tabla 4.** Contraindicaciones y efectos adversos de la insulina.

Fármaco	Contraindicaciones	Efectos adversos
Insulina	Durante episodios de hipoglucemia, en pacientes sensibles a algún componente de las preparaciones de insulina. Administrar con precaución en personas con falla renal y hepática, ya que se ha demostrado que los niveles de insulina en este tipo de pacientes se incrementan. La insulina humana no cruza la placenta por lo menos hasta el segundo trimestre. La seguridad y eficacia de la insulina en niños menores de 12 años no se ha demostrado.	La hipoglucemia es la reacción adversa más frecuente, de ahí se presentan otras reacciones como urticaria, prurito, edema, meteorismo, visión borrosa, lipoatrofia, lipohipertrofia y reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis, erupción cutánea).

Las principales interacciones farmacológicas de la insulina se muestran en la Tabla 5<sup>(14)</sup>.

**Tabla 5.** Interacciones farmacológicas de la insulina.

Fármaco causante	Fármaco afectado	Efecto
Acetazolamida, antivirales (VIH), asparaginasa, calcitonina, anticonceptivos orales, corticosteroides, ciclofosfamida, dextrotiroxina, diazóxido, diltiazem, diuréticos, dobutamina, epinefrina, estrógenos, ácido etacrínico, isoniazida, carbonato de litio, morfina, niacina, fenotiazidas, fenitoina, nicotina, diuréticos tiazídicos, fármacos para tiroides.	Insulina	↓ Estos fármacos disminuyen los efectos hipoglucémicos de la insulina.
Inhibidores de la ECA, alcohol, esteroides anabólicos, betabloqueadores, calcio, cloroquina, clofibrato, fenfluramina, guanetidina, litio, inhibidores de la MAO, mebendazol, pentamidina, fenilbutazona, piridoxina, salicilatos, sulfipirazona, sulfonamidas, tetraciclinas.	Insulina	↑ Estos fármacos aumentan los efectos hipoglucémicos de la insulina.
Insulina	Depresivos del Sistema Nervioso Central (SNC).	↑ La insulina aumenta la depresión del SNC.

↓ Disminución en la concentración del fármaco afectado.

↑ Aumento en la concentración del fármaco afectado.

## PAUTAS DE LA TERAPIA CON INSULINA

Desde un punto de vista global, la terapia con insulina puede dividirse en convencional e intensiva<sup>(15)</sup>.

La terapia con insulina convencional comprende el uso de una o dos inyecciones de insulina (en ocasiones más), autoanálisis de la glucosa esporádico y escasa modificación de la pauta de insulina por el paciente en función de la glucemia, o de variaciones en la dieta o en la actividad física<sup>(15)</sup>.

La terapia con insulina intensiva comprende un régimen dietético y ejercicio físico programado e individualizado, múltiples dosis de insulina (3 a 4 inyecciones por día), autocontrol de la glucosa frecuente (4 a 7 autoanálisis por día) y,

especialmente, la modificación de las dosis de insulina en relación con cambios glucémicos, dietéticos y en la actividad física. Este tratamiento intensivo requiere de una elevada motivación por parte del paciente, un buen nivel de educación diabetológica y la posibilidad de contacto frecuente con el equipo asistencial. Este tipo de tratamiento estaría indicado especialmente en los pacientes con diabetes tipo 1, sin complicaciones muy avanzadas y durante la gestación. El estricto control glucémico se asocia a una mayor frecuencia de hipoglucemias pero, a pesar de ello, y al mayor esfuerzo dedicado para el control metabólico, la calidad de vida parece ser igual o incluso superior en los pacientes con tratamiento intensivo que en los sujetos sometidos a tratamiento convencional<sup>(15)</sup>.

#### 4.2.7.2.2. Tratamiento Farmacológico Oral

Con este nombre o con el de antidiabéticos orales, se suele definir a todos los medicamentos dirigidos a mejorar los niveles de glucosa en sangre que se administran por boca, en forma de tabletas, grageas, cápsulas, etc.<sup>(11)</sup>.

En la actualidad, aproximadamente el 60% de las personas con diabetes tipo 2 utilizan alguno o algunos de estos productos<sup>(11)</sup>.

Para entrar al tema de los hipoglucemiantes orales conviene saber algo de historia sobre estos medicamentos, pues bien, en contraste con los estudios sistemáticos que condujeron al aislamiento de la insulina, las sulfonilureas se descubrieron de manera accidental. En 1942, Janbon y colaboradores notaron que algunas sulfonamidas causaban hipoglucemia en animales de experimentación. Estas observaciones pronto se extendieron, y la 1-butil-3-sulfonilurea (carbutamida) se convirtió en la primera sulfonilurea útil en clínica para terapéutica de diabetes. Más tarde, se abandonó el uso de este compuesto debido a acciones adversas sobre la médula ósea, pero condujo a la creación de la clase entera de sulfonilureas. A principios del decenio de 1950, se instituyeron estudios clínicos acerca de tolbutamida, el primer miembro de este grupo que se utilizó ampliamente, en sujetos con diabetes tipo 2. Desde esa época, unos 20 compuestos de esta clase han estado en uso en todo el mundo, y no sólo esta clase, también se han incorporado otras con efectos positivos para reducir la glucosa sanguínea<sup>(12,13)</sup>.

Los fármacos orales son medicamentos de utilidad sólo para tratar la diabetes tipo 2, recordando que el mejor hipoglucemiante que se conoce es la combinación dieta-ejercicio, de modo que **el lugar de los fármacos debe ser en un segundo nivel**. Sólo aquellos pacientes que no respondan adecuadamente a un régimen dietético y de actividad física deberán ser tratados con estos medicamentos<sup>(14)</sup>.

Los mecanismos mediante los cuales estos fármacos disminuyen los niveles de azúcar son diversos. Por la forma en que actúan pueden distinguirse cuatro tipos de hipoglucemiantes orales, entre los que actualmente existen<sup>(14)</sup>:

- Medicamentos que **umentan la secreción de insulina por el páncreas (sulfonilureas y meglitinidas)**.

- Medicamentos que **retrasan la absorción y digestión de los azúcares en el tubo digestivo (inhibidores de la alfa-glucosidasa).**
- Medicamentos que **mejoran la utilización del azúcar en los tejidos o disminuyen la liberación del azúcar por el hígado (biguanidas).**
- Medicamentos que **aumentan la sensibilidad a la insulina (tiazolidinedionas).**

Las **sulfonilureas** y las **meglitinidas** son realmente hipoglucemiantes, mientras que el resto son antihiperoglucemiantes, necesitando todos de la presencia de insulina para poder ejercer su acción. Para su correcto manejo es preciso tener presente sus características farmacocinéticas, interacciones con otros medicamentos, reacciones adversas y toxicidad<sup>(14)</sup>.

### **SULFONILUREAS**

A mediados de los años 50's se desarrollaron las primeras sulfonilureas (SU) para uso comercial (carbutamida y tolbutamida), y a mediados de los 60's ya existían cuatro SU en el mercado (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida), que actualmente se conocen como SU de primera generación. A finales de los años 70's se introdujeron las SU de segunda generación (glibenclamida, glipicida, gliquidona y gliclacida). En 1970 se publicaron los resultados del University Group Diabetes Program (UGDP), donde se concluía que la tolbutamida era ineficaz en el tratamiento de la diabetes y que aumentaba la mortalidad cardiovascular. Este estudio, tuvo una gran repercusión no sólo en E.U.A., sino también en diversos países europeos y como resultado se produjo una disminución considerable del empleo de las SU. sin embargo, dado que los resultados del UGDP fueron objeto de numerosas críticas metodológicas, y ante la evidencia de su efectividad clínica, en 1979 la Sociedad Americana de Diabetes decidió poner fin a las restricciones para el uso de las SU y desde 1984 existen en el mercado de E.U.A. Más recientemente se ha introducido una nueva SU de larga duración : la glimepirida<sup>(14-17)</sup>.

Ahora son los medicamentos orales más utilizados para el tratamiento de la diabetes<sup>(14)</sup>.

**Mecanismo de acción:** Las SU estimulan la segunda fase de secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, es decir, la liberación de la insulina preformada. Así pues, para que las SU puedan ejercer su acción, es necesaria la presencia de una masa crítica de células beta con capacidad insulinosecretora, es decir, se requiere un mínimo grado de funcionamiento del páncreas para que las SU puedan ser útiles. Por tanto, las SU no serán efectivas en pacientes pancreatectomizados o con diabetes tipo 1. Las SU ejercen su acción a través de unos receptores de alta afinidad situados en las células beta pancreáticas. La unión a estos receptores, inhibe la apertura de los canales de potasio ATP-sensibles y evita la salida de potasio de la célula, desencadenando la despolarización de la membrana celular. Como consecuencia se abren los canales de calcio, aumenta el contenido intracelular de calcio y su unión a la calmodulina

que, en definitiva, produciría la contracción de microfilamentos y la exocitosis de los gránulos de insulina. En el corazón y en todo el sistema cardiovascular, también existen receptores de SU y canales de potasio ATP-sensibles que ejercen un importante papel cardioprotector contra la isquemia y su cierre por la SU podría contribuir a la isquemia<sup>(13,15,16)</sup>. Sin embargo, aunque este posible efecto nocivo parece evidente en estudios experimentales donde se administran SU a dosis elevadas de forma aguda, no parece tener relevancia en la práctica clínica, tal como se ha demostrado en el estudio UKPDS<sup>(18)</sup>.

**Farmacología clínica:** Las SU difieren en su potencia, duración de acción, metabolismo, efectos secundarios y otras propiedades farmacológicas. En la Tabla 6 se resumen algunas de las principales características farmacológicas de las SU. Las de segunda generación son más potentes y presentan menor toxicidad que las de primera generación. Todas las SU se absorben rápidamente en el tracto digestivo, el pico plasmático se obtiene a las 2-4 horas de su ingesta y se unen principalmente a la albúmina, desde donde pueden ser desplazadas por otros fármacos. El metabolismo es fundamentalmente hepático y sus metabolitos se eliminan por la orina y en menor proporción, por la bilis. La gliquidona se elimina preferentemente por vía biliar, lo que permite utilizarla en caso de insuficiencia renal moderada (creatinina < 2 mg/dL)<sup>(13,15-17)</sup>.

**Tabla 6.** Características farmacológicas mas importantes de las principales sulfonilureas.

Sulfonilurea	Vida media (h)	Duración de la acción (h)	Eliminación renal (%)	Dosis diaria (mg)
Tolbutamida Rastinon® Tolinase® Orinase®	6-12	6-12	100	500-3000
Clorpropamida* Diabenese®	>24	24-60	80	125-500
Glibenclamida Daonil® Euglucón® Norboral® Glucal®	3-5	16-24	50	2.5-15
Glicacida Diamicrón®	6-12	12-24	70	40-240
Glipicida Minodiab® Glucotrol® Glucotrol XL®	1-5	12-24	70	2.5-15
Gliquidona Glurenor®	12-24	12-24	5	15-90
Glimepirida Amaryl® Raname®	10	16-24	50	1-8

\*No es aconsejada por el riesgo elevado de efectos secundarios.



**Indicaciones y selección del fármaco:** Las SU se consideran fármacos de primera elección para el tratamiento de la diabetes tipo 2 cuando no existe sobrepeso asociado, siempre que no se alcancen los objetivos terapéuticos mediante un programa individualizado de dieta y ejercicio<sup>(13-17)</sup>. Los pacientes candidatos a este tratamiento serían aquellos de unos 40 años de edad, con menos de 5 años de evolución de su diabetes, con peso normal e incluso con moderada obesidad y que van a seguir un control dietético<sup>(16)</sup>. No es probable que las SU sean útiles en pacientes con glucemia plasmática superior a 250 mg/dL, teniendo ya una dieta adecuada. Las SU de segunda generación son las más utilizadas y no existe ninguna que supere claramente a las demás, por lo que quizás es más importante emplear el preparado con el que el médico esté más familiarizado. La tolbutamida y la glimepirida se han recomendado en los ancianos por el menor riesgo de hipoglucemias graves. Se aconseja empezar el tratamiento con pequeñas dosis para evitar la hipoglucemia (generalmente medio comprimido) y aumentar a intervalos semanales hasta que se haya obtenido un buen control metabólico o se haya alcanzado la dosis máxima recomendada. Cuando se obtiene una respuesta adecuada, debería revisarse la posibilidad de reducir la dosis y en caso de precisar dosis bajas, es probable que se consiga también un buen control sólo con dieta. Si no se obtiene un buen control glucémico con la dosis máxima de la SU utilizada, puede intentarse un tratamiento combinado con metformina, o bien pasar a tratamiento insulínico<sup>(13-17)</sup>.

Para la selección y dosificación de las SU debe tenerse en cuenta la duración de su acción, su potencia, rango de la dosis que se ha de utilizar, su metabolismo, efectos colaterales y la posibilidad de interacciones farmacocinéticas pero, además, por parte del paciente, considerar su edad, estado nutricional y hábitos dietéticos, la existencia de otras enfermedades asociadas y, en particular, el tratamiento con otros fármacos. Muchas veces se cometen errores por mala selección del paciente y del fármaco; en este sentido, no parece lógico indicar una SU de larga duración a un diabético de edad, sobre todo si no se está nutriendo bien<sup>(16)</sup>.

Algunos autores aconsejan la administración de las SU media hora antes de la ingesta alimenticia. La glibenclamida y la glicacida pueden darse una o dos veces al día, válido también para la glipicida, que aunque es un fármaco de corta acción, su potencia la hace ser efectiva en una única dosis e incluso se ha comprobado que ésta puede ser igual de útil que tres dosis diarias. La glimepirida es una nueva SU que tiene un efecto farmacodinámico de comienzo rápido y/o disponibilidad completa, larga duración y una vida media de unas 10 horas. La edad no tiene influencia importante sobre la farmacocinética de esta sustancia que se puede administrar en una sola dosis antes de la comida (1-8 mg/día), aunque en algunos pacientes la dosis total se puede fraccionar en dos tomas (desayuno y cena)<sup>(16)</sup>.

**Contraindicaciones:** Las SU están contraindicadas en pacientes alérgicos a las sulfonamidas y por supuesto, en los diabéticos tipo 1 y en la diabetes pancreatopriva (por ejemplo, tras pancreatitis o pancreatectomía), ya que sólo son eficaces cuando existe cierta capacidad de secreción de insulina. Tampoco deben prescribirse durante el embarazo y la lactancia, debido a su capacidad de

atravesar la barrera placentaria y de secretarse por la leche materna. No es recomendable su uso en situaciones que supongan un estrés importante ya que, en estos casos, las SU no serán capaces de cubrir las necesidades de insulina requeridas. Así, en situaciones tales como el infarto agudo de miocardio (IAM), traumatismos graves o procesos infecciosos de cierta importancia, es preferible pasar a tratamiento insulínico y valorar el paso de nuevo a tratamiento con SU una vez superado el período de estrés. Tampoco deben utilizarse en el caso de una intervención quirúrgica mayor, pues, además de constituir una situación de estrés, existe la necesidad del ayuno y por tanto, deberá pasarse a tratamiento insulínico y perfusión intravenosa de glucosa<sup>(13-17)</sup>.

La presencia de hepatopatía es una contraindicación relativa. La mayoría de las SU son metabolizadas por el hígado en compuestos con escasa o nula actividad. Por tanto, cuando existe un deterioro de la función hepática, disminuye la inactivación de las SU, se prolonga su vida media y aumenta la acción hipoglucemiante. La hipoalbuminemia será un factor agravante ya que existirá mayor cantidad libre de SU. Si además el paciente consume alcohol, el riesgo de hipoglucemia será muy importante<sup>(13-17)</sup>.

La insuficiencia renal resulta en una disminución de la eliminación de las SU y sus metabolitos, prolonga su acción y aumenta el riesgo de hipoglucemias. Por consiguiente, no se recomienda su uso en los pacientes con esta enfermedad. La glicidona, de preponderante eliminación biliar, podría ser una alternativa en caso de insuficiencia renal moderada, siempre que se cumplan de forma estricta los objetivos terapéuticos; en caso contrario, debería pasarse de inmediato a tratamiento insulínico<sup>(13-17)</sup>.

Es importante señalar la posible interferencia de diversos fármacos con las SU, influyendo en su farmacodinamia o en su farmacocinética o incluso en ambas. Muchos pacientes, por su edad, tienen otros trastornos asociados y con frecuencia, reciben otros medicamentos, por lo que el riesgo de posibles interacciones es muy elevado<sup>(16)</sup>.

**Reacciones adversas:** Las SU son generalmente fármacos bien tolerados. La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente y guarda relación directa con la potencia y duración de la acción del fármaco administrado. Así, es más frecuente con la clorpropamida o glibenclamida que con la tolbutamida. La hipoglucemia por SU es menos frecuente que con la insulina, pero a menudo es más prolongada y puede requerir tratamiento con infusión de glucosa intravenosa durante varios días. Son factores de riesgo para la hipoglucemia por SU, la insuficiencia renal y hepática, la disminución de la ingesta de alimentos y el uso de fármacos que potencian su acción (por ejemplo: aspirina, inhibidores de la MAO, pirazolonas, fibratos). Todos estos factores se combinan en muchas ocasiones en los diabéticos de edad avanzada y además, en estos pacientes los síntomas típicos de la hipoglucemia pueden estar ausentes. Los otros efectos indeseables son muy poco frecuentes (<5%), generalmente bien tolerados y reversibles, los cuales están representados por<sup>(13-17)</sup>:

- Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómito, sensación de plenitud gástrica, diarrea, alteración de las pruebas de función hepática y colestasis.

- Reacciones dermatológicas: erupción cutánea, prurito, rash, eritema nodoso, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad.
- Alteraciones hematológicas\*: anemia hemolítica, agranulocitosis, trombocitopenia y aplasia de la médula ósea.
- Otros: alteraciones tiroideas, ansiedad, visión borrosa, confusión, frío, dificultad de concentración, mareos, dolor de cabeza, aumento de peso, nerviosismo, hiponatremia\*\* y efecto antabus (clorpropamida).

\* Ocurren de forma ocasional y cuando se presentan, lo hacen dentro de las 6 primeras semanas del inicio del tratamiento.

\*\* Sólo con la clorpropamida. La hiponatremia puede ser grave y ocurre por aumento de la sensibilidad del túbulo renal a la hormona antidiurética (ADH). Estos efectos secundarios hacen que actualmente sea poco recomendable el uso de la clorpropamida.

Cuando algunos pacientes no responden de entrada a las SU se le conoce como **fracaso o fallo primario**, esto debido al nivel de hipoglucemia. Por otro lado, muchos diabéticos, tras una respuesta inicial buena a las SU mantenida al menos durante un año, muestran una disminución gradual de su efectividad que está en relación con la duración de la enfermedad y puede tener una presentación manual tan variable como el 3-30% de los casos; se habla entonces de **fracaso o fallo secundario** de las SU, que se refiere a la incapacidad para mantener el control glucémico que previamente se había logrado, aunque en la realidad la mayoría de las veces es un fracaso del páncreas y no del fármaco y en otras ocasiones puede deberse a una selección inadecuada del paciente, o bien a falta de cumplimiento de la dieta, del ejercicio físico, a dosis inadecuada del fármaco elegido o a enfermedad intercurrente que induce un fracaso transitorio. También puede estar en relación con el empleo simultáneo de fármacos diabetogénicos, pero de todas maneras, no hay que olvidar la existencia de un deterioro progresivo de la función celular beta dentro de la historia de la diabetes tipo 2<sup>(14,16)</sup>.

En este grupo (SU) se encuentra la glibenclamida, uno de los fármacos en los que se ha enfocado el trabajo, por tanto, profundizaremos más ampliamente en la información de éste.

## GLIBENCLAMIDA

La **glibenclamida**, también llamada gliburida, es una SU de segunda generación que actúa como hipoglucemiante. Está indicada en el tratamiento de la diabetes tipo 2 cuando dieta y ejercicio no han sido suficientes para el control de esta enfermedad<sup>(19,20)</sup>.

**Mecanismo de acción:** Causa hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células pancreática beta, de las cuales se requiere un mínimo grado de funcionamiento para que el fármaco pueda ser útil<sup>(19,20)</sup>.

**Farmacocinética:** se absorbe completamente tras la administración oral, su unión a proteínas es de un 99% y el volumen de distribución es de 0.155 l/kg.

Se distribuye ampliamente en hígado, riñones, intestino delgado y grueso, bazo, estómago, páncreas, nódulos linfáticos y mesentéricos, corazón, pulmones, músculo esquelético, gónadas y cerebro. El tiempo de vida media es de 20 a 30 minutos. Se metaboliza en el hígado y se excreta por vía renal, leche materna y bilis<sup>(19,20)</sup>.

**Posología:** La dosis inicial puede incrementarse gradualmente si es necesario y siempre bajo supervisión médica, la dosis mínima es de 2.5 mg/día y la dosis máxima es de 15 mg/ día. En pacientes que no han recibido previamente insulina u otras sulfonilureas, la dosis inicial es de 2.5 mg/día. En pacientes con una sensibilidad mayor a los hipoglucemiantes orales, la dosis inicial es de 1.25 mg/día, las dosis subsecuentes deben ajustarse de acuerdo con la respuesta terapéutica del paciente. Los incrementos en las dosis no deben exceder los 2.5 mg al día, en intervalos semanales. Para el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 que ya han recibido previamente otros agentes hipoglucemiantes, la dosis inicial de glibenclamida es de 2.5 a 5 mg/día. La dosis inicial recomendada para pacientes geriátricos es de 1.25 mg a 2.5 mg al día, los incrementos en la dosis no deben exceder de 1.25 a 2.5 mg al día, cada 1 a 3 semanas. Los resultados esperados con el tratamiento de glibenclamida serían una reducción media de la glucemia basal de 60-70 mg/dL y una disminución de la hemoglobina glucosilada del 1-2%<sup>(19,20)</sup>.

**Contraindicaciones:** Este fármaco está contraindicado en diabetes tipo 1, hipersensibilidad a la glibenclamida, cetoacidosis con o sin coma diabético e insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática e hipoglucemia<sup>(19,20)</sup>.

**Precauciones:** El tratamiento diabético exige controles regulares. Mientras se establece la dosis óptima o cuando se cambia de tratamiento antidiabético o bien si la ingesta del medicamento no se ha realizado de una manera regular, la capacidad de atención y reacción del paciente puede estar disminuida hasta el punto de limitar la aptitud para conducir vehículos y manejar máquinas<sup>(19,20)</sup>.

Los síntomas de la hipoglucemia son cefalea, irritabilidad, intranquilidad, sudoración, insomnio, temblor y limitación de la capacidad de acción y de atención; estos síntomas pueden contrarrestarse mediante la administración de azúcar y con la administración de carbohidratos. Los edulcorantes sintéticos no son adecuados para compensar la hipoglucemia. La hipoglucemia que se acompaña con pérdida de la conciencia, puede corregirse rápidamente con la administración de glucagon (0.5-1 mg) por vía IV, SC o IM, o solución glucosada al 20% hasta la recuperación de la conciencia<sup>(19,20)</sup>.

Si no se consigue restablecer la glucemia, debe avisarse rápidamente al médico y en caso de persistir la tendencia a presentar hipoglucemias, es necesario un control médico más profundo o incluso la hospitalización<sup>(19,20)</sup>.

**Reacciones adversas:** Los efectos adversos más frecuentes que se presentan con el uso de la glibenclamida se encuentran en la Tabla 7<sup>(19,20)</sup>.

**Interacciones:** Las interacciones que se presentan entre la glibenclamida y otros fármacos, se encuentran enlistados en la Tabla 8<sup>(19,20)</sup>.

**Tabla 7.** Reacciones adversas debidas a la glibenclamida.

<b>Órganos y/o sistemas</b>	<b>Efectos adversos</b>
Sistema Nervioso Central	Cefalea, mareos.
Gastrointestinales	Náuseas, ardor epigástrico, distensión epigástrica, estreñimiento, diarrea, anorexia.
Hematológicos	Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, defectos en la coagulación
Endócrino	<b>Hipoglucemia</b> , incremento de la superficie corporal, hiponatremia, hiperuricemia, anormalidades en lípidos.
Hepático	Ictericia colestásica, anormalidades en la función hepática, exacerbación de la porfiria hepática, hepatitis, hepatomegalia.
Genitourinario	Urolitiasis y proteinuria.
Dermatológicos	Prurito, eritema, urticaria, erupciones maculopapulares o morbiliformes, fotosensibilidad, porfiria cutánea, dermatitis esfoliativa, penphigus vulgaris.
Oculares	Visión borrosa, sobretudo al comienza del tratamiento y suele ser pasajera.
Otras	Hipersensibilidad y posibilidad de reacciones de hipersensibilidad cruzada a las sulfonamidas y a sus derivados.

**Tabla 8.** Interacciones farmacológicas.

<b>Fármaco</b>	<b>Resultado de la interacción</b>
Ascarbosa	El uso concomitante con glibenclamida puede provocar efectos hipoglucemiantes aditivos.
Antiácidos	Incrementan la velocidad de absorción de la glibenclamida lo que puede originar hipoglucemia.
Acido acetilsalicílico	Incrementa la fracción libre de glibenclamida, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia.
Beta-bloqueadores no cardioselectivos	Durante los episodios de hipoglucemia inhiben glucogenólisis, enmascaran las manifestaciones periféricas de hipoglucemia (con excepción de diaforesis). Además, pueden disminuir la tolerancia a la secreción de insulina en el paciente con diabetes tipo 2
Cimetidina	Disminuye el metabolismo de la glibenclamida.
Trimetoprim/sulfametozasol	Desplaza a las SU de sus sitios de unión a proteínas lo que incrementa los efectos hipoglucemiantes.
Ciclosporina	La glibenclamida inhibe el metabolismo de la ciclosporina.
Fluconazol	Incrementa las concentraciones séricas de glibenclamida, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia.
Fluoroquinolonas	Provocan cambios en las concentraciones de glucosa sanguínea, lo que puede originar hipoglucemia o hiperglucemia.
Hidroclorotiazida	Disminuye la eficacia de la glibenclamida, disminuye la sensibilidad a la insulina e incrementa la pérdida de potasio.
Miglitol	Disminuye la biodisponibilidad de la glibenclamida.
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).	Los IMAO, incrementan la secreción de insulina, lo que puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.
Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	Inhiben el metabolismo de las sulfonilureas.
Ofloxacino	Aumenta el riesgo de presentar una hipoglucemia y/o hiperglucemia.
Sulfonamidas	Puede desarrollar hipoglucemia severa.
Rifampicina, rifabutina	Inducen el metabolismo de la glibenclamida lo que provoca una disminución en su eficacia.
Warfarina	La glibenclamida puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina, incrementando así el riesgo de hemorragias.
Alcohol etílico	Altera la gluconeogénesis, disminuye la absorción e incrementa el metabolismo hepático de la glibenclamida. Pueden presentarse reacciones tipo disulfiram.

**Presentaciones en México de la glibenclámda:** Una parte fundamental para que el paciente con diabetes tipo 2 pueda cumplir con su tratamiento, es el costo de su medicamento, puesto que si éste no está económicamente al alcance de sus posibilidades, será muy difícil que lo pueda comprar y por tanto, esto causará que abandone el tratamiento, teniendo como consecuencia un mal control metabólico de la enfermedad y con el subsecuente riesgo de presentar las complicaciones propias de la diabetes en corto o mediano plazo. Los siguientes medicamentos enlistados en la Tabla 9, son presentaciones que existen en México. Todas ellas tienen como principio activo a la Glibenclámda, con una concentración 5 mg y con una dosis mínima recomendada de 2.5 mg/día y una dosis máxima recomendada de 15 mg/día.

**Tabla 9.** Presentaciones farmacéuticas y costos por mes de tratamiento con glibenclámda en México.

Principio activo	Nombre comercial	Lab.	Concentración	Presentación	Dosis min-máx. mg/día	Costo* unitario. M.N.	Costo del tratamiento por 30 días. M.N. Dosis máx
Glibenclámda	DAONIL	AVENTIS	Tabletas de 5 mg	Caja con 50 tabs.	2.5-15	68.0	<b>122.40</b>
Glibenclámda	EUGLUCON	ROCHE	Tabletas de 5 mg	Caja con 50 tabs.		106.9	<b>192.42</b>
Glibenclámda	GLUCAL	CHEMIA	Tabletas de 5 mg	Caja con 50 tabs.		29.00	<b>52.2</b>
Glibenclámda	GLUCAL	CHEMIA	Tabletas de 5 mg	Caja con 30 tabs.		27.60	<b>82.80</b>

\*Precio oficial al público y sin descuento en farmacias de la Cd. de México D. F. (Noviembre de 2004).

## **BIGUANIDAS**

Los antecedentes históricos de las biguanidas se remontan a la Edad Media, cuando la leguminosa *Galega officinalis*, cuyo principio activo era la galegina o guanidina, se empleó para el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, no fue hasta 1918 cuando se redescubrió su utilidad como tratamiento hipoglucemiante. Se identificaron tres derivados de la guanidina: monoguanidinas (galegina), diguanidinas (sintalina) y biguanidas, formadas por la unión de dos moléculas de guanidina y la eliminación de un radical amino. La sintalina se introdujo en Alemania en 1926 pero tuvo que abandonarse por sus efectos tóxicos. Entre 1957 y 1960 se introdujeron en el mercado las biguanidas (fenformina, buformina y metformina) y alcanzaron una gran popularidad. Sin embargo, en 1976 estos fármacos fueron retirados en E.U.A. y en algunos países europeos (Alemania, países escandinavos) por su asociación a la acidosis láctica. No obstante, tan sólo se habían comunicado casos de acidosis láctica con el uso de la fenformina y, por tanto, en la mayoría de los países europeos y en Canadá continuaron prescribiéndose de forma regular la metformina y la buformina<sup>(13,15-17,24)</sup>

**Mecanismo de acción:** Las biguanidas, a diferencia de las SU, no estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. Por tanto, de forma estricta no pueden considerarse agentes hipoglucemiantes ya que sólo disminuyen la glucemia en los pacientes diabéticos. Su principal mecanismo de acción reside en reducir la producción hepática de glucosa al disminuir tanto la gluconeogénesis como la glucogenólisis. También aumentan la captación de glucosa por parte del músculo esquelético. Son agentes antihiperoglucémicos que no producen hipoglucemia. Además de reducir los niveles de glucemia, las biguanidas ejercen otros efectos que resultan especialmente beneficiosos para los pacientes diabéticos. Así, se ha demostrado que reducen las concentraciones de triglicéridos en un 20-25% y el cLDL en un 5-10%; mientras que los niveles de cHDL no varían o se elevan discretamente. Otros efectos comunicados son la mejoría de diversas variables hemorreológicas (disminución de la agregabilidad plaquetaria, aumento de la deformidad eritrocitaria, descenso de la viscosidad sanguínea) y un aumento en la actividad fibrinolítica<sup>(13,15-17)</sup>.

**Farmacología clínica:** Las biguanidas se absorben rápidamente en el intestino delgado y sólo la fenformina se une a las proteínas plasmáticas y sufre, en parte, metabolización hepática. La buformina y la metformina no se unen a las proteínas plasmáticas y se eliminan por vía renal sin sufrir ninguna modificación<sup>(15)</sup>.

**Indicaciones y selección del fármaco:** En la actualidad, la única biguanida recomendable para uso clínico es la metformina<sup>(13-17)</sup>.

**Reacciones adversas y contraindicaciones:** El efecto adverso más frecuente de las biguanidas son las alteraciones gastrointestinales, que ocurren hasta en un 30% de los casos. Estos efectos incluyen anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal y sabor metálico, pero sin duda el más frecuente es la diarrea. Los síntomas generalmente se manifiestan al iniciar el tratamiento y son transitorios. Se ha comunicado un trastorno en la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> en los pacientes tratados durante períodos prolongados; no obstante su repercusión clínica es escasa. La acidosis láctica es el efecto adverso más temido de las biguanidas ya que es letal en el 30-50% de los casos. Se considera prudente retirar su administración de forma transitoria, en caso de inyección de un contraste radiológico por el riesgo de insuficiencia renal aguda. Aunque no existen estudios que demuestren capacidad teratogénica ni que atraviese la placenta, no se recomienda su uso durante el embarazo ni en la lactancia. La edad no es un factor limitante siempre que se constate un aclaramiento de creatinina > 70 ml/min<sup>(15,16)</sup>.

En este grupo se encuentra la metformina uno de los fármacos en los que se ha enfocado el trabajo, por tanto, profundizaremos más ampliamente en la información de éste.

## METFORMINA

La **metformina** llegó a Estados Unidos hacia 1994. En ese tiempo, la tendencia de los médicos norteamericanos era la de tratar a sus pacientes con insulina e hipoglucemiantes orales del tipo de las SU. Las condiciones que marcaron la introducción de la metformina al mercado estadounidense, fueron la petición de los diabetólogos de registrarla como un medicamento útil debido a que en ese momento había 14 millones de diabéticos, y el hecho de que la diabetes era la primera causa de ceguera y la segunda de enfermedad cardiovascular. La raíz de tan maligna evolución se basaba en la existencia de pobres hábitos alimenticios, en la modernidad calorífica de los alimentos y en el ejercicio físico insuficiente, mostrando sobrepeso el 74% de los norteamericanos<sup>(21)</sup>.

Las SU tenían la desventaja de conducir a ganancia de peso. Por ello, Clarke y Duncan, de la Universidad de Edimburgo (1968 y 1977), demostraron las ventajas de la metformina sobre una SU, la clorpropamida, en obesos y no obesos. Esas ideas fueron corroboradas en 1985 en el estudio UKPDS<sup>(18)</sup>, y por Leif Hermann (1991) en otra investigación acerca de la superioridad de metformina sobre glibenclamida. Pero la metformina no estaba disponible en ese país, pese a que los diabéticos se encontraban bajo tratamiento con insulina sin ser dependientes de ella, y con SU a pesar de una pobre respuesta al tratamiento<sup>(21)</sup>.

El renovado interés en la metformina, tuvo que ver con los últimos descubrimientos respecto a su particular mecanismo de acción; su efecto sobre la resistencia a la insulina, lípidos, triglicéridos y complicaciones vasculares dieron a los médicos la esperanza de un tratamiento integral de la diabetes. De 1988 a 1992 se realizaron una gran cantidad de estudios por investigadores americanos y canadienses, principalmente por DeFronzo, en Texas y Reaven, en California<sup>(21)</sup>.

Al pedir a Europa datos sobre metformina, la Administración de Alimentos y Medicinas (FDA) de Washington D. C. se llenó de 412 volúmenes con 400 páginas cada uno, lo que hacía un total de 165,000 páginas, más de 2000 publicaciones y casi 9,000 pacientes tratados con metformina. Este medicamento estuvo al alcance de los pacientes en diciembre de 1993, a sólo 9 meses (tiempo record) de haberse solicitado información para su aprobación y uso en E.U.A.<sup>(21)</sup>.

Actualmente, la indicación principal de la metformina es la diabetes tipo 2 que se asocia con obesidad y/o hiperlipemia, una vez que han fracasado la dieta y el ejercicio, aunque se señala su uso preferente en diabéticos obesos con insulinoresistencia, también se ha mostrado eficaz en muchos pacientes con diabetes tipo 2 no obesos<sup>(21-25)</sup>.

**Mecanismo de acción:** Se ha demostrado que la metformina favorece la acción de la insulina en el tejido muscular a múltiples niveles: aumenta el número de receptores y la afinidad de la insulina por su receptor, facilita el transporte de glucosa a través de un aumento de la expresión o actividad del GLUT-4 y estimula el metabolismo no oxidativo de la glucosa, lo que se traduce en un aumento de los depósitos de glucógeno. Está claro que la metformina mejora la sensibilidad a la insulina y es un fármaco de primera elección cuando la resistencia a la insulina es el mecanismo predominante en la etiopatogenia de la diabetes(). En otras palabras, la metformina mejora la acción de la insulina y



contrarresta la insulinoresistencia, implicando una disminución de la producción de glucosa hepática, aumento de la utilización periférica de la glucosa mediada por insulina, disminución de la oxidación de los ácidos grasos<sup>(13,15,16)</sup> y reducción del transporte de glucosa en la mucosa intestinal (este punto no parece ser un factor colaborador importante en la acción global de la metformina), aunque algunos autores mencionan que este punto sólo se ha observado en animales<sup>(22)</sup>. Al inducir pérdida del tejido adiposo, el peso corporal puede permanecer estable o incluso disminuir (esto ocasionado por un efecto anoréxico inducido por el fármaco). Sobre el metabolismo lipídico, disminuye las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), triglicéridos y colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (cLDL) y se discute si puede aumentar el colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (cHDL), todo ello en pacientes con hiperlipemia. Algunos estudios clínicos han sugerido también su efecto aumentando la fibrinólisis y reduciendo PAI-1<sup>(13,15,16,24)</sup>.

Se ha discutido la utilización profiláctica de la metformina con objeto de evitar la progresión de intolerancia hidrocabonada a la diabetes tipo 2, la posibilidad de reducir la obesidad e intervenir sobre la insulinoresistencia avalarían esta hipótesis, que no ha sido probada de forma concluyente<sup>(16)</sup>.

La metformina no es eficaz en los pacientes con diabetes en los que no existe una cierta secreción residual de insulina<sup>(22-25)</sup>.

A diferencia de las SU, la metformina prácticamente no ocasiona hipoglucemias ya que no modifica sensiblemente las concentraciones de insulina. Esta propiedad de no aumentar los niveles de insulina es importante en el tratamiento de los pacientes obesos con diabetes tipo 2<sup>(22)</sup>.

**Farmacocinética:** La metformina se administra por vía oral. Su biodisponibilidad es del 50-60%. En el mercado existen dos presentaciones de metformina: de liberación retardada y normal. La absorción del fármaco es idéntica si se administra 2 mg en una sola dosis de liberación retardada, que si se administra la misma dosis en dos comprimidos normales. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción de los comprimidos convencionales, pese a ello, se recomienda que el fármaco se ingiera con las comidas. Por el contrario, los alimentos aumentan la extensión de la absorción de metformina en comprimidos de liberación retardada (a partir de medidas de la AUC) en un 50% aunque no se modifican el Tmax y la Cmax<sup>(22-24)</sup>.

La metformina se distribuye rápidamente en los tejidos y fluidos periféricos y más lentamente en los eritrocitos. Las mayores concentraciones del fármaco se encuentran en los riñones, hígado y glándulas salivales. El volumen de distribución es de aproximadamente 654±358 litros<sup>(22-24)</sup>.

La metformina no es metabolizada en el hígado ni se une a las proteínas plasmáticas o hepáticas y es eliminada por los riñones, en su mayor parte sin metabolizar, mediante un proceso tubular. Los fármacos catiónicos pueden, por tanto, alterar su secreción tubular. Un 10% de la dosis es excretada en las heces mientras que el 90% lo hace por vía renal en las 24 horas siguientes a la administración<sup>(22-24)</sup>.

El tiempo de vida media de eliminación es de 6.2 horas, y en la sangre es de 17.6 horas, lo que sugiere que los eritrocitos pueden ser un compartimiento de distribución<sup>(22-24)</sup>.

**Posología:** Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (500-850 mg) en una toma, coincidiendo con las comidas, el aumento de la dosis debe ser gradual a intervalos de 2 semanas hasta conseguir los objetivos o alcanzar una dosis máxima de 2550 mg/día (3 comprimidos/día) con ayuda de controles periódicos de la glucemia. De esta forma se reducen los efectos secundarios, en especial la diarrea y otros problemas digestivos, que son la principal causa de abandonos del tratamiento<sup>(15,16,22-24)</sup>. Aún así, un 5% de los pacientes no la toleran<sup>(25)</sup>. Además, permite identificar la dosis mínima requerida para el adecuado control de la glucemia en el paciente<sup>(15,16,22-24)</sup>.

La posología recomendada para<sup>(22-24)</sup>:

- Adultos:
  1. Tabletas de 500 mg. La dosis inicial es de 500 mg dos veces al día (una por la mañana y otra por la tarde). La dosis máxima es de 2500 mg/día, administrada 3 veces al día con los alimentos.
  2. Tabletas de 850 mg. La dosis inicial es de 850 mg una vez al día (administrada por la mañana, la dosis máxima es de 2550 mg/día, administrada 3 veces al día con los alimentos.
- Ancianos: la dosis inicial y de mantenimiento deben conservarse, debido a que estos pacientes presentan frecuentemente una disminución en la función renal, por lo que no deben ser tratados con dosis máxima de metformina.

Para el ajuste de dosis, puede utilizarse la glucemia en ayunas. Desde entonces debe controlarse con la hemoglobina glucosilada a intervalos de aproximadamente 3 meses<sup>(23)</sup>.

La verificación de la glucemia y hemoglobina glucosilada permitirá también detectar una falla primaria o secundaria a la dosis máxima recomendada<sup>(23)</sup>.

El control glucémico puede no manifestarse hasta pasadas 2-3 semanas del inicio del tratamiento e incluso después de algún tiempo, esta dosis puede ser reducida<sup>(16)</sup>.

Si tras alcanzar la dosis máxima no se consiguen los objetivos terapéuticos en 4 semanas, puede asociarse a una SU (aunque aquí el riesgo de una hipoglucemia puede aumentar debido a la acción de la SU) o a secretagogos de acción rápida (repaglinida y nateglinida)<sup>(15)</sup>.

Debido al carácter progresivo de la diabetes, con el paso del tiempo irá empeorando la capacidad de secreción de la célula beta y muchos pacientes requerirán insulina. En estos casos, y siempre que exista cierta capacidad de secreción de insulina, es preferible mantener la terapia combinada con fármacos orales y añadir insulina en una dosis nocturna administrada antes de dormir. Otra opción sería suspender el tratamiento con secretagogos y seguir el tratamiento con metformina e insulina<sup>(15)</sup>.

**Acidosis láctica:** La acidosis láctica es un raro pero serio efecto adverso en los pacientes tratados con metformina, es una complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento y es mortal en un 42-50% de los casos (Bailey 1996, Misbin 1998). La acidosis láctica puede ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes y siempre que haya una hipoperfusión tisular importante e hipoxemia<sup>(23-25)</sup>.

La acidosis láctica se caracteriza por los elevados niveles de lactato sanguíneo (mayor de 45 mg/dL ó 5mmol/L), disminución del pH sanguíneo (pH menor a 7.35), alteraciones de los electrolitos con claro incremento de los aniones y un claro incremento en la relación lactato/piruvato<sup>(23-25)</sup>. Cuando metformina es la causa de la acidosis láctica, los niveles plasmáticos del fármaco se encuentran generalmente por arriba de los 5 mcg/ml<sup>(23)</sup>.

La incidencia de acidosis láctica inducida por metformina no es conocida, pero la FDA la ha estimado en 5 casos por 100,000 personas tratadas en el curso de un año (Misbin 1998) cifra similar a la tasa de fallecimientos por hipoglucemia atribuidos a la glibenclamida. Estudios basados en la población la han estimado en 2-9 casos por 100,000 personas-año (Campbell 1985, Wilholm 1993, Stang 1999). Otros estudios señalan que la incidencia de acidosis láctica es de 3 casos por 100,000 habitantes/año<sup>(13,23,24)</sup>. Sin embargo, la mayoría de los casos reportados han ocurrido en pacientes con condiciones agudas severas tales como insuficiencia renal, enfermedad hepática o insuficiencia cardiopulmonar que pueden inducir hipoxia importante o reducción de la perfusión periférica<sup>(24,25)</sup>. Estas condiciones que también pueden ser restricciones, reducen significativamente el número de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con metformina<sup>(25)</sup>. En esta situación se encuentran los pacientes de edad avanzada, así que la condición para que puedan seguir un tratamiento con metformina, es que estén exentos de padecer insuficiencia renal, enfermedad hepática o insuficiencia cardiopulmonar.

El inicio de la acidosis láctica habitualmente es sutil, y acompañada sólo por síntomas no específicos como mareos, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia y dolor abdominal no específico. Puede tener asociada hipotermia, hipotensión y bradiarritmia resistente con acidosis más marcada<sup>(22,23)</sup>.

El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y edad del paciente, en ancianos, el tratamiento debe estar acompañado por una monitorización de la función renal. La función hepática deteriorada puede limitar significativamente la capacidad de aclarar el lactato, por lo que la metformina debe evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de alguna alteración hepática<sup>(22,23)</sup>.

**Contraindicaciones:** Metformina está contraindicada en caso de insuficiencia renal (creatinina > 1.4 mg/dL), insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria y/o cardiaca grave (infarto agudo al miocardio o insuficiencia cardiaca congestiva), acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis con o sin coma, hipersensibilidad a la metformina, alcoholismo y situaciones que supongan un estrés importante (traumatismos graves o procesos infecciosos de cierta importancia). También está contraindicada en embarazo y debe

suspenderse temporalmente en pacientes que se sometan a estudios radiológicos que involucren la administración intravenosa de medios de contraste ionizado (UIV, angiografía), ya que el uso de tales productos puede provocar una alteración aguda de la función renal y podría desarrollar acidosis láctica, restituyéndose después de reevaluar la función renal y que ésta sea normal. En pacientes con mal estado general o con desnutrición y en pacientes con diabetes mayores de 65 años. Se ha discutido si la edad avanzada sería una contraindicación formal para el empleo de metformina y diversos estudios clínicos sugieren que en estos casos, es más bien la ausencia de anomalías como las antes mencionadas (renales, hepáticas, etc.) que la edad, la que debe determinar su indicación, ya que no parece haber correlación entre edad avanzada y lactato sanguíneo, alcanzando la metformina en sangre, valores similares en pacientes de edad que en los jóvenes<sup>(15,16,22,23)</sup>.

**Precauciones:** Considérese como precauciones las siguientes condiciones<sup>(15,16,22,23)</sup>.

- La metformina deberá ser retirada, temporal o definitivamente, si aparece una sintomatología clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada, etc.
- La creatinina sérica debe ser medida antes de establecer el tratamiento con metformina y vigilada periódicamente (en general, 1 ó 2 veces al año).
- En caso de exploración radiológica, con administración intravenosa de contraste (UIV, angiografía), se debe suspender el tratamiento con metformina para reinstaurarlo pasados dos días del examen radiológico. En caso de intervención quirúrgica o de otras posibles causas de descompensación de la diabetes, debe considerarse el tratamiento con insulina.
- La metformina, utilizada sola, no provoca jamás hipoglucemia, es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de metformina con insulina o sulfamida hipoglucemiantes, debido a una posible potenciación de la acción.
- El paciente evitará en todo momento el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- Si pese a todas las precauciones se presentara un cuadro de acidosis láctica, éste debe ser tratado enérgicamente por ser una condición de evolución rápida y pronóstico grave. El paciente debe ser ingresado con la máxima urgencia en un centro asistencial para recibir el tratamiento adecuado, cuya base es la corrección de la acidosis mediante el empleo de infusión intravenosa de bicarbonato sódico, a dosis masivas si es preciso. La acidosis láctica es mortal en un 30-50% de los casos. Sin embargo, este efecto es muy raro, y para que se produzca es necesario que exista una sobredosificación del fármaco y/o la coexistencia de una disminución en su eliminación, o bien situaciones que supongan un aumento en la producción de ácido láctico.

**Reacciones adversas:** Los efectos adversos más frecuentes que se presentan con el uso de metformina se encuentran en la Tabla 10<sup>(15,16,22,23)</sup>.

**Tabla 10.** Reacciones adversas debidas a la metformina.

Órganos y/o sistemas	Efectos adversos
Gastrointestinales	Diarrea, náusea, vómito, flatulencia, anorexia, inflamación abdominal, dolor abdominal, constipación y sabor metálico. Estos síntomas son transitorios, aparecen al inicio del tratamiento, pero desaparecen al ajustarse la dosis.
Hematológicos	Disminución en las concentraciones séricas de vitamina B <sub>12</sub> y anemia megaloblástica.
Sistema Nervioso Central	Cefalea, agitación, vértigo y cansancio.
Dermatológico	Rash, urticaria y fotosensibilidad.
Endócrino/metabólico	<b>Acidosis láctica</b> (rara con metformina), hipoglucemia.

**Interacciones:** Las interacciones que se presentan entre la metformina y otros fármacos o incluso con alimentos se encuentran enlistados en la Tabla 11<sup>(15,16,22,23)</sup>.

**Tabla 11.** Interacciones farmacológicas y con alimentos.

Fármaco	Resultado de la interacción
Hipoglucemiantes orales.	El uso concomitante de estos fármacos, incrementa el efecto hipoglucemiante de ambos fármacos.
Diuréticos tiazídicos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores del canal de calcio y isoniazida.	Estos fármacos son hiperglucemiantes, por tanto, se necesita un incremento en los requerimientos de la metformina. Si el paciente recibe alguno de estos fármacos debe observarse cuidadosamente para mantener un control adecuado de la glucemia.
Nifedipino.	El nifedipino incrementa la absorción y excreción urinaria de la metformina. Este fármaco parece mejorar la absorción de metformina.
Antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> de la histamina como cimetidina y ranitidina.	Del uso concomitante de estos fármacos con metformina resulta un incremento en la disponibilidad de la metformina y una reducción en su aclaramiento renal al igual que un incremento en la concentración sérica, por tanto, el riesgo de presentar acidosis láctica aumenta.
Bloqueadores β-adrenérgicos.	Los bloqueadores β-adrenérgicos alteran el metabolismo de la glucosa.
Digoxina, Trimetoprim, morfina, amilorida, quinina, procainamida, quinidina, triamterene y vancomicina.	Estos fármacos son catiónicos, por lo que del uso concomitante de estos fármacos con metformina, resulta un incremento en la disponibilidad de la metformina y una reducción en su aclaramiento renal al igual que un incremento en la concentración sérica, por tanto, el riesgo de presentar acidosis láctica aumenta.
Inhibidores de la monoaminotransferasa.	El uso concomitante de estos fármacos, puede provocar hipoglucemia por una estimulación en la secreción de insulina.
Furosemida.	Este fármaco aumenta la concentración plasmática de metformina, pero no altera su excreción. La metformina disminuye la concentración máxima y el tiempo de vida media de la furosemida.
Alcohol etílico.	El alcohol potencia el efecto hiperlactacidémico de la metformina y puede provocar hipoglucemias.

**Presentaciones en México de la metformina:** Al igual que con la glibenclamida, una parte fundamental para que el paciente con diabetes tipo 2 pueda cumplir con su tratamiento, es el costo de su medicamento por todo lo que ya se ha mencionado. Los siguientes medicamentos enlistados en la Tabla 12, son presentaciones que existen en México. Todas ellas tienen como principio activo a la metformina, con una concentración de 500 mg y 850 mg, con una dosis mínima recomendada de 500 mg/día y una dosis máxima recomendada de 2550 mg/día.

**Tabla 12.** Presentaciones farmacéuticas y costos por mes de tratamiento con metformina en México.

Principio activo	Nombre comercial	Lab.	Concentración	Presentación	Dosis min-máx.	Costo* unitario. M.N.	COSTO DEL TRATAMIENTO POR 30 DÍAS. M.N. DOSIS MÁX
Metformina	DABEX	MERCK	Tabletas de 500 mg	Caja con 60 Tabs.	500-2550 mg	150.00	<b>375.00</b>
Metformina	DABEX	MERCK	Tabletas de 850 mg	Caja con 30 Tabs.		132.00	<b>396.00</b>
Metformina	DIMEFOR	ELI LILLY	Tabletas de 850 mg	Frasco con 30 Tabs.		131.00	<b>393.00</b>
Metformina	DIMEFOR	ELI LILLY	Tabletas de 850 mg	Frasco con 60 Tabs.		224.00	<b>336.00</b>
Metformina	GLUCOPHAGE	ROCHE	Tabletas de 500 mg	Caja con 60 Tabs.		146.30	<b>365.75</b>
Metformina fuerte	GLUCOPHAGE FORTE	ROCHE	Tabletas de 850 mg	Caja con 40 Tabs.		165.30	<b>371.93</b>

\*Precio oficial al público y sin descuento en farmacias de la Cd. de México D. F. (Nov. 2004).

**Estudios de Metformina:** Han sido publicados varios estudios utilizando metformina sola o en combinación con otros fármacos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) fue el primer gran estudio en evaluar resultados clínicos a largo plazo relacionados con la terapia de metformina en personas con diabetes tipo 2. El estudio incluyó pacientes con sobrepeso con un diagnóstico reciente de diabetes tipo 2, una edad media de 53 años sin antecedentes de enfermedad coronaria y sin contraindicaciones para el tratamiento. Los resultados indicaron que la monoterapia con metformina permitió una reducción en los criterios de valoración relacionados a la diabetes y también en la mortalidad relacionada a la diabetes y mortalidad total, comparado con las terapias de insulina, sulfonilureas o dieta sola (UKPDS-34 1998)<sup>(25)</sup>.

Recientemente, han sido publicados tres estudios con meta-análisis que evaluaron el efecto de la metformina sobre la regulación de la glucosa y peso corporal, comparado con placebo y sulfonilureas (Campbell 1995, Johansen 1999 y Guthrie 1997). El meta-análisis de Campbell indicó que metformina tuvo un efecto antihiper glucémico similar a las sulfonilureas, pero hubo una reducción de peso, mayor en el grupo que utilizó metformina. Resultados similares se obtuvieron en los meta-análisis realizados por Johansen y Guthrie, donde metformina y sulfonilurea bajaron significativamente la glucosa sanguínea y la hemoglobina glucosilada comparada con placebo, pero el peso corporal bajó significativamente más en el grupo que utilizó metformina. Estos estudios no

evaluaron mortalidad, los criterios de valoración relacionados a la diabetes o efectos adversos del tratamiento<sup>(25)</sup>.

Con respecto a la acidosis láctica (que es el efecto adverso más temido de la metformina), en este mismo año, la biblioteca y base de datos de Cochrane, publicó un estudio donde se evaluaba la incidencia de acidosis láctica fatal y no fatal con el uso de metformina comparado con placebo y otros tratamientos hipoglucemiantes en pacientes con diabetes tipo 2; además se buscaba evaluar los niveles de lactato sanguíneo en los pacientes que se trataban con metformina comparado con otras terapias y con placebo. Los resultados concluyeron que no había evidencia de que metformina estuviera asociada con un incremento en el riesgo de acidosis láctica, o con un incremento en los niveles de lactato comparado con otros tratamientos hipoglucemicos, si se prescribía bajo las condiciones de estudio y tomando en cuenta las contraindicaciones para su uso<sup>(25)</sup>.

Los hipoglucemiantes más utilizados son: las sulfonilureas y las biguanidas, en los cuales nos vamos a enfocar en este trabajo, pero se hará una descripción general del resto de los hipoglucemiantes que también se utilizan para reducir la glucosa sanguínea.

### **MEGLITINIDAS**

Las meglitinidas son un nuevo tipo de medicamentos contra la diabetes, las cuales están representadas por la **repaglinida** y **nateglinida**, secretagogos que se caracterizan por tener una acción selectiva sobre la primera fase de la insulinosécración. Desde el punto de vista clínico, esto representa una acción más corta pero más intensa que la de las sulfonilureas (SU), lo que se traduce en una menor elevación de la glucosa posprandial y en una menor acción hipoglucemiante tardía; es decir, se evita el estímulo de la célula beta durante los períodos de ayuno. Esto es especialmente importante para evitar las hipoglucemias nocturnas. Estos secretagogos de acción rápida. Al igual que las SU, estarán indicados en la diabetes tipo 2 cuando no se cumplan los objetivos terapéuticos tras la dieta y ejercicio<sup>(15)</sup>.

La **repaglinida** (Novonorm<sup>®</sup>, Prandin<sup>®</sup>), es un derivado del ácido carbamoilmetilbenzoico cuyo mecanismo de acción es muy parecido al de las SU, pero difiere en el punto específico de unión al receptor de las SU. Su acción liberadora de insulina comienza dentro de los primeros 30 minutos de su administración y su efecto desaparece en aproximadamente 4 horas. Por tanto, debe tomarse unos 15 a 30 minutos antes de la ingesta alimenticia y es fundamental coordinar su administración con el horario de las comidas. Este ajuste reduce la posibilidad de hipoglucemia cuando las comidas no se ingieren o se retrasan, un hecho que contrasta con el tratamiento convencional con SU. La dosis es de 0.5–4 mg antes de cada comida y puede ajustarse según el tipo de ingesta efectuada. En general, es un fármaco bien tolerado y su eficacia clínica en monoterapia es similar al de las SU, también se ha demostrado que es muy eficaz en combinación con la metformina. Se metaboliza por el hígado y el 90% se



excreta por la bilis en forma de metabolitos inactivos. Está contraindicada en pacientes con cetoacidosis, con o sin coma (tratado con insulina), diabetes tipo 1, hipersensibilidad al fármaco o a sus ingredientes activos. Entre los efectos adversos se encuentran la hipoglucemia y eventos cardiovasculares (hipertensión, arritmias y palpitaciones). No se ha descrito toxicidad hepática, pero puede elevar las transaminasas de forma transitoria. Por tanto, la dosis debería reducirse en los pacientes con enfermedad hepática clínicamente significativa. No está contraindicada en caso de insuficiencia renal leve o moderada, pero en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 20-40 ml/min) se recomienda reducir la posología<sup>(14,15)</sup>.

La **nateglinida** (Starlix®), es un derivado de la D-fenilalanina que produce una estimulación directa de la célula beta. Su acción se fundamenta en que, aunque en la primera fase de la insulinos secreción se pierde la respuesta a la glucosa, se mantiene la respuesta a ciertos aminoácidos como la fenilalanina. Posee una farmacocinética muy similar a la repaglinida, pero con un inicio de acción y desaparición aún más rápidos, lo que hace que el pico de secreción de insulina sea más temprano e intenso, pero desaparece antes. Por consiguiente, el tiempo de espera preprandial es menor, al igual que las posibles crisis hipoglucémicas tardías. Aunque la experiencia es limitada, se ha demostrado que es eficaz a dosis entre 60-180 mg, antes de cada comida, y se obtiene una mejor eficacia dosis-respuesta con 120 mg<sup>(15)</sup>.

### **TIAZOLIDINEDIONAS**

Las tiazolidinedionas (TZD) son un grupo de fármacos de reciente aparición que fundamentan su acción en aumentar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo hepático de la glucosa, entre otros, por lo que la insulina puede movilizar la glucosa de la sangre a las células. En 1982 se descubrió el primer fármaco de este grupo, la ciglitazona, pero no se introdujo en el mercado por su elevada toxicidad. A partir de mediados de los años noventa se desarrollaron derivados con un mejor perfil de seguridad: la troglitazona, la pioglitazona y la rosiglitazona. Sin embargo, la troglitazona se ha retirado por su hepatotoxicidad, pero los dos últimos continúan actualmente en el mercado<sup>(14,15,17)</sup>.

El mecanismo de acción de ambos fármacos se fundamenta en su unión a receptores nucleares específicos denominados PPAR- $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptors gamma*), cuyo estímulo regula la transcripción de genes específicos que conducirán a un aumento del número y la afinidad de los receptores insulínicos y especialmente de los transportadores de glucosa GLUT-4. De este modo se incrementa la captación periférica de glucosa mediada por la insulina tanto en el músculo como en el tejido adiposo. La estimulación de los PPAR- $\gamma$  también produce una transformación de preadipocitos en adipocitos con menor capacidad de respuesta a la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). De ello se deriva una menor lipólisis y una disminución de los ácidos grasos libres circulantes, con la consiguiente mejoría a la resistencia insulínica<sup>(15)</sup>.



Al actuar como agentes sensibilizadores a la insulina o, lo que es lo mismo, como reductores de la resistencia insulínica, su efectividad clínica está en clara relación con la presencia de una reserva insulínica conservada. No reducen los niveles de glucosa en los sujetos sanos o en los diabéticos con clara insulinopenia a menos que se administren en asociación con insulina. Por tanto, al igual que la metformina, su indicación fundamental será en los pacientes con diabetes tipo 2 en los que predomina la resistencia insulínica<sup>(15)</sup>.

Además de reducir de forma significativa la glucemia basal, la glucemia posprandial, la insulinemia y la HbA<sub>1c</sub>, modifican el perfil lipídico. Así, reducen el valor medio de los ácidos grasos libres y los triglicéridos en un 15-20% y producen un ligero ascenso (5-15%) tanto del cLDL como del cHDL. También se sabe que las TZD pueden ejercer acciones potencialmente beneficiosas sobre el desarrollo o progresión de la arteriosclerosis<sup>(15)</sup>.

La utilización de las TZD no es extensa y hasta que se tenga más experiencia con el uso de las mismas parece mejor evitar su administración ante un paciente con anemia y/o cardiopatía establecida al igual que con enfermedad hepática. De momento, los estudios efectuados en humanos no han incluido a mujeres gestantes o en período de lactancia, ni a pacientes menores de 18 años, por tanto, aún no deben utilizarse en estos casos. En cambio, ya que su metabolismo es hepático, pueden indicarse en caso de insuficiencia renal leve o moderada. La hipoglucemia es muy poco frecuente. Por último, debido a la mejoría en la utilización de la glucosa en el tejido adiposo, son fármacos lipogénicos y, en consecuencia, el aumento de peso es otro efecto indeseable que debe considerarse<sup>(15)</sup>.

La **pioglitazona** (Actos<sup>®</sup>), se utiliza en la terapia de diabetes tipo 2, puede combinarse con sulfonilureas, metformina o insulina cuando la dieta y el ejercicio no dan resultado en el control glicérico. La dosis recomendada es de 15-30 mg/día. Los alimentos no alteran la absorción del fármaco, su concentración máxima en plasma se alcanza en dos horas y se excreta principalmente por la orina (15-30%). Dentro de los efectos adversos más comunes presentados en los pacientes, se encuentran el dolor de cabeza, edema, mialgia, rinitis, sinusitis, faringitis, anemia, alteraciones bucales, infecciones en el tracto respiratorio, disminución de triglicéridos, incremento de lipoproteínas de alta densidad, aumento de peso, entre otros. Este fármaco no debe administrarse durante el embarazo ni en niños menores de 18 años. Está contraindicada en hipersensibilidad o alergia a las TZD, diabetes tipo 1, en pacientes con evidencia clínica de enfermedades hepáticas, edema o falla cardíaca<sup>(14,15,17)</sup>.

La **rosiglitazona** (Avandia<sup>®</sup>), es un fármaco que se utiliza en la diabetes tipo 2 en combinación con dieta y ejercicio para un mejor control glucémico, también se puede utilizar en combinación con metformina (cuando la persona no responde a la dosis máxima de metformina, se agrega rosiglitazona), secretagogos o insulina, de hecho, la eficacia de las TZD es superior cuando se usan en combinación con SU o metformina que cuando se emplean en monoterapia. La dosis recomendada de rosiglitazona es de 4-8 mg/día (mucho

menor que la pioglitazona, ya que presenta mayor afinidad por los receptores PPAR- $\gamma$ ), puede administrarse con o sin alimentos, su concentración máxima en plasma se alcanza en 3.5 horas, la vida media plasmática es de 3.7 horas y se metaboliza en el hígado, se excreta principalmente a través de la orina (64%) y en heces (23%). Hay que tener en cuenta que, dado que su mecanismo de acción es a través de la activación de la transcripción génica, sus efectos metabólicos no se alcanzan en su plenitud hasta transcurridas 3-6 semanas después de iniciar el tratamiento. Su farmacocinética prácticamente no se altera con la insuficiencia renal ni con la edad. Puede administrarse en una o dos tomas diarias sin tener importancia si se administra antes o después de las comidas. Sus efectos adversos son: dolor de cabeza, fatiga, edema, sinusitis, diarrea, anemia, dolor abdominal, entre otros. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad o alergia a las TZD, con enfermedad hepática, diabetes tipo 1, en cetoacidosis diabética o en mujeres lactantes, en niños y ajustar la dosis a pacientes geriátricos. Usar con precaución en pacientes con edema o fallas cardiacas<sup>(14,15,17)</sup>.

### **INHIBIDORES DE LAS ALFAGLUCOSIDASAS**

Esta familia de fármacos inhibe competitivamente las enzimas alfa-glucosidasas del intestino (maltasas, sacarasas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructuosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos posprandiales. Se pueden utilizar solos o en combinación con insulina o SU<sup>(14,15,17)</sup>.

Existen actualmente dos inhibidores de las alfa-glucosidasas<sup>(14,15)</sup>:

La **acarbosa** (Glucobay<sup>®</sup>, Glumida<sup>®</sup> y Precose<sup>®</sup>) cuya acción principal consiste en disminuir la hiperglucemia posprandial, es la principal representante de este grupo de hipoglucemiantes. Su efectividad a la hora de reducir la HbA<sub>1c</sub> es menor que la que se consigue con los anteriores fármacos comentados, y estaría especialmente indicada junto con el miglitol en aquellos pacientes con glucemias basales aceptables pero con hiperglucemia posprandial. Para minimizar los efectos secundarios se recomienda iniciar el tratamiento con 25-50 mg (medio o un comprimido), que se ingerirán sin masticar antes de las comidas. La dosis puede aumentarse semanalmente hasta alcanzar los 300 mg/día, que es la dosis habitual, y su efecto máximo se observa a los 3 meses. Sus efectos secundarios más importantes y que ocasionan mayor número de abandonos son la flatulencia (30% de los casos) debido a que los carbohidratos sin digerir llegan al intestino grueso y la flora bacteriana de éste, produce gases; y una diarrea problemática (3% de los casos), este malestar gastrointestinal tiende a desestimular el consumo excesivo de carbohidratos y promueve un mejor cumplimiento por parte de los pacientes con sus prescripciones dietéticas. Mientras más lentamente se eleve la dosis, menores son las molestias intestinales<sup>(15)</sup>.

El **miglitol** (Diastabol<sup>®</sup>, Plumarol<sup>®</sup> y Glyset<sup>®</sup>), está disponible desde hace poco tiempo, por lo que, la experiencia con su uso en la clínica es limitada. Difiere estructuralmente de la acarbosa, por ser un análogo monosacárido, y es seis veces más potente en la inhibición de la sacarosa. La dosis inicial recomendada es de 25 mg una vez al día, con aumento gradual hasta una dosis máxima de 100 mg tres veces al día<sup>(14,17)</sup>.

Mientras la acarbosa se absorbe mal y actúa de manera local en el intestino delgado, el miglitol se absorbe completamente en el yeyuno circulando en la sangre y concentrándose luego en los enterocitos, donde actúa inhibiendo a las alfa-glucosidasas. Este fármaco no parece interferir directamente con la absorción de la glucosa por medio del transportador de glucosa dependiente de sodio y sus efectos adversos gastrointestinales son similares a la acarbosa<sup>(14)</sup>.

### 4.3. FARMACOECONOMÍA

La **Farmacoeconomía** se define como "la descripción y análisis de los costos de la terapia farmacológica tanto para los sistemas de atención a la salud como para la sociedad". La investigación farmacoeconómica identifica, mide y compara los costos (por ejemplo, recursos consumidos) y consecuencias (clínica, económica y humanística) de los productos farmacéuticos y servicios. Dentro de esta área son incluidos los métodos de investigación relacionados a análisis de costo mínimo, costo-eficacia, costo-beneficio, costo de la enfermedad, costo-utilidad y análisis de toma de decisiones, también como calidad de vida y otras evaluaciones humanísticas. En esencia el análisis farmacoeconómico utiliza herramientas para analizar el impacto (deseable y no deseable) de terapias farmacológicas alternativas y otras intervenciones médicas<sup>(26)</sup>.

La farmacoeconomía puede ayudar a resolver las siguientes preguntas: ¿Qué fármacos pueden ser incluidos en el cuadro básico de un hospital? ¿Cuál es el mejor medicamento para un paciente en particular? ¿Cuál es el mejor fármaco a desarrollar para un fabricante farmacéutico? ¿Cuál es el mejor fármaco con sistema de liberación para un hospital? ¿Cómo comparar dos servicios farmacéuticos clínicos? ¿Qué fármacos podrían ser incluidos en un formulario hospitalario o en un cuadro básico de medicamentos? ¿Cuál es el costo por calidad año de vida extendido por un fármaco? ¿Cuál es la mejor decisión que mejorará la calidad de vida de un paciente con una terapia farmacológica en particular? ¿Cuál es el mejor fármaco para una enfermedad en particular? ¿Cuáles son los resultados del paciente con varias modalidades de tratamiento?<sup>(26)</sup>.

El análisis farmacoeconómico utiliza importantes herramientas para analizar los resultados o impacto de terapias farmacológicas e intervenciones relacionadas a la atención de la salud<sup>(26)</sup>.

Los fármacos se consideran como parte fundamental del costo directo de los servicios de salud. Es por esta razón que los estudios farmacoeconómicos se deben efectuar en los diferentes estados del proceso de la decisión terapéutica, y

de esta manera ayudarán a identificar los medicamentos que tienen una ventaja competitiva. Este último aspecto se define en el área de la salud como un fármaco cuya relación costo-efectividad es adecuada y a su vez puede interpretarse de varias maneras. Un fármaco tal vez sea menos costoso que el alternativo, pero la consecuencia en la mejoría de la salud justifica los gastos adicionales; también podría considerarse que aquel medicamento es menos efectivo y menos costoso que el innovador, pero que puede ser una alternativa viable para un grupo específico de pacientes<sup>(27)</sup>.

Existen varios aspectos que son de gran importancia en la investigación farmacoeconómica. Sin embargo, el principal reto al que nos enfrentamos no es sólo identificar las herramientas de la investigación farmacoeconómica, sino aprender cuándo y cómo usarlas, al igual que demostrar que un fármaco o una intervención médica tiene un valor que justifica el dinero que se gasta en ella, buscando por tanto, el equilibrio entre los resultados y los costos<sup>(27)</sup>.

Por definición, la evaluación farmacoeconómica incluye algún estudio diseñado para evaluar el costo (por ejemplo, recurso consumido) y consecuencias (clínica y humanística) de terapias alternativas, esto incluye metodologías como análisis de costo mínimo, costo-beneficio, costo-utilidad y costo-efectividad<sup>(26)</sup>.

#### 4.3.1. ANÁLISIS DE COSTO MÍNIMO

En este tipo de estudios no hay diferencia en los resultados o consecuencias, es decir los fármacos o intervenciones son absolutamente idénticos y sólo cambia el numerador, o sea, los costos<sup>(26,27)</sup>. Es cuando al comparar dos o más alternativas terapéuticas se obtienen los mismos resultados de eficacia y/o efectividad, la única diferencia en la evaluación farmacoeconómica es el costo originado por cada una de ellas, por lo que la comparación entre ambas se reduce a un simple análisis de costos<sup>(28,29)</sup>. Los costos deben incluir todos los costos que generan los tratamientos, no sólo el costo directo de adquisición de cada alternativa.

#### 4.3.2. COSTO-BENEFICIO

Es una herramienta básica que se puede utilizar para mejorar el proceso de toma de decisiones en la distribución de fondos para programas de atención a la salud<sup>(26)</sup>. Es éste el tipo de evaluación económica idealmente perfecta pues en ella tanto los costos como los resultados se expresan en unidades monetarias, por lo que el cociente final obtenido, o sea la relación costo/beneficio vendrá expresado igualmente en unidades monetarias. Ello presenta la gran ventaja de poder comparar dos situaciones cualesquiera entre sí, dado que lo que se compara finalmente son masas monetarias, por lo que las alternativas pueden no tener nada que ver entre ellas y, sin embargo su comparación es factible<sup>(28)</sup>. Por tanto, este tipo de análisis hace posible determinar si una intervención individual ofrece

un incremento neto del bienestar general y como se compara este incremento con otras intervenciones alternativas<sup>(30)</sup>.

#### 4.3.3. COSTO-EFECTIVIDAD

Es una técnica diseñada para auxiliar una toma de decisión identificando una elección preferida entre posibles alternativas. Generalmente el análisis costo-efectividad es definido como una serie de procedimientos analíticos y matemáticos que ayudan en la selección de un curso de acción de varias propuestas alternativas con diferentes perfiles de seguridad y eficacia<sup>(26,29)</sup>. El costo es medido en unidades monetarias (generalmente dólares) y los resultados son medidos en términos de obtener un resultado terapéutico específico<sup>(29)</sup>. Estos resultados son expresados frecuentemente en unidades físicas, unidades naturales o unidades no monetarias como vidas salvadas, casos curados, expectativa de vida, mm de Hg disminuidos en la presión sanguínea, infartos o derrames cerebrales prevenidos, minutos de dolor evitados, etc<sup>(29)</sup>. Esta técnica permite evaluar la eficiencia relativa en intervenciones que dan lugar a mayores beneficios a un costo menor<sup>(16)</sup>.

#### 4.3.4. COSTO-UTILIDAD

El análisis costo-utilidad es otro método para comparar alternativas de tratamiento, es una herramienta económica en la cual la consecuente intervención es medida en términos de cantidad y calidad de vida. Es comparado con el análisis costo-efectividad pero con una dimensión adicional de un particular punto de vista, la del paciente. Frecuentemente, los resultados de un análisis costo-utilidad son expresados en la intervención por años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC) o cambios en la calidad de vida medida por el costo de una intervención dada. Aunque el análisis costo-utilidad ha sido utilizado con éxito para ayudar en la toma de decisiones relacionadas a programas de atención a la salud (por ejemplo, cirugía vs. quimioterapia), todavía son necesarios los instrumentos que sean suficientemente confiables y sensibles para detectar cambios con diferentes tratamientos farmacológicos (un agente antihipertensivo contra otro agente antihipertensivo)<sup>(26)</sup>. Este análisis es un método principalmente apropiado cuando se comparan programas y tratamientos alternativos que son extendidos a la vida con serios efectos secundarios (por ejemplo, quimioterapia de cáncer), los cuales reducen más la morbilidad que la mortalidad, y cuando la calidad de vida es el resultado en salud más importante a examinar<sup>(30)</sup>.

Como se ha visto la calidad de vida es el punto clave a tratar en este tipo de análisis, ahora se revisará más profundamente este tema:

#### 4.3.4.1. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el concepto de salud como un estado completo de bienestar físico, mental y social, y no solamente como la ausencia de la enfermedad. Esto es así ya que la eliminación o neutralización de la enfermedad no tiene que ser de forma unívoca un estado perfecto. Pensemos en una patología tan común como la diabetes mellitus tipo 1, la cual es subsidiaria de la administración parenteral de insulina de forma permanente, efectivamente, con este tratamiento la patología es corregida y los valores de glucosa sanguínea revierten a la normalidad; pero el paciente diabético no alcanza un estado perfecto, a pesar del tratamiento, puesto que existen limitaciones importantes en su forma de vida, lo que implica que su percepción de bienestar, a todos los niveles es inferior a lo que percibía antes de manifestarse la enfermedad. Mucho se está investigando para alcanzar una forma de insulina en donde fuera posible una administración oral, dado que de esta forma el bienestar percibido por el paciente diabético alcanzaría un mayor grado<sup>(31)</sup>.

Nos encontramos entonces ante una nueva forma de evaluar el estado del paciente. La eficacia y la efectividad de un tratamiento cualquiera tiene en cuenta exclusivamente la acción del fármaco utilizado sobre el organismo de la persona y analiza de forma unilateral el resultado de aquel sobre la patología indicada. Pero no tiene en cuenta en absoluto el resultado sobre el estado general de la persona. Por lo que se comprueba que no existe una relación total entre efectividad y percepción de salud por el paciente<sup>(31)</sup>.

Surge entonces un concepto mixto de bienestar o calidad de vida que se une íntimamente con el de salud, englobando los conceptos de ambos, y denominándose como **calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)** lo cual define el valor de la duración de vida modulado por aquellas variables que lo modifiquen. Esas variables, llamadas dimensiones de la calidad de vida, se refieren fundamentalmente a las funciones físicas (entendida como la capacidad para llevar a cabo las actividades más comunes de la vida diaria, tales como el autocuidado o el desplazamiento), psicológicas (la satisfacción con la vida por ejemplo), sociales (relaciones con los demás y participación en actividades sociales), cognitivas, económicas, de dolor y de bienestar general<sup>(31,32)</sup>.

En la actualidad se reconoce de forma generalizada que el impacto que las enfermedades tienen sobre los pacientes no puede ser descrito en su totalidad por medidas objetivas de la salud como pueden ser la extensión de un tumor, el resultado de una biopsia o la medición de la tensión arterial. La consideración de otros factores, que podríamos calificar como subjetivos, tales como el dolor, la capacidad funcional o el bienestar emocional, se consideran imprescindibles a la hora de evaluar de forma integral el estado de salud de las personas, de este reconocimiento también surge la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS)<sup>(32)</sup>.

La calidad de vida es una variable de interés para los servidores sanitarios por varias razones. La primera, su asociación clara y consistente con fenómenos de salud tan relevantes e inequívocos como la mortalidad, la hospitalización y el consumo de recursos sanitarios. Una serie de estudios demostraron hace ya 20

años que la salud percibida (medida a través de una pregunta sobre la salud general entre excelente y mala) se asociaba de manera independiente de los diagnósticos clínicos y otros factores de riesgo a la mortalidad a mediano plazo (entre seis y nueve años). También se ha establecido que la CVRS predice de manera independiente la hospitalización, la utilización de los servicios de atención primaria y, por tanto, resulta una variable fundamental asociada con el gasto sanitario. Todos estos eventos a los que se asocia la CVRS son sustantivos y se sitúan claramente en los dominios de la acción de los servicios sanitarios<sup>(33)</sup>.

En los últimos 20 años se han desarrollado ininidad de instrumentos en forma de cuestionario destinados a la medición de la CVRS, estos cuestionarios miden sentimientos, autovaloraciones o conductas interrogando directamente al individuo que se evalúa, ya sea mediante entrevista cara a cara o a través de un cuestionario autoadministrable<sup>(33)</sup>.

Algunos de estos instrumentos pueden considerarse **genéricos** (por ejemplo EQ-5D, SF-36, SiP, NHP), ya que evalúan de forma general aspectos relacionados con la salud física, mental y social y pueden ser utilizados por tanto para comparar enfermedades y tratamientos. Otros instrumentos definidos como **específicos**, diseñados para medir la CVRS en una enfermedad o grupo de enfermedades concretas, complementan e incluso sustituyen los resultados proporcionados por los cuestionarios genéricos. En cualquier caso, y si bien esta dicotomía puede ser útil para la clasificación de los instrumentos de evaluación de la CVRS no hay que olvidar que existen otros instrumentos o cuestionarios de salud que no necesariamente están dentro de esta definición; la oferta es diversa: existen instrumentos diseñados para evaluar exclusivamente un único aspecto relacionado con la CVRS (p. ej. dolor o depresión) o instrumentos en los que el propio paciente identifica y valora los aspectos más importantes para definir su calidad de vida. Existen referencias bibliográficas que dan buena cuenta de los instrumentos existentes, su contenido, sus características y su propósito<sup>(2)</sup>.

Estos cuestionarios de evaluación de la CVRS se utilizan cada vez más en ensayos clínicos multicéntricos, estudios epidemiológicos o en la práctica clínica cotidiana e incluso en la evaluación de nuevos fármacos. Las ventajas que se derivan de la evaluación estandarizada de los aspectos más subjetivos relacionados con la salud son diversas, pero también los inconvenientes ligados a la medición de conceptos intangibles, latentes y no observables en todos los casos. La necesidad de una adecuada interpretación de los resultados proporcionados por dichos instrumentos, así como la capacidad de los usuarios potenciales para seleccionar el instrumento que optimice sus intereses es ahora más grande que nunca. En este sentido, hay que resaltar que el correcto uso de los instrumentos de medición de la CVRS pasa necesariamente por la comprensión del proceso metodológico subyacente a su construcción y funcionamiento<sup>(2,34-39)</sup>.

Ahora bien, todo instrumento debe reunir dos requisitos esenciales: la *confiabilidad* y la *validez*<sup>(34-39)</sup>.

La Confiabilidad. La confiabilidad de un instrumento de medida se refiere a la consistencia de los puntajes obtenidas por los mismos individuos cuando son examinados con el mismo instrumento en diferentes ocasiones, con conjuntos distintos de elementos equivalentes o bajo otras condiciones variables de examen,



es decir, el grado en que la aplicación repetida de un instrumento de medición al mismo sujeto u objeto, produce iguales resultados. Conocer la confiabilidad de un instrumento de medida nos permitirá saber cuál es la magnitud de su imprecisión. La confiabilidad se determina calculando un coeficiente de confiabilidad. Los coeficientes de confiabilidad varían entre 0 y 1 (0 = nula confiabilidad, 1 = total confiabilidad). Un valor del coeficiente de confiabilidad  $\geq 0.7$  será el mínimo requisito exigible a cualquier cuestionario que pretenda evaluar la CVRS de forma confiable. Un coeficiente de confiabilidad de 0.7 supone que la puntuación observada coincide en un 70% con la puntuación verdadera de los individuos evaluados, mientras que un 30% de la misma se debe a errores aleatorios de medida. Los procedimientos más comunes para calcular la confiabilidad son: la medida de estabilidad (test-retest), el método de formas alternas, el método de mitades partidas, el coeficiente alfa de Cronbach y el coeficiente KR-20.

La Validez. La confiabilidad es una condición necesaria, pero no suficiente, para garantizar la correcta adecuación de una prueba. Además de ser confiable, un instrumento de medida debe ser válido, es decir, debe ser capaz de medir lo que dice o pretende medir. Clásicamente se distinguen tres tipos de validez:

1. Validez de contenido. La validez de contenido se refiere al grado en que un instrumento refleja un dominio específico de contenido de lo que se mide. Es el grado en el que la medición representa al concepto medido. La validez de contenido se obtiene contrastando el universo de ítems contra los ítems presentes en el instrumento de medición.
2. Validez de criterio. La validez de criterio se obtiene comparando los resultados de aplicar el instrumento de medición contra los resultados de un criterio externo. Cuanto más se relacionen los resultados del instrumento de medición con el criterio, la validez de criterio será mayor.
3. Validez de constructo. La validez del constructo es probablemente la más importante, sobretodo desde una perspectiva científica, y se refiere al grado en que una medición se relaciona de manera consistente con otras mediciones, de acuerdo con hipótesis derivadas teóricamente y que conciernen a los conceptos (escala ó dimensión) que se están midiendo. Un *constructo* es una variable medida y que tiene lugar dentro de una teoría o un esquema teórico. se puede determinar mediante el análisis de factores.

Coefficiente de consistencia interna. Este coeficiente propuesto por Cronbach y denominado alfa, indica el grado en que todos los elementos de la escala son coherentes entre sí, es decir, miden lo mismo que el conjunto de los elementos. Dada su operatividad, el alfa de Cronbach debe añadirse como información común de referencia en todos los análisis de instrumentos de medida<sup>(34-39)</sup>.

Numerosos trabajos de investigación científica emplean hoy el concepto de calidad de vida relacionada con la salud, como un modo de referirse a la



percepción que tiene el paciente de los efectos de una enfermedad determinada o de la aplicación de cierto tratamiento en diversos ámbitos de su vida, especialmente de las consecuencias que provoca sobre su bienestar físico, emocional y social. Las tradicionales medidas mortalidad/morbilidad están dando paso a esta nueva manera de valorar los resultados de las intervenciones, comparando unas con otras y en esta línea, la meta de la atención en salud se está orientando no sólo a la eliminación de la enfermedad, sino fundamentalmente a la mejora de la calidad de vida del paciente<sup>(39)</sup>. Actualmente hay importantes trabajos realizados sobre intervenciones en personas con hipertensión arterial<sup>(40-43)</sup>, asma<sup>(44)</sup>, claudicación intermitente<sup>(45)</sup>, enfermedad de Alzheimer<sup>(46)</sup>, falla renal crónica<sup>(47)</sup>, incontinencia urinaria<sup>(48)</sup>, entre otros padecimientos más, incluyendo diabetes<sup>(49-55)</sup>; en los cuales se han utilizado cuestionarios genéricos o específicos o incluso combinados.

En español existen diversos instrumentos de evaluación de la calidad de vida para personas con diabetes, la mayoría son adaptaciones de herramientas extranjeras y el grado de adaptación y de evaluación de la equivalencia transcultural es variable. Estos instrumentos plantean medir la calidad de vida, seguir su evolución en el tiempo y de este modo evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias. De este modo resulta necesario profundizar en esta área de la investigación de la salud y acumular información proveniente del enfermo que, añadida a los datos biomédicos tradicionales, facilite una mejor comprensión de la diabetes y permita aumentar las expectativas terapéuticas y pronósticas de esta patología<sup>(54-55)</sup>.

#### 4.3.4.1.1. CALIDAD DE VIDA EN PERSONAS CON DIABETES

Como se mencionó anteriormente existen instrumentos específicos para evaluar la calidad de vida y entre ellos destacan aquellos utilizados para los pacientes con diabetes mellitus tanto del tipo 1 como del tipo 2<sup>(56-61)</sup>. Varias revistas reconocidas proporcionan información completa y confiable a través de sus artículos sobre la construcción y validación de un instrumento para medir la calidad de vida de las personas con diabetes o bien, también se presentan artículos en los cuales se toma un instrumento ya validado y se adapta a una nueva población o idioma con un adecuado proceso de transculturalización para evaluar la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus<sup>(56-65)</sup>.

Los instrumentos o cuestionarios publicados para medir calidad de vida en pacientes con diabetes están en su mayoría enfocados a medir una sola dimensión de la vida, por ejemplo, satisfacción en la enfermedad o con el tratamiento medicamentoso oral o con insulina, depresión, dolor, el impacto de la enfermedad, sexualidad, etc. pero también existen instrumentos o cuestionarios que están enfocados a medir dos o más dimensiones de la vida, lo cual hace más completo al instrumento, pero en realidad la utilización de uno u otro depende de lo que el investigador necesite o quiera medir.

En México, se han realizado pocos estudios de calidad de vida con un enfoque farmacoeconómico pero entre ellos destacan algunos que son revisiones bibliográficas sobre la evolución y evaluación de la calidad de vida, como son las siguientes publicaciones: "La evaluación de la calidad de vida en diabetes mellitus tipo 2: Propiedades psicométricas de la versión en español del DQOL", "Evaluación de la calidad de vida", "Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida" y "Conceptualización y medición de la calidad de vida de pacientes con cáncer"<sup>(66-69)</sup>, y una tesis de doctorado "Evaluación y modificación de la calidad de vida de personas con diabetes mellitus tipo 2"<sup>(70)</sup>,

En la segunda publicación antes citada (de revisión bibliográfica) los investigadores se centran sobre la evolución del concepto de calidad de vida. Se enfatiza que desde la definición de salud por la OMS, se han desarrollado métodos objetivos, los cuales mediante instrumentos o cuestionarios generan escalas e índices que permiten medir las dimensiones que conforman el estado de salud. El trabajo presenta un inventario de 126 instrumentos utilizados para medir la calidad de vida en diversas poblaciones y enfermedades<sup>(67)</sup>.

En la tesis doctoral antes mencionada, tuvo como uno de los objetivos evaluar la validez y confiabilidad de la medida de calidad de vida específica para diabetes de DQOL, en una muestra de 152 personas con diabetes mellitus tipo 2. La muestra completó el cuestionario DQOL y los inventarios de ansiedad y depresión de Beck. Los investigadores analizaron la consistencia interna del cuestionario, validez factorial y validez convergente con los inventarios de Beck. Encontraron relaciones moderadas y estadísticamente significativas con las medidas de ansiedad y depresión; aportan evidencias a favor de la validez y confiabilidad de la versión en español del DQOL en personas con diabetes mellitus tipo 2<sup>(66, 70)</sup>.

Algunos artículos publicados por investigadores mexicanos sobre calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus se han enfocado a identificar y tipificar las posibles peculiaridades funcionales de la enfermedad, como por ejemplo el artículo: "Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2"<sup>(71)</sup>.

Otros artículos son el resultado de la validación de un instrumento para medir el estilo de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: "Construcción y validación inicial de un instrumento para medir el estilo de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2" y "Validez y consistencia del instrumento FANTASTIC para medir estilo de vida en diabéticos"<sup>(72-73)</sup>.

#### 4.3.4.1.2. CALIDAD DE VIDA EN PERSONAS CON DIBETES EN LA ATENCIÓN PRIMARIA

En los Servicios de Salud las personas con diabetes tienen la oportunidad de poder asistir a un club de diabéticos para el control metabólico de su enfermedad y si no pueden asistir al club se puede mantener controlado siguiendo las indicaciones que su médico considere adecuadas para su condición.

Sin embargo, aún los pacientes que asisten a un club de diabéticos tienen dificultades en la adherencia al tratamiento medicamentoso y/o con su percepción sobre su calidad de vida después de haber sido diagnosticados con diabetes<sup>(11)</sup>.

### **¿Qué es un club para personas con diabetes y para qué sirve?**

Es la organización de los propios pacientes, que bajo la supervisión médica y con el apoyo de los servicios de salud, sirve de escenario para la capacitación necesaria para el control de la diabetes<sup>(30)</sup>.

El club estimula la participación activa e informada del paciente como un elemento indispensable para el autocuidado.

El club permite el intercambio de experiencias entre los pacientes, esta retroalimentación facilita la adopción de los cambios conductuales requeridos para el control de la enfermedad.

La organización de los pacientes contribuye a hacer más efectiva la intervención médica, reforzando la adherencia al tratamiento y el cumplimiento de las orientaciones del equipo de salud.

En el caso de pacientes diabéticos ambulatorios que no acuden a los clubes de diabéticos, se les debe proporcionar una educación en cuanto al mantenimiento de sus niveles de azúcar, acudir a sus citas programada, seguir su dieta y ejercicios indicados al igual que tomar adecuadamente sus medicamentos y mantenerse en un peso adecuado, todo con el fin de lograr el control metabólico de la enfermedad<sup>(11)</sup>.

## 5. *PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA*

En México existe un número importante de enfermos con diabetes tipo 2, lo cual constituye un problema importante de salud pública. Los pacientes diabéticos presentan diferentes niveles de respuesta al tratamiento debido a diversos factores, entre ellos: acceso al medicamento y a la atención médica, acatamiento (o adherencia) o no a la terapia, régimen dietético y calidad del tratamiento, etc. Dichos factores, entre otros, pueden incidir en la calidad de vida como en el curso de la enfermedad de los pacientes así como causar daño o no a órganos blanco .

## 6. *HIPÓTESIS*

La calidad de vida de los pacientes diabéticos tipo 2 está relacionada con la farmacoterapia utilizada.

## 7. *METODOLOGÍA*



Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo con pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2, atendidos en los 11 Centros de Salud de la Delegación Iztapalapa de la Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSa. D. F.), en estos Centros de Salud se atienden aproximadamente el 80% de pacientes con diabetes tipo 2 de dicha delegación.

## 7.1. MARCO MUESTRAL

Como marco muestral se utilizaron los registros de la Secretaría de Salud proporcionados por la jurisdicción de Iztapalapa de la Dirección General de Salud correspondientes al primer y segundo semestres del año 2002. De estos registros se obtuvo el número de pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento medicamentoso recibido por cada uno de ellos y su número de expediente. El número de pacientes registrados en cada centro de salud se muestra en la Tabla 13, en donde se muestra también el número de pacientes por tratamiento.

**Tabla 13.** Número de pacientes con diabetes tipo 2 tratados con glibenclamida y metformina en los centros de salud de la Delegación Iztapalapa.

Centro de salud	Nivel de atención	No. de pacientes	No. de pacientes tratados con glibenclamida	No. de pacientes tratados con metformina
Dr. Rafael Carrillo	III	287	144	37
Dr. Guillermo Román Carrillo	III	492	158	74
Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda	III	238	124	14
Chinampac de Juárez	III	287	34	13
Dr. Francisco J. Balmis	III	86	166	37
San Miguel Teotongo	II	76	210	17
Quetzalcoatl	II	112	117	26
Sta. Ma. Aztahuacan	II	98	75	20
Santiago Acahualtepec	II	97	37	12
Ejido los Reyes	II	234	18	7
San Andrés Tomatlán	II	268	30	21
Total en los 22 Centros de Salud		2275	1113	278

### 7.1.1. PRUEBA PILOTO

Se realizó una prueba piloto con el objetivo de adaptar la versión en español del cuestionario EsDQOL (anexo 1) a la población mexicana (adaptación transcultural) evaluando su comprensión, relevancia y aceptabilidad, así como para calcular el tamaño de muestra para el estudio final. Se tomó una muestra no probabilística de aproximadamente el 2% de los pacientes tratados en los 11 centros de salud, por lo que se requeriría de al menos 23 pacientes de cada tratamiento. Respetando la proporción correspondiente al sexo, se aplicó el cuestionario al número de pacientes mostrado en la Tabla 14.

**Tabla 14.** Número de pacientes a entrevistar para cada tratamiento por centro de salud en la prueba piloto

Centro de salud	No. de pacientes registrados		No. de pacientes a entrevistar	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Dr. Rafael Carrillo	127	160	1	2
Dr. Guillermo Román Carrillo	127	365	1	3
Dr. Maximiliano Ruíz Castañeda	69	169	1	2
Chinampac de Juárez	123	164	0	1
Dr. Francisco J. Balmis	22	64	1	2
San Miguel Teotongo	35	41	1	2
Quetzalcoatl	29	83	1	2
Sta. Ma. Aztahuacan	39	59	0	0
Santiago Acahualtepec	28	69	0	1
Ejido los Reyes	69	165	0	1
San Andrés Tomatlán	87	181	0	1
TOTAL	755	1520	6	17

Así, en esta etapa se entrevistaron en su domicilio a 25 pacientes tratados con glibenclamida y 23 con metformina. Tratando de guardar la proporción de pacientes atendidos de ambos sexos, la muestra fue de 36 mujeres y 12 hombres. Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes se capturaron utilizando el formato mostrado en el anexo 2.

### 7.1.2. CUESTIONARIO

Se utilizó (EsDQOL) modificado, cuya copia se muestra en el anexo 3. El cuestionario fue aplicado por entrevista dado el alto analfabetismo de la muestra estudiada y consistió de 43 ítems dentro de cuatro dimensiones validadas en otras culturas: satisfacción (15 ítems), impacto (17 ítems), preocupación social/vocacional (7 ítems) y preocupación relacionada con la diabetes (4 ítems). La escala utilizada para evaluar las respuestas fue tipo Likert con cinco opciones para la dimensión de satisfacción: desde muy satisfecho (1) hasta nada satisfecho (5), y cinco opciones para las dimensiones de impacto, preocupación relacionada con la diabetes y preocupación social vocacional fueron puntuadas en orden inverso: nunca le impacta o preocupa (1) hasta siempre le impacta o preocupa (5) (74,75)

### 7.1.3. RESULTADOS DE LA PRUEBA PILOTO

Durante la aplicación del cuestionario se encontró que la mayoría de los pacientes eran analfabetas, por lo que fue necesario aplicar el cuestionario mediante entrevista. Algunas de las preguntas no eran claras para los pacientes y una en particular no aplicaba a la población en estudio, este era el ítem 17 de la dimensión de impacto que hace referencia al uso de insulina o sea pacientes con diabetes no insulino dependientes (tipo 1).

Del análisis de la distribución de frecuencias de la totalidad de los reactivos, se observó, como se esperaba, problemas con el ítem 17 de la dimensión de impacto (¿con qué frecuencia oculta usted que está teniendo una reacción insulínica?), debido a que la población en estudio no incluía a pacientes con diabetes tipo 1, y por tanto el 96% de los pacientes no respondió. Además se observó que una pequeña proporción de pacientes no contestaron las preguntas de Impacto y Satisfacción relacionadas con cuestiones sexuales (preguntas número 10 de la dimensión satisfacción y número 8 correspondiente a la dimensión de Impacto), sin embargo se decidió mantener estas preguntas en el cuestionario final y considerar su eliminación o estimación como datos perdidos, hasta que se contara con mayor información. Asimismo en casi todas las preguntas de la escala de Preocupación Social/Vocacional (6 de las 7) y algunas de la dimensión de Impacto, la mayoría de los pacientes (>95%) respondieron "Nunca", por lo que la dimensión Preocupación Social/Vocacional, que fue originalmente diseñada para pacientes jóvenes con diabetes<sup>(76)</sup>, fue eliminada en la siguiente etapa del estudio.

En esta etapa piloto, no se realizaron las pruebas de validez y confiabilidad debido a que un requisito para cualquier prueba estadística multivariable, es contar con un tamaño de muestra adecuado. De manera general, se ha propuesto que para obtener resultados estables en un análisis de factores, se deben contar con la información de al menos 100-200 unidades experimentales<sup>(77)</sup>, o de 300 muestras, como lo propone Tabachnick y Fidell<sup>(78)</sup>. Comrey y Lee<sup>(79)</sup> proponen las siguientes categorías para clasificar cualquier análisis con base al tamaño de muestra: 50 como muy pobre, 100 como pobre, 200 como regular, 300 como bueno, 500 como muy bueno, y 1,000 como excelente.

Otro criterio para este tipo de análisis es la proporción entre el número de muestra y el número de variables (ítems). Se ha reportado que esta proporción puede ser de al menos 5:1<sup>(80)</sup> o de hasta 10:1<sup>(81)</sup>. Sin embargo, se ha probado que no existe una única proporción que resulte efectiva para todos los casos, pues los resultados se ven afectados, por ejemplo, por el número de factores o la magnitud de las cargas de los factores<sup>(82)</sup>. Aquellas soluciones con factores que tienen cargas grandes (>0.8) no requieren tamaños de muestras muy grandes, 150 casos podrían ser suficientes<sup>(77)</sup>. Pero puede ocurrir que aún con proporciones de 30:1 o con un tamaño de muestra mayor de 1000, todavía se presenten errores, cuando el objetivo principal del estudio sea el de realizar predicciones<sup>(83)</sup>.

Otro criterio es el de utilizar al menos 50 casos por factor<sup>(84)</sup>. Así, con base en estos criterios, se necesitarían de al menos 100-300 sujetos, o bien 215 considerando una proporción de 5:1 para el cuestionario EsDQOL con 43 ítems o de 150 de acuerdo al último criterio (50 casos por 3 factores).

Los resultados de los 48 cuestionarios de esta prueba piloto se describen en la Tabla 15.

**Tabla 15.** Porcentaje de respuesta en las diferentes categorías para los 43 ítems del cuestionario EsDQOL (prueba piloto).

SATISFACCIÓN	Muy satisfecho	Bastante satisfecho	Algo satisfecho	Poco satisfecho	Nada satisfecho	No contestó
S1	35	45	18	2	0	
S2	35	41	20	4	0	
S3	33	45	18	4	0	
S4	31	43	22	4	0	
S5	6	29	47	16	2	
S6	29	39	20	6	6	
S7	6	18	55	14	6	
S8	33	41	16	8	2	
S9	35	43	8	10	4	
S10	2	6	24	12	8	47
S11	31	33	29	6	2	
S12	18	35	37	6	4	
S13	22	24	18	10	24	
S14	29	37	18	10	6	
S15	29	45	22	4	0	

IMPACTO	Nunca	Casi Nunca	A veces	Casi siempre	Siempre	
I1	88	2	8	2	0	
I2	98	2	0	0	0	
I3	37	37	20	4	2	
I4	51	22	18	4	4	
I5	47	27	20	4	2	
I6	69	12	14	4	0	
I7	10	20	51	18	0	
I8	6	0	27	16	4	47
I9	90	6	0	0	4	
I10	45	22	29	4	0	
I11	18	45	33	0	2	
I12	14	4	69	10	2	
I13	33	27	37	4	0	
I14	94	6	0	0	0	
I15	18	22	51	4	4	
I16	20	27	53	0	0	
I17	4	0	0	0	0	96

PREOCUPACION SOCIAL/VOCACIONAL	Nunca	Casi Nunca	A veces	Casi siempre	Siempre	
PSV1	98	0	2	0	0	
PSV2	96	0	2	0	2	
PSV3	90	4	4	0	0	2
PSV4	98	2	0	0	0	
PSV5	98	2	0	0	0	
PSV6	61	6	18	16	2	
PSV7	63	16	18	2	0	

PREOCUPACION RELACIONADA CON LA DIABETES	Nunca	Casi Nunca	A veces	Casi siempre	Siempre	
PD1	41	16	31	10	2	
PD2	27	20	43	4	6	
PD3	6	12	49	20	12	
PD4	90	8	2	0	0	

## 7.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

El tamaño de muestra se calculó utilizando la ecuación propuesta por Whitehead, para datos en escala ordinal especificando la magnitud del efecto esperado. Este autor sugiere basar la estimación en la razón de momios (odd ratio), que en este contexto, representa la oportunidad relativa de que la respuesta de un sujeto pertenezca a una categoría igual o menor a la determinada comparada con la que pertenezca a otra categoría.

Si se tienen grupos con dos tratamientos (T y C) y la medida de la calidad de vida de interés  $Y$  tiene  $k$  categorías ordenadas  $y_i$  denotada por  $i = 1, 2, \dots, k$ , la probabilidad de pertenecer a la categoría  $i$  en el grupo T será  $\pi_{Ti}$  y la probabilidad acumulativa esperada de pertenecer a la categoría igual o menor a la determinada en el grupo T será  $C_{Ti}$ . Para la categoría  $i$ , la razón de momios estará dada por:

$$OR_i = \frac{\frac{C_{Ti}}{1 - C_{Ti}}}{\frac{C_{Ci}}{1 - C_{Ci}}} \quad \text{ecuación (1)}$$

Bajo el supuesto de que los  $OR_i$  sean los mismos para todas las categorías de  $i = 1$  a  $k-1$ , la ecuación 2 proporciona el número de sujetos por grupo ( $n$ ) para un nivel de significación bilateral  $\alpha$  y un poder  $1-\beta$ .

$$n = \frac{6 (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 / (\log OR)^2}{1 - \sum_{i=1}^k \bar{\pi}_i^3}, \quad \text{ecuación (2)}$$

en donde, la proporción promedio esperada en la  $i$ 'ésima categoría ( $\bar{\pi}_i$ ) estará dada por  $\bar{\pi}_i = (\pi_{Ti} + \pi_{Ci})/2$ .

El tamaño de muestra de este estudio se calculó, esperando encontrar una diferencia del 10% en la calidad de vida de los pacientes tratados con los 2 fármacos, con una significación del 5% y un error de tipo 2 ( $\beta$ ) máximo del 20%.

El cálculo realizado con los datos del cuestionario de la prueba piloto, se basó únicamente en las respuestas obtenidas en la dimensión de satisfacción, dado que fue la dimensión donde todas las preguntas fueron respondidas y donde las respuestas de todas las categorías fue más homogénea.

La probabilidad observada de las respuestas en cada categoría para los pacientes tratados con glibenclamida se muestra en la Tabla 16.

**Tabla 16.** Probabilidades observadas de las respuestas de la escala de satisfacción.

Categoría de las respuestas	Probabilidad observada ( $\pi_T$ )	Probabilidad acumulada ( $C_T$ )
Nada satisfecho	0.034	0.034
Poco satisfecho	0.082	0.116
Algo satisfecho	0.277	0.393
Bastante satisfecho	0.341	0.733
Muy satisfecho	0.266	1.000

Así, aplicando la ecuación (1) para la razón de momios de esta dimensión, suponiendo que se quiere detectar una diferencia del 10% con el otro tratamiento, se tiene que:

$$OR_{sat} = \frac{\frac{0.266}{1-0.266}}{\frac{0.366}{1-0.366}} = 0.628,$$

y las probabilidades acumuladas esperadas para un segundo tratamiento, que están dadas por:

$$C_{Ci} = \frac{OR \times C_{Ti}}{OR \times C_{Ti} + (1 - C_{Ti})}, \quad \text{ecuación (3)}$$

son las mostradas en la Tabla 17, donde se muestran también las proporciones esperadas respectivas para cada una de las respuestas.

**Tabla 17.** Probabilidades y proporciones de las respuestas esperadas para un segundo tratamiento.

Categoría de las respuestas	Probabilidad acumulada ( $C_C$ )	Probabilidad esperada ( $\pi_C$ )	Proporción promedio ( $\bar{\pi}$ )	$\bar{\pi}^3$
Nada satisfecho	0.021	0.021	0.027	0.00002
Poco satisfecho	0.076	0.055	0.069	0.00033
Algo satisfecho	0.289	0.213	0.245	0.01471
Bastante satisfecho	0.634	0.345	0.343	0.04035
Muy satisfecho	1.000	0.366	0.316	0.03155

$\sum_{i=1}^5 \bar{\pi}_i^3 = 0.087$

Con esto, utilizando la ecuación (2) se tiene que el tamaño de muestra será de:

$$n = \frac{6 (1.95 + 0.84)^2 / (\log 0.628)^2}{1 - 0.087} = 238 \text{ sujetos por tratamiento.}$$

Realizando los mismos cálculos con los datos de los cuestionarios aplicados a los pacientes del grupo piloto tratados con metformina, se obtuvo un valor de  $n=212$ , por lo que para el estudio definitivo se consideró el tamaño de muestra mayor, de 240 pacientes por tratamiento.

Cabe aclarar que este tamaño de muestra sólo fue una aproximación dado que en esta etapa se consideró que la estructura dimensional del cuestionario aplicado en otros países se mantendrá igual que en la población mexicana.

### 7.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, transversal con 515 pacientes ambulatorios de los centros de Salud Pública de tercer nivel de la Delegación Iztapalapa de la Ciudad de México.

Cabe mencionar que originalmente se necesitaba entrevistar a 240 pacientes tratados con glibenclamida y 240 pacientes tratados con mefformina, pero el tiempo en el cual se completó la muestra de estos últimos fue más tardado y en ese mismo tiempo se obtuvieron 35 entrevistas más de los pacientes tratados con glibenclamida, de aquí que en total se obtuvieron 515 pacientes entrevistados.

Como marco muestral se utilizaron los registros de la Secretaría de Salud proporcionados por la jurisdicción de Iztapalapa de la Dirección General de Salud correspondientes al primer y segundo semestres del año 2002, en donde se encuentra el número de pacientes con diabetes tipo 2 y el tratamiento recibido.

#### 7.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La selección de los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben asistencia médica en los Centros de Salud mencionados se consideró de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 de acuerdo a los criterios de diagnóstico establecidos.
- b) Edad mayor de 20 años.
- c) Diagnóstico de diabetes tipo 2 de más de 4 meses de antigüedad.
- d) Asistencia regular del paciente a su cita mensual con el médico que le corresponda.
- e) Vivir dentro de la Delegación Iztapalapa en el momento del estudio y estar debidamente registrado en el Centro de Salud correspondiente a la Delegación Iztapalapa.

#### 7.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión propuestos fueron los de eliminar aquellos cuestionarios de pacientes quienes no hubieran respondido al menos 3 de los ítems de las escalas de satisfacción e impacto y al menos uno de la escala de preocupación.

### 7.4. VARIABLES EN ESTUDIO

Además de la aplicación del cuestionario, se recolectaron algunos datos personales de los pacientes referentes a sus características sociodemográficas y clínicas, cuya operacionalización se describen en la Tabla 18.

**Tabla 18.** Variables sociodemográficas de la población en estudio.

Variable	Escala	Operacionalización
Edad	Razón	La indicada en el expediente expresada en años.
Sexo	Nominal	El registrado en el expediente.
Peso	Razón	El último registrado en el expediente, expresado en kg.
Nivel de azúcar	Razón	La concentración de glucosa (mg/dL) en ayunas, determinada el día que acudió a su cita o la última registrada en el expediente en el caso de pacientes que se entrevistaron en su hogar.
Presión arterial	Razón	La última registrada en el expediente
Tratamiento	Nominal	El recibido en al menos los últimos cuatro meses: glibenclamida o metformina
Tiempo de tratamiento	Razón	Tiempo expresado en años que tiene el paciente tomando el tratamiento actual.
Tiempo con la enfermedad	Razón	El especificado en el expediente, expresado en años, desde su diagnóstico.
Ocupación	Nominal	La ocupación del paciente al momento de la entrevista
Estado civil	Nominal	El indicado por el paciente
Nivel escolar	Nominal	El indicado por el paciente
Complicaciones	Nominal	La complicación registrada en el expediente: ninguna, cardiopatía, retinopatía, hipertensión, neuropatía, nefropatía y/o amputación.
Asistencia al club de diabéticos	Nominal	La registrada en el expediente.

## 7.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica utilizada para la realización de la encuesta fue mediante entrevista personal a los pacientes que acudían a su cita periódica en el centro de salud, completando la muestra con pacientes entrevistados mediante visita domiciliaria.

## 7.6. DATOS PERDIDOS

En caso de existir un número de datos perdidos menor al establecido en los criterios de exclusión, éstos se estimarían mediante la mediana de las respuestas de los ítems de dicha dimensión, siempre y cuando el número de datos perdidos



por ítem fuera menor del 5%. En caso de que el número de no-respuestas excediera el 5%, el ítem no sería considerado en la estandarización de los datos<sup>(75,87)</sup>.

## 7.7 ESTANDARIZACIÓN DE DATOS (TOTALES DE DIMENSIÓN)

Los datos en escala ordinal se estandarizan comúnmente sobre un rango de 0 a 100 utilizando la ecuación 4 para los datos de cada dimensión:

$$DS = 1 - \frac{\tilde{y} - \text{mínimo}}{\text{rango}} \times 100 \quad \text{ecuación (4)}$$

En donde  $\tilde{y}$  es la mediana de la calidad de vida.

Dado que en todas las escalas las respuestas fueron de 1 a 5, la transformación estaría dada por la ecuación 5.

$$DS = 1 - \frac{\tilde{y} - 1}{4} \times 100 \quad \text{ecuación (5)}$$

En el caso de que las cargas de los factores no sean homogéneas en la misma dimensión, como fue el caso en el presente trabajo, la estandarización se realiza asignando un peso diferente a cada ítem, establecido por la carga de los factores. La ecuación 5 se aplicó a los datos ponderados (ecuación 6)

$$DS = 1 - \frac{DP - 1}{4} \times 100 \quad \text{ecuación (6)}$$

La ponderación de las respuestas a cada ítem de la dimensión estuvo determinada por la ecuación 7.

$$DP = \frac{\sum_{j=1}^m y_j f_j}{\sum_{j=1}^m f_j} \quad \text{ecuación (7)}$$

En la ecuación (7)  $y_i$  representa al valor ordinal asignado a la respuesta del  $j$ 'ésimo ítem y  $f$  la carga de dicho ítem en la dimensión correspondiente (con base a los resultados del análisis de factores) y  $m$  es el número total de ítems respondidos en cada dimensión.

El puntaje asignado para la Calidad de Vida Total (CVT) se calculó mediante la media aritmética del puntaje estandarizado de las 3 dimensiones.

## 7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La confiabilidad o consistencia interna se valoró por medio del alfa de Cronbach, tomando como criterio de consistencia adecuado coeficientes mayores de 0.6. La validez del cuestionario fue evaluada mediante un análisis de factores con rotación varimax, usando el método de componentes principales como técnica de extracción y basando dicha extracción en componentes con valores característicos (eigenvalues) mayores a la unidad, con este procedimiento se identificaron las dimensiones que establecen las relaciones entre los ítems del instrumento, con el criterio de asignar un ítem al factor en el que presenta una carga mayor de 0.4. Para constatar el grado de ajuste de los datos para reproducir la distribución original de los ítems, bajo las dimensiones hipotetizadas se realizó un análisis de factores ajustando a tres el número de factores a extraer.

La normalidad de los datos cuantitativos de las variables clínicas y sociodemográficas, así como de los puntajes de calidad de vida se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con la corrección de significación de Lilliefors.

La comparación de los puntajes de cada dimensión, mediante los datos estandarizados, para los pacientes tratados con glibenclamida y metformina fueron realizadas con la prueba de Mann-Whitney. La comparación de la calidad de vida entre más de dos tratamientos (en el caso de las comorbilidades) se realizó con la prueba de Kruskal Wallis seguida de la prueba de Dunn<sup>(70)</sup>.

Para evaluar el impacto de las diferentes variables sobre la calidad de vida, se analizó la correlación bivariable, mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Con las variables que tuvieron una correlación significativa se realizó una regresión logística ordinal, en la que los puntajes de calidad de vida fueron categorizadas en cuatro niveles de acuerdo a los cuartiles de su distribución.

Los datos fueron analizados usando el programa SPSS versión 10.0, la prueba de Dun se realizó en el programa GraphPad Prism versión 4.0. Diferencias significativas fueron consideradas si  $p < 0.05$ .

## 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El número de sujetos entrevistados para la aplicación del cuestionario EsDQOL, en los diversos centros de salud se muestra en la Tabla 19.

**Tabla 19.** Pacientes entrevistados por centro de salud.

TRATAMIENTO	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	TOTAL
TIII Rafael Carrillo	123	69	192
TIII Guillermo Román y Carrillo	25	63	88
TIII Maximiliano Ruíz Castañeda	25	14	39
TIII Francisco J. Balmis	63	32	95
TIII Chinampac de Juárez	14	24	38
TII Quetzalcoatl	13	16	29
TII Sta. Ma. Aztahuacán	3	0	3
TII Santiago Acahualtepec	2	15	17
TII San Andrés Tomatlán	0	7	7
TII San Miguel Teotongo	7	0	7
Total	275	240	515

La mayoría de los pacientes entrevistados fueron mujeres (78%) dedicadas al trabajo del hogar y con escaso nivel escolar Tabla 20.

**Tabla 20.** Características sociodemográficas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

	GLIBENCLAMIDA (n=275) Frecuencia (%)	METFORMINA (n=240) Frecuencia (%)
Sexo		
Masculino	58 (21)	56 (23)
Femenino	217(79)	184 (77)
Club de diabéticos		
Sí acuden	53 (19)	63 (26)
No acuden	222 (81)	177 (74)
Ocupación		
Hogar	209 (76)	169 (70)
Comerciante	29 (11)	36 (15)
Otros	37 (14)	35 (15)
Estado civil		
Casado	119 (43)	113 (47)
Soltero	46 (17)	27 (11)
Divorciado	14 ( 5)	22 ( 9)
Viudo	76 (28)	61 (25)
Unión libre	20 ( 7)	17 ( 7)
Nivel escolar		
Ninguno	68 (25)	65 (27)
Primaria incompleta	105 (38)	75 (31)
Primaria terminada	58 (21)	61 (25)
Secundaria	30 (11)	17 ( 7)
Preparatoria	9 ( 3)	18 ( 8)
Licenciatura	5 ( 2)	4 ( 2)

p>0.05 para todas las variables, prueba chi cuadrada para proporciones.

Las características clínicas de estos 515 pacientes, fueron obtenidas de sus historias clínicas respectivas y se muestran en la Tabla 21.

**Tabla 21.** Características clínicas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento de glibenclamida y metformina.

	GLIBENCLÁMIDA mediana (1er - 3er cuartil)	METFORMINA mediana (1er - 3er cuartil)
Edad	61 (51-72)	59 (50-69)
Nivel de glucosa	160 (122-211)	156 (120-213)
Tiempo del tratamiento (años)	3 (1-6)	2* (1-4)
Duración de la diabetes (años)	5 (2.2-12)	7 (3-13)
Peso (kg)	65 (58-75)	65 (57-74)

\*p&lt;0.05, prueba de Mann-Whitney

En la Tabla 21 puede observarse que los pacientes fueron de edad avanzada y con escaso control de los niveles de glucosa en sangre.

### 8.1. DISTRIBUCIÓN DE LAS RESPUESTAS DEL CUESTIONARIO

El porcentaje de respuesta a cada ítem del cuestionario EsDQOL se muestra en la Tabla 22, donde puede apreciarse que en algunos casos se presenta un efecto "techo" (ceiling effect), esto es, un alto porcentaje (>75%) de sujetos respondieron que nunca les impacta ni les preocupa alguna situación (el valor más alto de la escala: 5 en la escala numérica de 1 a 5). El efecto "techo" fue más evidente en la dimensión de impacto, lo que sugiere que para la población estudiada algunos ítems resultan poco sensibles, lo que podría impedir una discriminación entre grupos<sup>(88)</sup>.

**Tabla 22.** Distribución del porcentaje de respuestas al cuestionario EsDQOL de los 515 pacientes con diabetes tipo 2.

Ítem	SATISFACCIÓN					
	Muy satisfecho	Bastante satisfecho	Algo satisfecho	Poco satisfecho	Nada satisfecho	No contestó
S1	22.4	45.5	18.4	7.5	6.2	
S2	21.1	50.5	17.8	5.0	5.6	
S3	22.6	54.0	15.3	3.7	4.4	
S4	22.4	57.4	13.2	4.3	2.7	
S5	13.5	31.9	24.8	12.0	17.8	
S6	16.4	37.3	19.0	7.0	20.3	
S7	16.2	42.6	22.1	8.5	10.6	
S8	17.0	32.9	23.8	14.5	11.8	
S9	27.9	53.2	9.1	5.4	4.4	
S10	11.4	36.9	10.4	9.5	7.4	24.4
S11	22.6	51.5	16.2	4.8	4.8	
S12	18.2	39.7	19.7	9.1	13.3	
S13	23.2	25.5	16.6	5.8	17.2	11.6
S14	25.1	42.6	15.3	6.6	10.4	
S15	24.0	48.2	16.6	6.0	5.2	

*continúa....*

**Tabla 22.** ....Continuación.

Ítem	IMPACTO					
	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre	No contestó
I1	46.4	10.4	31.1	7.4	4.6	
I2	76.8	5.8	11.0	2.5	3.9	
I3	30.6	17.4	34.4	10.4	7.2	
I4	53.6	18.4	19.9	4.6	3.5	
I5	39.8	12.2	32.7	8.3	7.0	
I6	70.2	16.6	9.3	1.9	1.9	
I7	33.3	12.4	28.0	8.3	18	
I8	42.4	7.5	13.7	5.6	6.4	24.4
I9	61.3	17.4	9.1	4.1	8.1	
I10	54.5	14.9	14.9	2.1	2.1	11.4
I11	52.2	13.2	27.5	3.7	3.5	
I12	32.3	16.1	37.5	7.2	7.0	
I13	64.8	14.1	16.1	2.1	2.9	
I14	79.3	5.2	10.1	1.5	3.9	
I15	23.0	15.9	32.7	7.4	21.1	
I16	15.1	22.8	39.8	11.8	10.4	

Ítem	PREOCUPACIÓN					
	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre	No contestó
PD1	46.0	11.8	22.2	10.3	9.7	
PD2	45.6	10.8	25.1	7.7	10.6	
PD3	16.6	7.2	34.4	17.2	24.6	
PD4	85.7	3.7	6.6	0.6	3.5	

## 8.2. DATOS PERDIDOS

Se presentó un alto número de no-respuestas para los ítems: S10 (¿Está satisfecho con su vida sexual?), S13 (¿Está satisfecho con el tiempo que emplea para hacer ejercicio?), I8 (¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida sexual?) e I13(¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en la realización de sus ejercicios?). La falta de respuestas para estos ítems, no se debió al azar, sino que estuvo fuertemente relacionado con la edad de los pacientes (Tabla 23). Probablemente esta falta de respuestas se deba a que estas preguntas no aplican en una buena parte de los pacientes mayores de 60 años, la mayoría mujeres, debido a que no practican ejercicio de manera cotidiana, ni tienen relaciones sexuales.

Es frecuente que en determinadas poblaciones, los ítems relacionados con la sexualidad tengan una alta tasa de no respuesta, por lo que en algunos estudios en estos ítems se ha reemplazado el texto "vida sexual" con "amistad con el sexo opuesto"<sup>(89)</sup> o bien los ítems han sido eliminados<sup>(49)</sup>.

**Tabla 23.** Relación de las no-respuestas en pacientes menores y mayores de 60 años.

Ítem	Menores de 60 años		Mayores de 60 años		p*
	No respondió	Si respondió	No respondió	Si respondió	
S10	16	233	110	156	<0.001
S13	16	233	44	222	<0.001
I8	16	233	110	156	<0.001
I10	16	233	43	223	0.001

\*Probabilidad de rechazar la hipótesis nula de No asociación, basada en la distribución Chi cuadrada

Debido a la falta de aleatoriedad de los ítems perdidos en este estudio, estos no fueron reemplazados por la mediana de los ítems de la dimensión, además de que como se mencionó en la metodología, los ítems perdidos serían reemplazados solamente si éstos estuvieran presentes en menos del 5% de los cuestionarios. Así, dado que sólo se encontraron 2 datos perdidos tanto en la dimensión de impacto como en la de satisfacción de los 15 y 16 datos totales en cada dimensión respectivamente, se realizó el cálculo del puntaje estandarizado para cada dimensión con una mínima influencia.

Todos los sujetos respondieron al menos el 89% (31 de los 35 ítems) de las preguntas, por lo que no se eliminó ningún cuestionario.

### 8.3. CONFIABILIDAD DEL CUESTIONARIO

Los resultados del análisis de confiabilidad del cuestionario EsDQOL mostraron valores aceptables del coeficiente alfa de Cronbach, tanto en sus dimensiones, como para el total del cuestionario, ya que en todos los casos, los coeficientes fueron mayores de 0.6, Tabla 24. Estos resultados son semejantes a los reportados al aplicar el cuestionario DQOL en otras poblaciones<sup>(90,91)</sup>. La confiabilidad fue mayor que los reportados por Jacobson<sup>(76)</sup> y menor que la reportada tras la aplicación del cuestionario en una población china<sup>(49)</sup>.

**Tabla 24.** Coeficientes alfas de cronbach para las dimensiones de los cuestionarios aplicados a pacientes con tratamiento de glibenclamida y metformina.

	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	TODOS LOS PACIENTES
Satisfacción	0.8704	0.8589	0.866
Impacto	0.7837	0.7742	0.781
Preocupación	0.6965	0.6827	0.690
Total	0.8988	0.8935	0.897

Sin embargo, en la Tabla 25, que muestra los resultados detallados del análisis de confiabilidad para los 515 cuestionarios, puede observarse que existe una baja correlación entre algunos de los ítems, sobretodo en la dimensión de

impacto, donde es casi nula la correlación de los ítems I1, I2, I7, I8, I12, I14, I15 e I16. Por otro lado, si se eliminaran algunos de los ítems, la confiabilidad se mantendría prácticamente igual.

**Tabla 25.** Confiabilidad de los ítems del cuestionario EsDQOL en pacientes con diabetes tipo 2.

SATISFACCIÓN			IMPACTO			PREOCUPACIÓN		
Ítem	Correlación ítem-total	Alfa si el ítem es borrado	Ítem	Correlación ítem-total	Alfa si el ítem es borrado	Ítem	Correlación ítem-total	Alfa si el ítem es borrado
S1	.571	.849	IMP1	.184	.772	PRD1	.308	.569
S2	.509	.854	IMP2	.173	.774	PRD2	.308	.569
S3	.371	.858	IMP3	.361	.756	PRD3	.233	.632
S4	.541	.852	IMP4	.299	.761	PRD4	.132	.698
S5	.279	.857	IMP5	.242	.769			
S6	.206	.867	IMP6	.317	.764			
S7	.238	.861	IMP7	.177	.774			
S8	.294	.857	IMO8	.172	.775			
S9	.377	.856	IMP9	.229	.769			
S10	.332	.859	IMP10	.232	.770			
S11	.461	.854	IMP11	.358	.760			
S12	.364	.856	IMP12	.163	.777			
S13	.273	.865	IMP13	.468	.754			
S14	.364	.859	IMP14	.092	.780			
S15	.516	.853	IMP15	.142	.776			
			IMP16	.137	.781			

#### 8.4. VALIDEZ DEL CUESTIONARIO

La validez del cuestionario, evaluada mediante un análisis de factores con rotación varimax y usando el método de componentes principales como técnica de extracción, se realizó con la matriz de datos de las respuestas ordinales de los 515 pacientes. Estos datos no presentaron una distribución normal, sin embargo, éste análisis, no exige que los datos tengan dicha distribución, en cuyo caso, la información resultante será menos precisa, pero aún puede considerarse confiable<sup>(80)</sup>.

El cuestionario EsDQOL no mostró la estructura factorial de la versión original en inglés (DQOL), donde son 3 las dimensiones hipotetizadas. Como puede verse en la Tabla 26, con el análisis de factores se identificaron 10 factores, que explican el 60% de la variabilidad total (Tabla 27). Los ítems que aportan mayor información en cada factor se muestra en texto sombreado en la Tabla 26.



**Tabla 26.** Cargas de los componentes principales extraídos de los cuestionarios para los 515 pacientes.

	Componente									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
S 1	.778	.072	.153	.025	.083	.107	.132	.164	.116	.119
S 2	.799	.100	.029	.093	.022	.108	.109	.114	-.039	.052
S 3	.734	.098	.086	.079	.097	.017	.074	.022	.027	-.003
S 4	.777	.100	.234	.028	.071	.078	.066	.062	.099	.015
S 5	.285	.020	.160	.097	.085	.007	.755	.144	.007	-.065
S 6	.227	-.111	-.087	.183	.212	.496	.096	.136	.180	.030
S 7	.420	-.064	.026	.115	.033	.227	.253	.064	.392	-.126
S 8	.230	.075	.127	.106	.768	.139	.158	.133	.054	.022
S 9	.373	.197	.257	-.065	.142	.521	-.018	.131	-.030	-.172
S 10	.252	.127	.226	.044	.151	.040	.011	.780	.002	.000
S 11	.356	.239	.361	.076	.222	.196	-.099	.318	.033	-.154
S 12	.270	.143	.496	.176	.072	.036	.102	.144	.200	-.117
S 13	.140	.046	.692	.014	-.038	.126	.319	-.061	-.117	.096
S 14	.103	.066	.791	.022	.088	.034	.036	.159	.021	.081
S 15	.336	.203	.498	.181	.146	.224	-.051	.288	.025	-.243
I 1	.027	.153	.102	.050	.383	-.011	-.038	-.004	.419	.315
I 2	.061	.086	.163	.054	-.011	.646	.062	-.199	.072	.272
I 3	.159	.483	.253	.182	.378	.007	-.032	-.074	.091	.257
I 4	.011	.341	.099	.146	.134	.478	.081	.249	.192	.015
I 5	.043	.189	.007	.071	.834	.115	.043	.003	.066	.002
I 6	.119	.526	.092	.056	.152	.464	.089	.083	-.099	-.101
I 7	-.021	.163	.215	.148	.147	.091	.746	.113	-.089	-.055
I 8	.120	.213	.067	.064	-.057	.031	.165	.790	.047	.179
I 9	-.002	.594	-.074	.054	.165	.065	.100	.055	-.114	.086
I 10	.058	.604	.260	-.007	-.054	-.031	.034	.148	.075	-.031
I 11	.190	.689	-.001	.033	.106	.034	-.068	.061	.281	-.009
I 12	-.040	.149	.062	.307	-.061	.164	-.052	.019	.632	-.065
I 13	.113	.658	.105	.228	.030	.159	.078	.122	.195	.068
I 14	.010	.010	.039	.079	.089	.022	.047	.109	.108	.725
I 15	.202	.125	-.064	-.027	.193	-.007	.104	.025	.477	.174
I 16	.197	.004	-.069	-.054	-.043	.069	.588	-.098	.247	.260
P 1	.156	.231	.055	.766	.144	-.016	.004	-.075	-.034	.078
P 2	.068	.148	.107	.680	-.018	.244	.045	.056	.143	.132
P 3	.024	-.062	.045	.734	.110	.002	.142	.133	.162	.007
P 4	.092	.170	-.117	.389	-.089	.347	-.033	.055	-.165	.532

**Tabla 27.** Valores característicos y varianza acumulada para los componentes extraídos.

Componente	Valor característico (eigenvalue)	Varianza explicada (%)	Varianza acumulada (%)
1	3.525	10.072	10.072
2	2.773	7.923	17.995
3	2.282	6.519	24.514
4	2.154	6.153	30.667
5	1.979	5.655	36.322
6	1.854	5.296	41.618
7	1.847	5.276	46.893
8	1.811	5.176	52.069
9	1.432	4.090	56.159
10	1.411	4.032	60.191

La carga de los factores, que representan la correlación de los ítems con cada factor, sugieren que: los ítems de la dimensión de satisfacción se dividen en dos escalas, una referente a la satisfacción del paciente con cuestiones relacionadas con la diabetes (componente 1) y la otra a la satisfacción con sus relaciones sociales (componente 3). Sólo 6 de los 16 ítems de la dimensión de impacto se agrupan en el componente 2, y tres de los cuatro ítems de la dimensión de preocupación son considerados dentro del componente 4. En los componentes 5-8 se confunden ítems de la dimensión de impacto con los de satisfacción, por ejemplo: el ítem S8 (¿está satisfecho con su sueño?) e I5 (¿con qué frecuencia tiene problemas para dormir?) tienen una alta correlación (0.656,  $p < 0.001$ ), mayor de la que existe entre estos ítems y los ítems de su propia dimensión, por lo que se separan en otro componente independiente (el 5).

Es importante mencionar que el autor del cuestionario original en inglés DQOL<sup>(76)</sup>, no determinó las dimensiones con base en una estructura factorial, sino que la basó en una estructura meramente conceptual basada en su experiencia<sup>(89)</sup>. Por otro lado, ya existían antecedentes de resultados discordantes con la estructura dimensional original al aplicar los cuestionarios DQOL y EsDQOL en distintas poblaciones.

Con una población de 69 adultos jóvenes (media 22 años) del Reino Unido, con diabetes tipo 1<sup>(89)</sup>, se reportó que los 31 ítems referentes a impacto, preocupación por la diabetes y preocupación social/vocacional no mostraron ninguna estructura interpretable, por lo que todos estos ítems fueron englobados en una sola dimensión nombrada "impacto". Con respecto a los 15 ítems de la dimensión de satisfacción, bajo un análisis de factores independiente, se detectaron 2 factores, uno que abarcó 8 ítems relacionados con relaciones sociales y otro de 7 ítems referentes a cuestiones relacionadas con la diabetes, a los que denominaron como Satisfacción Social y Satisfacción con la Diabetes. Así, estos autores evaluaron la calidad de vida en estas 3 dimensiones diferentes a las 4 planteadas en el cuestionario original. En este estudio, Eiser y col<sup>(89)</sup>, calcularon los puntajes para cada dimensión estandarizando las respuestas de la escala de Likert en un rango de 0 a 100, basado en el promedio de la respuesta de los ítems ponderado por las cargas de los factores.

En otro estudio<sup>(74)</sup>, después de analizar la validez del cuestionario EsDQOL aplicado a 105 pacientes españoles adultos con diabetes tipo 1 (media de edad=43 años, rango 16-69) se detectaron 14 factores que explicaron el 74% de la variabilidad total, evidencia de que para esa población existen más de las 4 dimensiones reportadas originalmente. Este mismo autor y sus colaboradores, en otro estudio<sup>(74)</sup>, con una población de 874 personas con diabetes tipo 1 y 2, basan sus resultados de validación en un análisis de factores confirmatorio, con la extracción de 4 componentes, y es en esta publicación donde presentan el cuestionario más reciente EsDQOL, donde con base a los resultados de confiabilidad y validación eliminaron 3 ítems de la dimensión de impacto que existían en la primera versión traducida del cuestionario original en inglés.

En un estudio reciente realizado en México<sup>(66)</sup>, aplicaron el cuestionario DQOL, traducido al español por su grupo de trabajo, a 152 pacientes con diabetes tipo 2 (53 años promedio de edad) y concluyen que existe validez factorial de las cuatro dimensiones originales, sin embargo, las cargas factoriales, muestran que

los ítems de la dimensión de satisfacción se dividen claramente en dos subdimensiones (de 6 ítems cada una) similares tanto a las mencionadas por Eiser<sup>(89)</sup> y a las encontradas en el presente trabajo. Con respecto a los ítems de impacto, 12 de los 20 (el DQOL original en inglés consta de 20 ítems para la dimensión de impacto) se agrupan como un sólo factor, mientras que los otros se confunden con los de satisfacción y otros más no aparecen en la estructura de los primeros cuatro factores. De manera similar sólo 4 de los 8 ítems de preocupación social/vocacional se agrupan en el factor que representa dicha dimensión.

Esta discrepancia en los resultados obtenidos, no es de extrañarse, ya que el efecto de la transculturalización siempre puede estar presente, y es por ello la importancia de detallar la información que se obtiene en cada población<sup>(92)</sup>.

Con base en lo anterior, y con la finalidad de realizar el análisis de la calidad de vida en los pacientes tratados con glibenclamida y metformina, en un contexto universal, en lo que resta de este documento se manejarán los datos de calidad de vida bajo las 3 dimensiones originales.

Para ello, se realizó un análisis de factores confirmatorio, utilizando como técnica de extracción únicamente a los primeros tres componentes principales, el resultado de las cargas de cada ítem se presentan en la Tabla 28.

Nótese que bajo esta estructura 12 de los 16 ítems de la dimensión de satisfacción y los 4 de la dimensión de preocupación quedan bien ubicados, mientras que solamente 7 de los 15 de la dimensión de impacto presentan cargas aceptables (>0.4). Esta estructura representa únicamente el 35% de la variabilidad explicada (Tabla 29).

Esta estructura fue similar a la obtenida en el análisis de los datos manejados de manera independiente para los cuestionarios de los pacientes que recibían tratamiento con glibenclamida o metformina.

**Tabla 28.** Cargas de los 3 primeros factores del cuestionario EsDQOL aplicado a pacientes con diabetes tipo 2.

ÍTEM	COMPONENTE		
	1	2	3
S 1	.760	.165	.149
S 2	.704	.119	.129
S 3	.637	.129	.101
S 4	.731	.208	.075
S 5	.620	-.001	.152
S 6	.326	.042	.374
S 7	.535	-.007	.246
S 8	.356	.338	.304
S 9	.434	.455	.010
S 10	.408	.501	-.046
S 11	.411	.575	.004
S 12	.433	.382	.076
S 13	.433	.233	-.036
S 14	.358	.444	-.087
S 15	.461	.585	-.007

*continuación ...*

**Tabla 28.** ....Continuación

ÍTEM	COMPONENTE		
	1	2	3
I 1	.036	.203	.406
I 2	.143	.114	.378
I 3	.095	.498	.397
I 4	.132	.470	.360
I 5	.078	.368	.329
I 6	.137	.568	.211
I 7	.361	.148	.209
I 8	.286	.382	.097
I 9	-.084	.441	.239
I 10	.048	.578	.043
I 11	.029	.569	.271
I 12	.002	.167	.422
I 13	.079	.571	.407
I 14	.037	-.038	.435
I 15	.198	.063	.328
I 16	.371	-.235	.323
P 1	.081	.191	.582
P 2	.119	.180	.612
P 3	.143	.017	.537
P 4	.004	.058	.556

**Tabla 29.** Valores característicos y varianza acumulada para los 3 componentes extraídos.

Componente	Valor característico (eigenvalue)	Varianza explicada (%)	Varianza acumulada (%)
1	4.677	13.362	13.362
2	4.235	12.101	25.463
3	3.375	9.642	35.106

Para conservar la validez de las dimensiones, los resultados del cuestionario se ponderaron con las cargas de los factores obtenidos en este análisis. Con esta ponderación recibieron menor peso los ítems con baja correlación dentro de su dimensión y mayor peso los que mostraron una alta correlación con la dimensión.

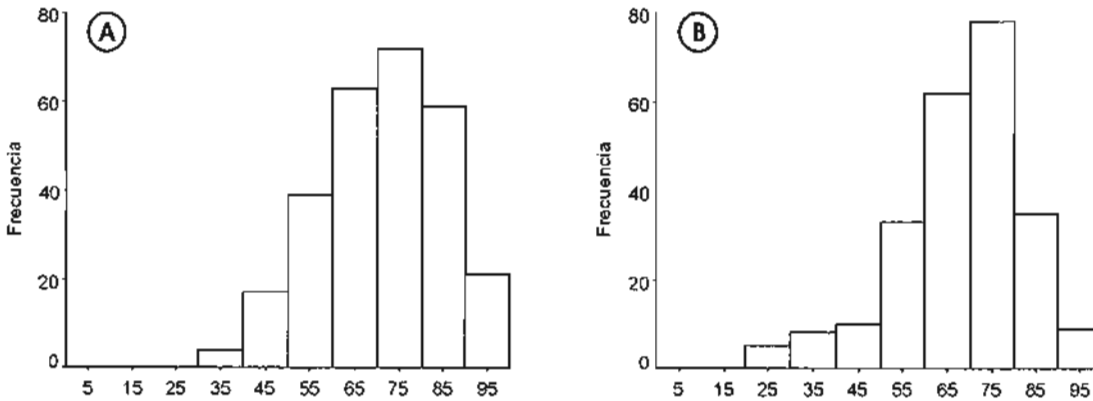
## 8.5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Los valores de calidad de vida se calcularon mediante la ecuación 7 mencionada en metodología, donde la escala varía de 0 a 100, representando los valores mayores una mejor calidad de vida. Las cargas de los ítems de cada dimensión fueron las obtenidas del análisis de factores, restringido a la extracción de los 3 primeros componentes principales con rotación varimax (Tabla 8).

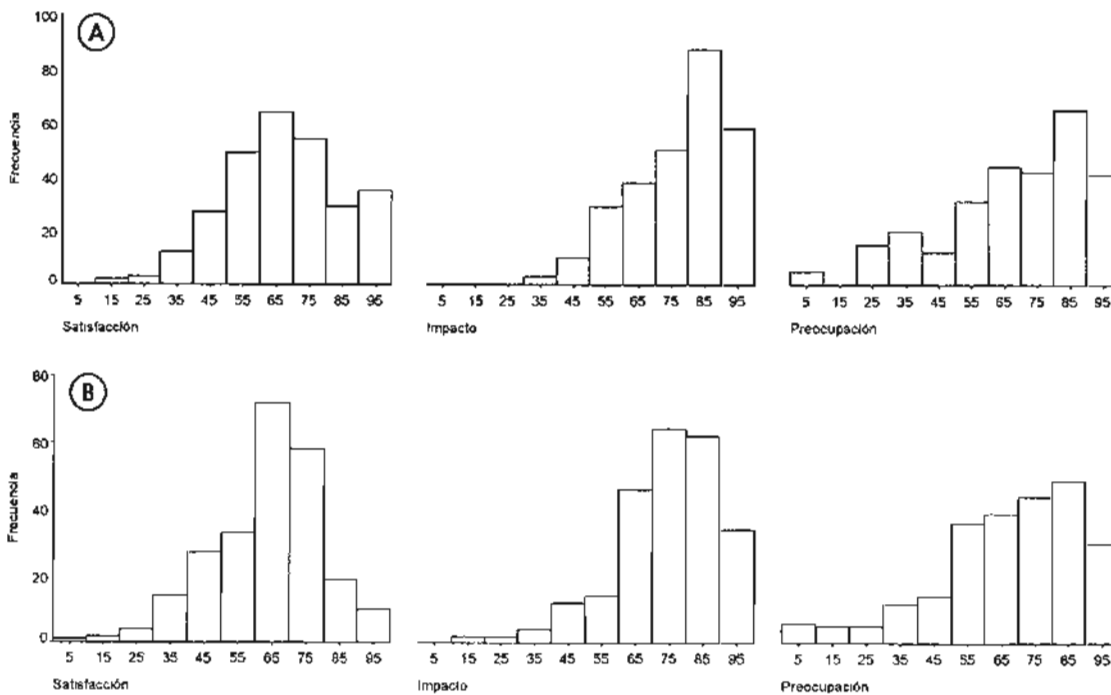
La calidad de vida total (CVT) se calculó con la media aritmética de los valores de las tres dimensiones.

Los puntajes de la CVT (Figura 1) y de la calidad de vida bajo sus distintas dimensiones (Figura 2) presentaron distribuciones sesgadas negativamente, esto es, mayor frecuencia de pacientes ambulatorios con puntajes altos de calidad de vida, solamente uno de los 515 pacientes, mujer casada de 53 años de edad, obtuvo una puntuación de 100 en su calidad de vida total, el 0.6%, 0.6% y 12% de los pacientes obtuvieron el máximo en las dimensiones de satisfacción, impacto y preocupación, respectivamente.

El efecto piso (puntuación de cero) se observó solamente en la dimensión de preocupación con el 1.4%, correspondiente a 2 mujeres, viudas de 71 y 78 años de edad.



**Figura 1.** Distribución de los puntajes estandarizados para la calidad de vida total de los pacientes tratados con glibenclamida (A) y metformina (B).



**Figura 2.** Distribución de los puntajes estandarizados de calidad de vida en sus diferentes dimensiones de los pacientes tratados con glibenclamida (A) y con metformina(B).

Si bien todas las distribuciones son sesgadas negativamente, los resultados de la dimensión de preocupación de los pacientes con ambos tratamientos, se encuentran distribuidos de manera más homogénea en la mitad superior de la escala.

Las estadísticas descriptivas de los puntajes de calidad de vida se presentan en la Tabla 30, donde puede verse que sólo la distribución de la calidad de vida en la dimensión de satisfacción y de los puntajes de la CVT de los pacientes con tratamiento de glibenclamida tiene una distribución normal.

**Tabla 30.** Estadísticas de los puntajes de calidad de vida de pacientes con diabetes tipo 2.

		Mediana	Min	Max	Rango	Rango I.C.	Coef. de asimetría	Coef. de curtosis	P*
Glibenclamida	Satisfacción	67.3	16.5	100	83.5	22.3	-.126	-.261	>0.05
	Impacto	81.1	31.5	100	68.5	20.4	-.765	-.072	<0.001
	Preocupación	75.0	0.0	100	100.0	32.3	-.678	-.122	<0.001
	CVT	72.2	30.9	99	68.3	21.5	-.236	-.538	>0.05
Metformina	Satisfacción	65.8	7.3	100	92.7	17.7	-.607	.747	<0.001
	Impacto	76.1	17.1	100	82.9	19.6	-.996	1.216	<0.001
	Preocupación	74.7	0.0	100	100.0	26.6	-.821	.603	<0.001
	CVT	70.3	21.2	100	78.8	16.7	-.874	1.015	<0.01

\* Significación para la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov

Los puntajes de la calidad de vida de los pacientes entrevistados en este estudio son semejantes a los reportados por Robles<sup>(66)</sup> en su muestra de 152 pacientes del IMSS, quien describe que la media aritmética  $\pm$  desviación estándar (DS) fue de  $69 \pm 13$  para la CVT, mientras que las mismas estadísticas, que no son buenos estimadores para los datos de este estudio, fueron de  $72 \pm 14$  para los 512 pacientes aquí estudiados.

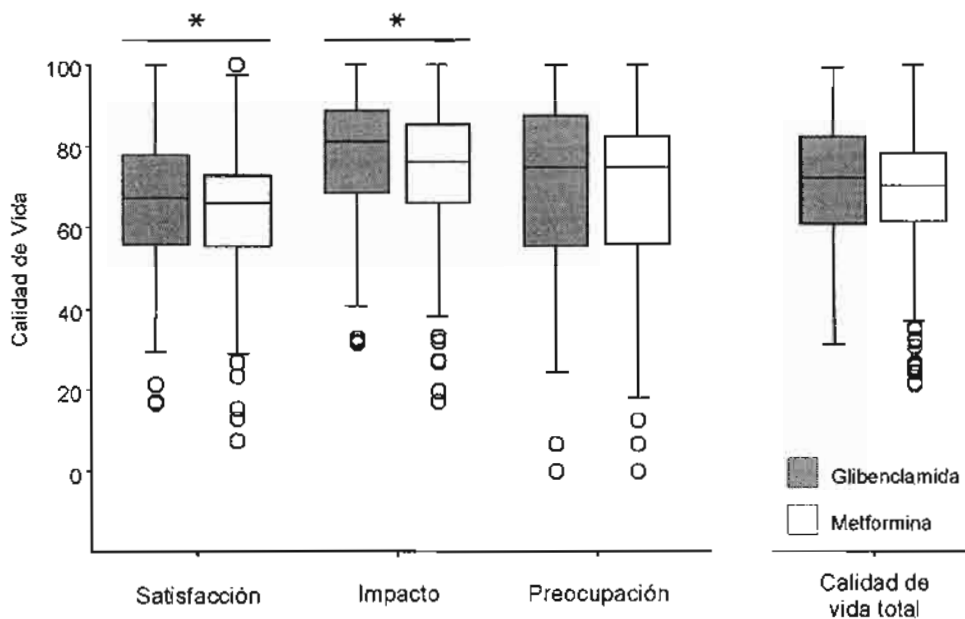
En una muestra de 284 pacientes españoles con diabetes tipo 1, usando el cuestionario EsDQOL de 46 ítems el resultado de la CVT fue de  $72 \pm 10$ <sup>(74,91)</sup> y en pacientes italianos con el cuestionario traducido del DQOL fue de  $68 \pm 19$ <sup>(90)</sup>.

La CVT de pacientes holandeses con diabetes tipo 2, evaluada con el cuestionario EuroQoL 5D, fue de  $0.74 \pm 0.27$  y en pacientes ingleses de 0.81 para mujeres y 0.78 para hombres<sup>(54)</sup>, en una escala de 0 a 1.

En los estudios antes mencionados, la calidad de vida fue estudiada en pacientes adultos mayores, alrededor de 60 años. Mientras que en estudios con adolescentes, los puntajes de la CVT es menor de 40 en una escala de 0 a 100<sup>(93)</sup>.

CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON GLIBENCLAMIDA Y METFORMINA

La CVT de los pacientes que reciben tratamiento de glibenclamida no fue diferente de los que reciben metformina, sin embargo, en la división de la calidad de vida en sus diferentes dimensiones, se encontraron diferencias significativas en la dimensión de satisfacción ( $p=0.048$ ) y en la dimensión de impacto ( $p= 0.018$ ), siendo menor la calidad de vida dimensional en los pacientes tratados con metformina (Figura 3).



**Figura 3.** Boxplot de la calidad de vida de pacientes con diabetes tipo 2. Las cajas están delimitadas por el 1er y 3er cuartil, la línea que cruza la caja representa la mediana y los bigotes los datos mínimos y máximos una vez excluidos los valores atípicos (o). \*  $p < 0.05$  en la comparación con la prueba de Mann Withney.

Ante la pregunta específica del cuestionario ¿Qué tan satisfecho está con su tratamiento actual?, los resultados muestran una asociación significativa con el tratamiento ( $\chi^2=18.9$ ,  $p=0.001$ ). En general, puede decirse que son más los sujetos que están satisfechos con el tratamiento de glibenclamida que con el de metformina (Tabla 31).

**Tabla 31.** Respuesta de los pacientes ante la pregunta S4 (¿qué tan satisfecho está con su tratamiento actual?).

	TRATAMIENTO		TOTAL
	Glibenclamida	Metformina	
Muy satisfecho	78	37	115
Bastante satisfecho	141	156	297
Algo satisfecho	42	26	68
Poco satisfecho	10	12	22
Nada satisfecho	4	9	13
Total	275	240	515

EFFECTO DE LA EDAD SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

Como puede verse en la Figura 4, considerando a todos los pacientes, sin distinción del tratamiento, a mayor edad la calidad de vida es ligera pero significativamente mejor, dado que los pacientes se muestran más satisfechos y con menos preocupaciones debido a su enfermedad.

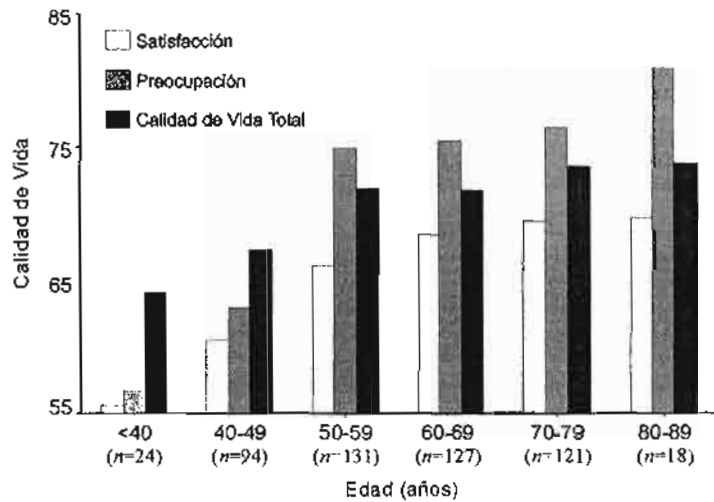


Figura 4. Calidad de vida de acuerdo a la edad de los pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2.

Esta correlación de la calidad de vida y la edad se mantiene en los grupos de pacientes con tratamiento de glibenclamida y metformina (Tabla 32).

Tabla 32. Correlación de Spearman de la calidad de vida y la edad de los pacientes.

	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA	AMBOS
Satisfacción	.197**	.211**	.210**
Impacto	.003	.038	.019
Preocupación	.142*	.251**	.190**
CVT	.141*	.209**	.174**

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

EL GENERO EN LA CALIDAD DE VIDA

No se encontró una diferencia sustancial en la calidad de vida asociada al género. En general, las mujeres tuvieron puntajes ligeramente mayores que los hombres, ya que muestran una mayor satisfacción y les impacta menos la enfermedad (Figura 5). Sin embargo, solamente se observó diferencia significativa entre hombres y mujeres en la dimensión de preocupación, en la que las mujeres mostraron estar más preocupadas con cuestiones relacionadas con la diabetes



(Figura 5). Estos resultados difieren a los obtenidos en algunos estudios que se han realizado en otros ámbitos geográficos<sup>(62-65,94)</sup>.

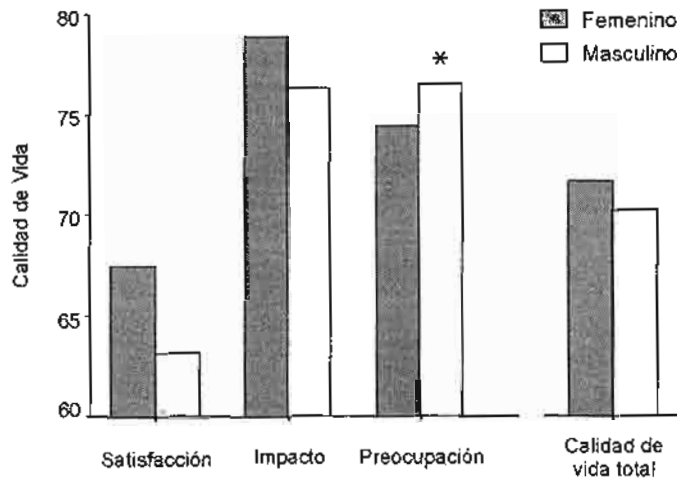


Figura 5. Calidad de vida y sexo de los pacientes con diabetes tipo 2.

### EFFECTO DEL NIVEL DE GLUCOSA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

La Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control de la diabetes<sup>(3)</sup>, marca en su apéndice normativo para las metas básicas del tratamiento y criterios para evaluar el grado de control del paciente, que una concentración de glucosa en ayuno mayor de 140 mg/dL será considerada como un mal control del paciente.

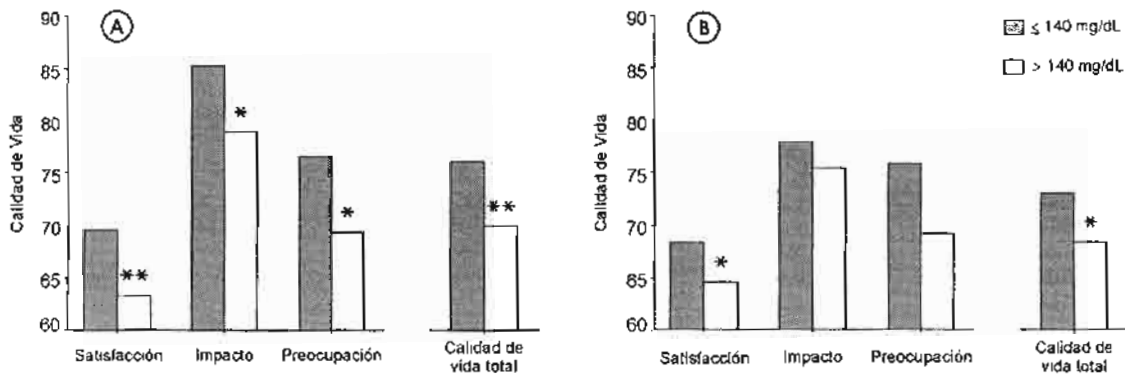
Pudo observarse, en la muestra estudiada, que no existe un control efectivo de los niveles de glucosa, ya que en más del 60% de los registros de los pacientes entrevistados, la concentración de glucosa plasmática en ayuno el día de la visita al centro de salud, fue mayor de 140 mg/dL (Tabla 33). Este mal control metabólico es independiente del tratamiento ( $\chi^2=0.193, p>0.05$ ).

Tabla 33. Pacientes con concentraciones de glucosa menores y mayores de 140 mg/dL.

	CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA		Total
	≤ 140 mg/dL	> 140 mg/dL	
Glibenclamida	106 (38.5%)	169 (61.5%)	275
Metformina	88 (36.7%)	152 (63.3%)	240
Total	194 (37.7%)	321 (63.2%)	515

El resultado encontrado es consistente con el hecho de que la glibenclamida si debe disminuir el nivel de glucosa en sangre, siempre y cuando los pacientes se adhieran al tratamiento indicado por el médico. En este caso, los resultados podrían estar sugerir una falta de adherencia o cumplimiento con la prescripción e indicaciones del médico.

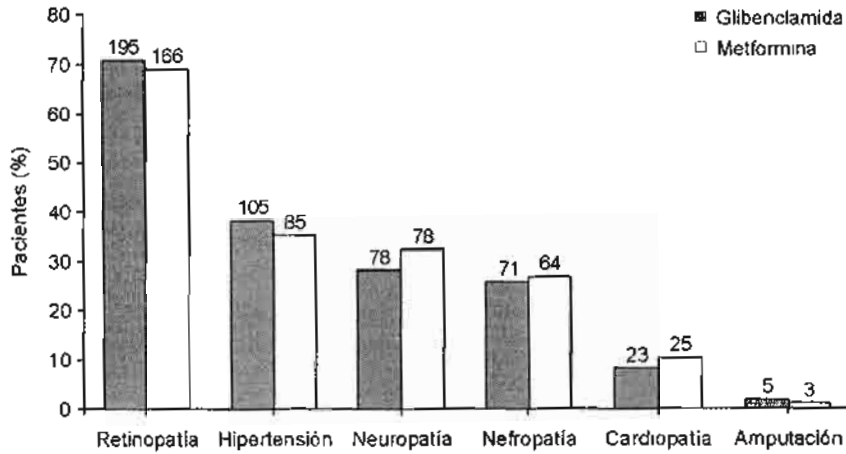
La falta de control en la concentración de glucosa afecta la calidad de vida de los pacientes, siendo menor en aquellos que tienen concentraciones mayores de 140 mg/dL, este deterioro fue más evidente en los pacientes tratados con glibenclamida (Figura 6).



**Figura 6.** Calidad de vida en pacientes ambulatorios con concentraciones de glucosa menores y mayores de 140 mg/dL. Las barras representan la mediana del puntaje de calidad de vida en pacientes tratados con glibenclamida (A) y metformina (B). \*  $p < 0.05$  y \*\*  $p < 0.01$ .

### INFLUENCIA DE LAS COMORBILIDADES EN LA CALIDAD DE VIDA

Es bien conocido que la diabetes en cualquiera de sus formas, es caracterizada por el desarrollo de patologías microvasculares sobre la retina, glomérulos renales y nervios periféricos <sup>(95,96)</sup>. En el presente estudio, se encontró una amplia presencia de comorbilidades, en aproximadamente el 87% de la muestra, siendo la más frecuente la retinopatía en alrededor del 70% de los pacientes. La frecuencia de la presencia de comorbilidades puede apreciarse en la Figura 7.

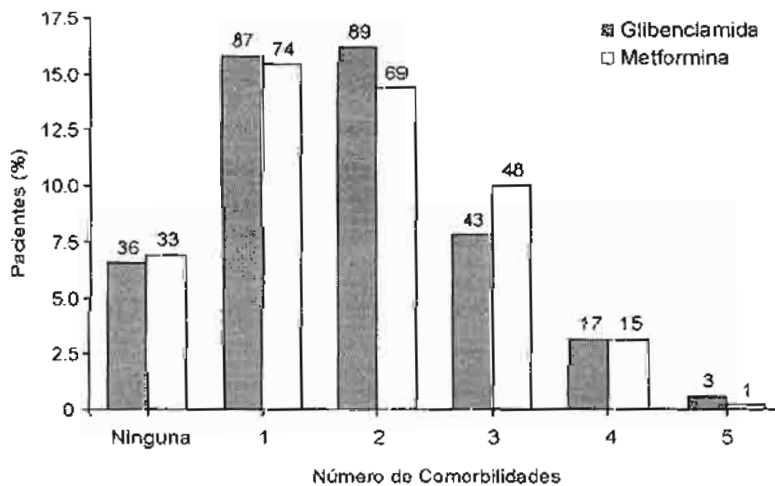


**Figura 7.** Presencia de comorbilidades en pacientes con diabetes Tipo 2. El número sobre la barra indica el número de pacientes.

Según lo reportado en el Estudio Epidemiológico de retinopatía diabética en Wisconsin, casi toda la población con diabetes tipo 1 y más del 60% de la población con diabetes tipo 2, poseen retinopatía y es la causa frecuente de los nuevos casos de ceguera de gente joven (diabetes tipo 1) y en adultos mayores (diabetes tipo 2)<sup>(95)</sup>.

Dada que esta comorbilidad es la de mayor frecuencia, actualmente se ha diseñado un cuestionario para evaluar la calidad de vida en pacientes diabéticos con retinopatía (RetDQOL)<sup>(96)</sup>.

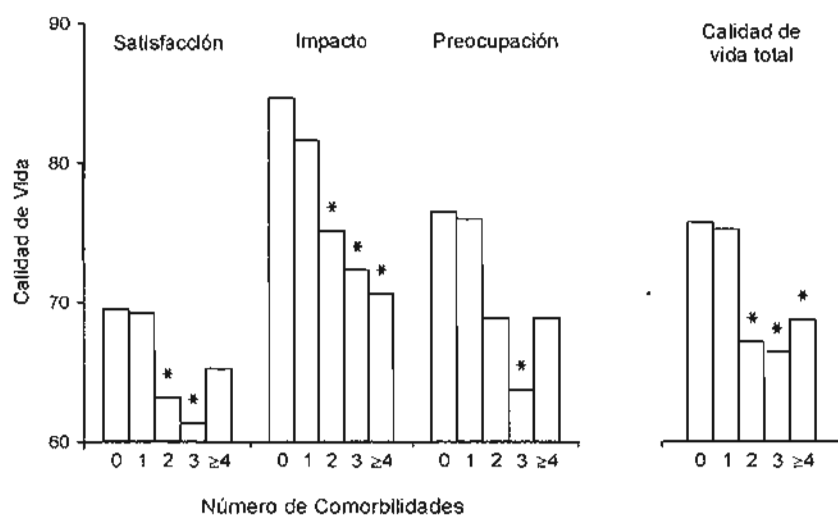
En este estudio, el 13% de los pacientes entrevistados no presentó ninguna comorbilidad, mientras que los demás presentaron una o más de ellas (Figura 8).



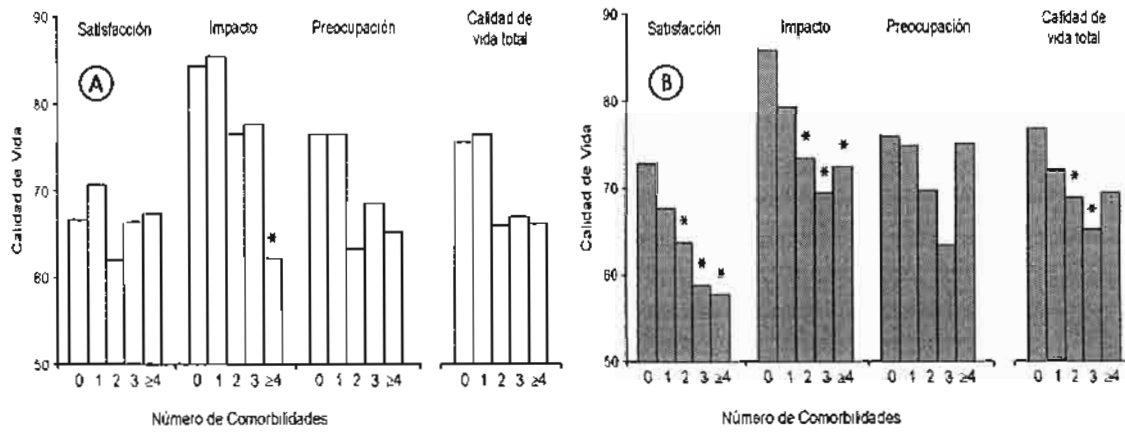
**Figura 8.** Número de comorbilidades presentes en los pacientes entrevistados. El número sobre la barra representa el número de pacientes.

El aumento en el número de comorbilidades afecta la calidad de vida de los pacientes (Figura 9), lo que coincide con lo reportado por otros autores<sup>(18,49,76)</sup>, y lo que apoya la validez divergente de cuestionario EsDQOL.

La disminución de la calidad de vida con el aumento del número de comorbilidades es más evidente en la dimensión de impacto, sobre todo en los pacientes que reciben metformina, en éstos, el número de comorbilidades impacta también sobre las dimensiones de satisfacción, y se ve reflejado ligeramente sobre su CVT. Una posible interpretación de los resultados obtenidos, es que la metformina no fue prescrita tomando en consideración las contraindicaciones reportadas en la literatura científica. A la metformina se le ha asociado con el riesgo de acidosis láctica y se considera contraindicada en muchas condiciones hipoxémicas crónicas que se vinculan con la acidosis láctica, tales como las enfermedades cardiovasculares (incluyendo hipertensión), renales, hepáticas, pulmonares y con el hecho de tener edad avanzada<sup>(25)</sup>. En el grupo de pacientes tratados con metformina (240) se encontró que el 86% padecían comorbilidades, de ellos, 166 (69.2%) sufren de retinopatía, 110 (45.8%) sufren de enfermedades cardiovasculares y 64 (26.7%) de nefropatía (ver Figuras 7 y 8). Como se mencionó anteriormente, sólo el 13% de los pacientes tratados con metformina o glibenclamida no presentaron ninguna comorbilidad.



**Figura 9.** Calidad de vida de pacientes con tratamiento de glibenclamida y metformina de acuerdo al número de comorbilidades. Los asteriscos indican la diferencia significativa con respecto a la calidad de vida de pacientes que no presentan ninguna comorbilidad (Prueba de Dunn,  $\alpha=0.05$ ).



**Figura 10.** Calidad de vida de pacientes con tratamiento de glibenclamida (A) y metformina (B) de acuerdo al número de comorbilidades. Los asteriscos indican la diferencia significativa con respecto a la calidad de vida de pacientes que no presentan ninguna comorbilidad (Prueba de Dunn,  $\alpha=0.05$ ).

### PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES EN EL CLUB DE DIABÉTICOS

El 23% (116 de 512) de los pacientes entrevistados asisten al los clubes de diabéticos de la Delegación Iztapalapa, sin embargo, al parecer esta participación no afecta su calidad de vida, además de que tampoco se encontró una asociación con los niveles de glucosa ( $\chi^2=0.013$ ,  $p=0.013$ ) (Tabla 34).

**Tabla 34.** Número de pacientes con control de glucosa y su relación con la asistencia al club de diabéticos.

Asistencia al club	Concentración de glucosa		Total
	$\leq 140$ mg/dL	$> 140$ mg/dL	
Si	45 (37.3%)	71 (62.7%)	116
No	149 (38.8%)	250 (62.3%)	399
Total	194	321	515

### VARIABLES QUE AFECTAN LA CALIDAD DE VIDA

Con el fin de conocer el impacto de las diferentes variables sobre la calidad de vida, se analizó la correlación bivariable, mediante el coeficiente de correlación de Spearman (Tabla 35). Las variables que tuvieron alta correlación con la calidad de vida fueron: la edad, el nivel de glucosa, el tratamiento, el tiempo de tratamiento y la presencia de algunas comorbilidades.

**Tabla 35.** Coeficientes de correlación de Spearman de las variables demográficas y clínicas con la calidad de vida de los 515 pacientes.

	SATISFACCIÓN	IMPACTO	PREOCUPACIÓN	CVT
Edad	.209**	.008	.187**	.167**
Sexo	.081	.057	-.089*	.001
Peso	-.070	.033	-.055	-.048
Nivel de Glucosa	-.257**	-.121**	-.159**	-.226**
Presión sistólica	-.030	-.056	-.015	-.034
Presión diastólica	-.064	-.048	-.080	-.085
Tratamiento	-.087*	-.104*	-.036	-.066
Tiempo del Tratamiento	.183**	.042	.100*	.131**
Duración de la Diabetes	.085	-.059	.082	.053
Ocupación	-.077	.079	.009	-.001
Estado Civil	.025	.011	.062	.025
Nivel escolar	-.073	.076	-.013	-.009
Nefropatía	-.165**	-.180**	-.134**	-.197**
Neuropatía	-.152**	-.230**	-.175**	-.226**
Hipertensión	-.007	-.073	.009	-.035
Cardiopatía	-.014	-.093*	-.007	-.040
Retinopatía	-.133**	-.171**	-.074	-.144**
Amputación	-.084	-.095*	.007	-.058

\* correlación significativa a un nivel de  $p < 0.05$ \*\* correlación significativa a un nivel de  $p < 0.01$ 

Con las variables que tuvieron una correlación significativa se realizó una regresión logística ordinal, para lo cual los puntajes de calidad de vida fueron categorizadas en cuatro niveles de acuerdo a los cuartiles de su distribución. En el modelo de regresión, las variables continuas fueron incluidas como covariables y las categóricas como factores.

Cabe mencionar que la matriz de correlaciones con las variables transformadas fue muy similar a la presentada en la Tabla 35.

Los resultados de la regresión logística (Tabla 36) sugieren que las únicas variables que afecta significativamente, tanto la calidad de vida total como la calidad de vida en todas sus dimensiones son: la concentración de glucosa de los pacientes y la presencia de neuropatía, en el caso de la concentración de glucosa, el coeficiente negativo indica que a mayor concentración de glucosa la calidad de vida es menor.

**Tabla 36.** Efecto de las variables sociodemográficas y clínicas que afectan la calidad de vida

	SATISFACCIÓN		IMPACTO		PREOCUPACIÓN		CVT	
	Coef.	$p$	Coef.	$p$	Coef.	$p$	Coef.	$p$
Edad	0.021	0.002	-0.004	0.609	0.022	0.001	0.018	0.009
Sexo (Masculino)	-0.345	0.080	-0.321	0.101	0.359	0.066	0.01	0.960
Nivel de glucosa	-0.006	0.000	-0.003	0.017	-0.003	0.005	-0.005	0.000
Tratamiento (Glibendávida)	0.202	0.214	0.383	0.018	0.040	0.805	0.197	0.227
Tiempo de tratamiento	0.032	0.046	-0.009	0.565	0.016	0.313	0.01	0.544
Nefropatía (Presencia)	-0.374	0.048	-0.430	0.022	-0.427	0.023	-0.553	0.004
Neuropatía (Presencia)	-0.437	0.015	-0.833	0.000	-0.592	0.001	-0.828	0.000
Retinopatía (Presencia)	-0.467	0.010	-0.464	0.010	-0.332	0.064	-0.437	0.015
Amputación (Presencia)	-0.753	0.265	-1.629	0.027	0.322	0.621	-0.596	0.368

Eliminando a las variables no significativas, los modelos de regresión finales están determinados por las variables significativas, cuyos coeficientes se muestran en la Tabla 37.

**Tabla 37.** Variables significativas que afectan la calidad de vida.

	SATISFACCIÓN		IMPACTO		PREOCUPACIÓN		CVT	
	Coef.	<i>p</i>	Coef.	<i>p</i>	Coef.	<i>p</i>	Coef.	<i>p</i>
Edad	0.022	0.001			0.021	0.002	0.019	0.005
Nivel de glucosa	-0.006	0.000	-0.003	0.019	-0.004	0.003	-0.005	0.000
Tratamiento (Glibenclámda)			0.377	0.019				
Tiempo de tratamiento	0.033	0.038						
Nefropatía (Presencia)			0.394	0.035	0.506	0.006	0.559	0.003
Neuropatía (Presencia)	0.499	0.005	0.819	0	0.611	0.001	0.846	0.000
Retinopatía (Presencia)	0.496	0.006	0.461	0.009			0.442	0.014
Amputación (Presencia)			1.742	0.018				
Significación del modelo		0.000		0.000		0.000		0.000
Coef. de McFadden	0.050		0.042		0.033		0.056	

Así, la **CVT** de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se ve afectada principalmente por la edad, los niveles de glucosa y por la presencia de algunas comorbilidades, en particular, la neuropatía. Estos resultados son consistentes con el hecho de que uno de los tratamientos (metformina) esta contraindicada para los pacientes con diabetes tipo 2 de edad avanzada y con ciertos tipos de comorbilidades.

En el presente estudio los modelos obtenidos mediante el análisis de regresión logística ordinal, resultaron ser significativos, sin embargo, de baja capacidad predictiva, dado el bajo coeficiente de McFadden.

El coeficiente de McFadden, también llamado Índice de razón de verosimilitud, es análogo del coeficiente  $R^2$  en la regresión lineal múltiple y si bien sus valores quedan definidos en el rango 0-1, valores de **0.2** a **0.4** son considerados altamente satisfactorios<sup>(80)</sup>.

## 9. *LIMITACIONES DEL ESTUDIO*



Las limitaciones del presente estudio son las intrínsecas del diseño adoptado. El cuestionario EsDQOL de origen extranjero traducido al español, piloteado y adaptado para la población estudiada en México estuvo diseñado originalmente para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y ha sido empleado en otros trabajos para tipo 2. En la presente investigación se piloteó y utilizó sin el ítem que corresponden a pacientes con diabetes tipo 1 o sea insulino dependientes, lo cual constituye en si mismo un sesgo.

## 10. CONCLUSIONES

El cuestionario, aplicado a los 515 pacientes con diabetes tipo 2 resultó ser válido y confiable.

A diferencia de otros estudios no se encontró una diferencia sustancial en la calidad de vida relacionada con el género. Solamente en la dimensión de preocupación, se encontró una diferencia significativa ya que las mujeres incluidas en este estudio mostraron estar ligeramente más preocupadas por la enfermedad que los hombres.

En ambos grupos de tratamientos la calidad de vida fue significativamente mejor a medida que la edad de los pacientes era mayor.

Se detectó que el 60% de los pacientes de ambos grupos de tratamientos tenían un bajo control del nivel de glucosa en sangre, con concentraciones mayores de 140 mg/dL, lo que afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes siendo más evidente el deterioro en los pacientes tratados con glibenclamida.

En el 86% de los pacientes incluidos en la muestra se detectó la presencia de comorbilidades, siendo la retinopatía la más frecuente (en el 70% de los pacientes).

La calidad de vida total de los pacientes que reciben tratamiento de glibenclamida no fue diferente de los que reciben metformina, sin embargo, en la división de la calidad de vida en sus diferentes dimensiones, se encontraron diferencias significativas en la dimensión de satisfacción ( $p=0.048$ ) y en la dimensión de impacto ( $p=0.018$ ), siendo menor la calidad de vida en estas dimensiones para los pacientes tratados con metformina *versus* los tratados con glibenclamida.

A mayor número de comorbilidades menor calidad de vida, lo que fue más evidente en la dimensión de impacto, sobre todo en los pacientes tratados con metformina. Este hecho es consistente con lo reportado en la literatura científica sobre las contraindicaciones de la metformina en pacientes de edad avanzada y con algunas comorbilidades.

Las variables que afectan significativamente tanto la calidad de vida total como la calidad de vida en todas sus dimensiones, para la población de este estudio son: la edad, la concentración de glucosa en sangre y la presencia de comorbilidades en particular la neuropatía.

Se concluye también que los pacientes tratados con metformina están en su mayoría mal prescritos, dado que un alto número de ellos son de edad avanzada y presentan un importante número de comorbilidades para las cuales esta contraindicado dicho fármaco.

## 11. RECOMENDACIONES

- a) El concepto de uso racional de medicamentos debe ser tomado en consideración en el momento de la prescripción, por ejemplo, en el caso de los pacientes tratados con metformina y con comorbilidades como hipertensión arterial, neuropatía, daño renal y hepático, no se aplicó el concepto de uso racional de los medicamentos y repercutió en la percepción de la calidad de vida.
- b) Se podría reducir el número de ítems del cuestionario EsDQOL, obteniéndose la misma información.
- c) El cuestionario podría adaptarse por población etaria.
- d) Se recomienda la presencia del profesional farmacéutico en el equipo de salud para contribuir a una farmacoterapia más racional.
- e) Se recomiendan cursos de educación continua para todo el personal del equipo de salud.
- f) Se sugiere realizar más estudios de calidad de vida en México.

## 12. *REFERENCIAS*

1. Gómez-Vela M y Sabeñ EN. Calidad de Vida, evolución del concepto y su influencia en la investigación y la práctica. *Boletín Interno del Instituto Universitario de Integración en la Comunidad*, 2000, Facultad de Psicología, Universidad de Salamanca.
2. Prieto L y Badia X. (2001). Cuestionarios de salud: concepto y metodología. *Atención Primaria* 28(3): 201-209.
3. Secretaría de Salud. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria para quedar como Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes.
4. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. 1993. Secretaría de Salud, México D.F.
5. Casas AJ, Repuyo LJR y Pereyra CJ.(2001). Medidas de Calidad de Vida Relacionadas con la Salud: conceptos básicos, construcción y adaptación cultural. *Med. Clin. Barcelona* 116: 789-796.
6. Velázquez MO, Lara EO y Peña CA. (1999). La Diabetes en México. [en línea] Bulletin 8. Epidemiological Bulletin of the El Paso Field Office. <[www.fep.paho.org/diabetesbul/english/default.asp](http://www.fep.paho.org/diabetesbul/english/default.asp)>[Consulta: Nov. 2004].
7. Jonsson B. (1998). The Economic Impact of Diabetes. *Diabetes Care* 21(suppl 3): C7-C10.
8. American Diabetes Association. (2002). Direct and Indirect Costs of Diabetes in the United States [en línea]. <<http://www.diabetes.org/diabetes-statistics/cost-of-diabetes-in-us.jsp>> [Consulta: Nov. 2004 ].
9. American Diabetes Association. (2002). El Efecto Devastador de la Diabetes. [en línea] <http://www.diabetes.org/espanol/todo-sobre-la-diabetes/efecto.jsp> [Consulta: Nov. 2004 ].
10. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud. 2000. Secretaría de Salud, México D.F.
11. Secretaría de Salud. Lineamientos para la Prevención y Control de la Diabetes. 2000. Secretaría de Salud, México D.F.
12. Velázquez MO, Lara EA, Tusie LMT y González Ch.A. (sf). Diabetes. Prevención Primaria: Una Necesidad del Siglo XXI. [en línea] <[http://www.mejorvida.com/publica/publica.am?id\\_publica=187&tipo\\_publica=Articulo](http://www.mejorvida.com/publica/publica.am?id_publica=187&tipo_publica=Articulo)> [Consulta: Nov. 2004 ].
13. Davis S. N. y Granner D. K., Insulina fármacos hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endócrino (1996). En: Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª. edición en español. McGraw-Hill Interamericana.
14. Secretaría de Salud. Diabetes: Agentes Hipoglucemiantes. Centro de información de medicamentos de la Secretaría de Salud del D.F. Boletín núm. 5, Sep.-Oct 2001. Secretaría de Salud, México D.F.
15. Simó R y Hernández C. (2002). Tratamiento de la Diabetes mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica. *Rev. Esp. Cardiol.* 55(8): 845-860.

16. Herrera-Pombo JL. (2001). Sulfonilureas y biguanidas en el tratamiento de la diabetes. *JANO* 60(1391): 57-59.
17. National Diabetes Information Clearinghouse. (2002). Medicamentos para las personas con diabetes. [en línea] NIH Publication No. 02-4222S. <[http://diabetes.niddk.nih.gov/spanish/pubs/medicines\\_ez/](http://diabetes.niddk.nih.gov/spanish/pubs/medicines_ez/)> [Consulta: Nov. 2004 ].
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group.(1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas and insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352(12): 837-853.
19. DINFOR S. A. de C. V. P. R. VADEMECUM. 2003. [en línea] <[www.iqb.es/Cbasicas/Farma.htm](http://www.iqb.es/Cbasicas/Farma.htm)> [Consulta: 2003].
20. Lacy ChL, Armstrong LL, Goldman MP y Lance LL. (2000). Glibenclamide. Drug Information Handbook. 2000-2001. Brothers Book Co. Chicago IL. p. 442-443.
21. American Diabetes Association. 2002. Metformina.. [en línea] <[www.diabetes.org.mx](http://www.diabetes.org.mx)> [Consulta: Nov. 2004 ].
22. Lacy ChL, Armstrong LL, Goldman MP y Lance LL. (2000). Metformin. Drug Information Handbook. 2000-2001. Brothers Book Co. Chicago IL. p: 610-612.
23. Hospital San Martín de Quillota. (sf). Metformina. [en línea] <[www.hsmq.cl/farmacia/farm025.htm](http://www.hsmq.cl/farmacia/farm025.htm)> [Consulta: Nov. 2004 ].
24. Clifford JB, Path MRC y Turner RC. (1996). Metformin. *New Eng. J. Med.* 334(9): 574-579.
25. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G y Salpeter E. (2003). Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. En: *The Cochrane Library* 2003, Issue 1. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK.
26. Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF.(1996). Principles of Pharmacoeconomics. En: *Introduction to Pharmacoeconomics*. Second edition. W. Harvey Whitney Books Company. Cincinnati, OH.
27. Hoechst Marion Roussel. Farmacoeconomía, 1a. edición, 1998, Intersistemas S. A. de C. V. México.
28. Sanz GA. (2001). Otras evaluaciones farmacoeconómicas: Análisis coste/utilidad, coste/beneficio y minimización de costes. [en línea] OFFARM 20(1): 122-125. <[http://db2.doyma.es/pdf/4/04v20n01a010\\_16pdf001.pdf](http://db2.doyma.es/pdf/4/04v20n01a010_16pdf001.pdf)> [Consulta: Nov. 2004 ].
29. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL y Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition, 1998. Oxford Medical Publications. Oxford.
30. Domínguez A. (1999). Economía de la Salud (Health Economics). *Boletín Club de Farmacoeconomía vol 4 No. 3*.
31. Bonomi AE, Patrick DL, Bushnell DM y Martin M. (2000). Quality of life measurement will we ever be satisfied? *J. Clin. Epidemiol.* 53: 19-23.



32. Guyatt GH, Feeny DH y Donald LP. (1993). Measuring Health-related Quality of Life. *Ann. Intern. Med.* 118: 622-629.
33. Badia X. y Baró E. (2001). Cuestionarios de salud en España y su uso en atención primaria. *Atención Primaria* 28 (5). 349-356.
34. Testa MA y Simonson DC. (1996). Assessment of quality-of-life outcomes. *New Eng. J. Med.* 334(1): 835-840.
35. Guyatt GH y Jaeschke RJ. (1997). Reassessing quality-of-life instruments in the evaluation of new drugs. *Pharmacoeconomics* 12 (6): 621-626.
36. Coons SJ, Rao S, Keininger DL y Hays RD. (2000). A comparative review of generic quality-of-life instruments. *Pharmacoeconomics* 17(1): 13-35.
37. Green C, Brazier J y Deverill M. (2000). Valuing health-related quality of life: A review of health state valuation techniques. *Pharmacoeconomics* 17(2): 151-165.
38. Golomb BA, Vickrey BG y Hays RD. (2001). A review of health-related quality-of-life measures in stroke. *Pharmacoeconomics* 19(2): 155-185.
39. Anderson RT, Aaronson NK y Wilkin D. (1993). Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual. Life Res.* 2: 369-395.
40. Testa MA, Anderson RB, Nackley JF, Hollenberg NK and The Quality of Life Hypertension Study Group. (1993). Quality of life and hypertensive therapy in men: A comparison of captopril with enalapril. *New Eng. J. Med.* 328(13): 907-913.
41. Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt ChJ, Jenkins CD, Klerman GL y Williams GH. (1986). The Effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *New Eng. J. Med.* 314(26): 1657-1664.
42. Fernández LJA, Siegrist J, Hernández MR, Broer M y Cueto-Espinar A. (1994). Study of quality of life on rural hypertensive patients: Comparison with the general population of the same environment. *J. Clin. Epidemiol.* 47(12): 1373-1380.
43. Rebollo P, Fernández-Vega F y Ortega F. (2001). La evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en enfermos con hipertensión arterial. *Hipertensión* 18(9): 429-439.
44. Espinosa MMJ, Alonso J, Ancochca J. y González A. (2002). Calidad de vida en asma: fiabilidad y validez del cuestionario genérico SF-36 aplicado a la población asmática de un área sanitaria. *Arch Bronconeumol.* 38(1): 4-9.
45. Marquis P, Comte S y Leher P. (2001). International validation of the CLAUS-S quality-of-life questionnaire for use in patients with intermittent claudication. *Pharmacoeconomics* 19(6): 667-677.
46. Walker MD, Salek SS y Bayer AJ. (1998). A review of quality of life in Alzheimer's disease. Part 1: Issues in assessing disease impact. *Pharmacoeconomics* 14(5): 499-530.
47. Parsons DS y Harris DCH. (1997). A review of quality of life in chronic renal failure. *Pharmacoeconomics* 12(2): 140-160.

48. O'Connor RM, Johannesson M, Hass SL y Kobelt-Nguyen G.(1998). Urge incontinence: Quality of life and patients' valuation of symptom reduction. *Pharmacoeconomics* 14(5): 531-539.
49. Cheng AY, Tsui EY, Hanley AJG y Zinman B. (1999). Cultural adaptation of the diabetes quality-of-life measure for Chinese patients. *Diabetes Care* 22(7): 1216-1217.
50. Johnson JA, Nowatzki TE y Coons SJ. Health-related quality of life of diabetic pima Indians. *Med. Care* 34(2): 97-102.
51. Bradley C y Lewis KS. (1990). Measures of psychological Well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabetic Med.* 7: 445-451.
52. Weinberger M, Kirkman MS, Samsa GP, Cowper PA, Shortliffe EA, Simel DL, Feussner JR. (1994). The relationship between glycemic control and health-related quality of life in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Med. Care* 32(12): 1173-1181.
53. Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J y Chobanian L. (1997). Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care* 20(4): 562-567.
54. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GEHM, Wolffenbuttel BHR y Niessen LW. (2002). Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 458-463.
55. Testa MA, Simonson DC y Turner RR. (1998). Valuing quality of life and improvements in glycemic control in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21(Suppl. 3): C44-C52.
56. Testa MA y Mphil. (2000). Quality-of-life assessment in diabetes research: Interpreting the magnitude and meaning of treatment effects. *Diabetes Spectrum* 13 (1): 29-35.
57. Polonsky WH. (2000). Understanding and assessing diabetes-specific quality of life. *Diabetes Spectrum* 13 (1): 36-72.
58. Rubin RR. (2000). Diabetes and quality of life. *Diabetes Spectrum* 13 (1): 21-23.
59. Snoek FJ. (2000). Quality of life: A closer at measuring patients' well-being. *Diabetes Spectrum* 13(1): 24-28.
60. Russell E y Glasgow. (1997). Behavioral and psychosocial measures for diabetes care: What is important to assess? *Diabetes Spectrum* 11(1): 12-17.
61. Schafer LC. (2000). Fostering quality of life in individuals with diabetes. *Diabetes Spectrum* 13(1): 50.
62. Shen W, Kotsanos JG, Huster WJ, Mathias SD, Andrejasich CM y Patrick DL. (1999). Development and validation of the diabetes quality of life clinical trial questionnaire. *Med. Care* 37(4 Suppl Lilly): AS45-AS66.
63. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A y Plowright R. (1999). The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: The ADDDQoL. *Qual. Life Res.* 8: 79-91.

64. Boyer JG y Earp LJA. (1997). The Development of an instrument for assessing the quality of life with diabetes: Diabetes-39. *Med. Care* 35(5): 440-453.
65. Anderson RM, Fitzgerald JT., Wisdom K Davis WK y Hiss RG. (1997). A Comparison of global versus disease-specific quality-of-life measures in patients with NINNM. *Diabetes Care* 20(3): 299-305.
66. Robles GR, Cortázar J, Sánchez-Sosa JJ y Paéz AF.(2003). Evaluación de la calidad de vida en Diabetes Mellitus Tipo II: propiedades psicométricas de la versión en español del DQOL. *Psicothema* 15(2): 247-252.
67. Velarde-Jurado E y Avila-Figueroa C. (2002). Evaluación de la calidad de vida. *Salud Pública de México* 44 (4): 349-361.
68. Velarde-Jurado E y Avila-Figueroa C. (2002). Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. *Salud Pública de México* 44(5): 448-463.
69. Lara-Muñoz MC, Ponce LS y de la Fuente JR. (1995). Conceptualización y medición de la calidad de vida de pacientes con cáncer. *Rev. Invest. Clin.* 47(4): 315-327.
70. Robles GR. (2002). Evaluación y modificación de la calidad de vida de personas con diabetes mellitus tipo II (Tesis de Doctorado en Psicología). UNAM, Facultad de Psicología.
71. De los Ríos CJL, Sánchez SJJ, Barrios SP y Guerrero SV. (2004). Calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Med. IMSS* 42(2): 109-116.
72. López-Carmona JM, Ariza-Andraca CR, Rodríguez-Moctezuma JR. y Murguía-Miranda C. (2003). 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(4): 259-268.
73. Rodríguez MR, López CJM, Murguía MC, Hernández SJL y Martínez BM. (2003). Validez y consistencia del instrumento FANTASTIC para medir estilo de vida en diabéticos. *Rev. Med. IMSS* 41 (3): 211-220.
74. Millan M. (2002). Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (EsDQOL). *Atención Primaria* 29(8): 517-521.
75. Bradley C (Ed). *Handbook of Psychology and Diabetes: A guide to psychological measurement in diabetes research and practice*, 3th. edition. 2001. Harwood Academic Publishers. Amsterdam.
76. Jacobson A, Barofsky I, Cleary P, Rand L y DCCT Research Group. (1988). Reliability and validity of a diabetes quality-of-Life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes Care* 11(9): 725-732.
77. Guadagnoli E y Velicer WF. (1988). Relation of sample size to the stability of component patterns. *Psychol. Bull.* 103: 265-275.
78. Gorusch RL. *Factor Analysis*, 2nd edition, 1983. Lawrence Erlbaum Associates. Hillsdale, NJ.
79. Comrey AL y Lee HB. *A first course in factor analysis*, 2nd edition, 1992. Lawrence Erlbaum Associates. Hillsdale, NJ.
80. Tabachnick BG y Fidell LS. *Using Multivariate Statistics*, 4th edition, 2001. Harper Collins. New York

81. Nunnally JC (1978). *Psychometric Theory* (2nd ed.). McGraw Hill. En: Sample size and subject to item ratio in principal components analysis. Osborne, Jason W. & Anna B. Costello. [en línea] *Practical Assessment, Research & Evaluation* 9(11), 2004. <<http://PAREonline.net/getvn.asp?v=9&n=11>> [Consulta: Nov. 2004].
82. MacCallum RC, Widaman KF, Preacher KJ y Hong S. (2001). Sample size in factor analysis: The role of model error. *Multivar. Behav. Res.* 36: 611-637.
83. Osborne, Jason W. & Anna B. Costello. (2004). Sample size and subject to item ratio in principal components analysis. [en línea] *Practical Assessment, Research & Evaluation* 9(11). <<http://PAREonline.net/getvn.asp?v=9&n=11>> [Consulta: Nov. 2004].
84. Pedhazur EJ y Schmelkin LP. *Measurement, design and analysis: An integrated approach*. 1991. Lawrence Erlbaum Associates. Hillsdale, NJ.
85. Walters SJ, Campbell MJ y Paisley S. (2001). Methods for determining sample sizes for studies involving health-related quality of life measures: A Tutorial. *Health Serv. Outcomes Res. Method.* 2: 83-99.
86. Walters SJ, Campbell MJ y Lall R. (2001). Design and analysis of trials with quality of life as an outcome: A practical guide. *J. Biopharm. Stat.* 11(3):155-76.
87. Fayers PM y Machin D. *Quality of Life. Assessment, analysis and interpretation*. 2000, John Wiley & Sons. New York, USA.
88. Hays RD, Anderson R, Revicki D. (1993). Psychometric considerations in evaluating health related quality of life measures. *Qual. Life Res.* 2: 441-449.
89. Eiser C, Flynn M, Green E, Havermans T, Kirby R, Sandeman D, Tooke JE. (1992). Quality of life in young adults with type 1 diabetes in relation to demographic and disease variables. *Diabetic Med.* 9: 375-378.
90. Trento M, Passera P, Tomalino M, Bajardi M, Pomero F, Allione A, Vaccari P, Molinatti GM y Porta M. (2001). Group visits improve metabolic control in type 2 diabetes: a 2-year follow-up. *Diabetes Care* 24(6): 995-1000.
91. Reviriego J. (1996). Evaluation of the diabetes quality-of-life questionnaire in a Spanish population. An experience of translation and reliability. *Pharmacoeconomics* 10(6): 614-22.
92. Schmidt S y Bullinger M. (2003). Current Issues in cross-cultural quality of life instrument development. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 84 (Suppl 2): 29-34.
93. Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Fitzgerald M, Garandeau P, Geene S, Holl R, et al. (2001). Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24(11): 1923-1928.
94. Brownlee M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-820
95. Fong DS, Aiello LI, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris III FL, Klein R. (2003). Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 26(1): 226-229.

96. Woodcock A, Bradley C, Plowright R, Ffytche T, Kennedy-Martin T y Hirsch A. (2004). The influence of diabetic retinopathy on quality of life: Interviews to guide the design of a condition-specific, individualized questionnaire: the RetDQoL *Patient Educ. Couns.* 53 (3), 365-383.

## 13. ANEXOS

## ANEXO 1

## CUESTIONARIO SOBRE DIABETES (EsDQOL)

## INSTRUCCIONES:

Conteste cada pregunta encerrando en un círculo la respuesta que usted considere correcta. Si no está seguro de cómo contestar a alguna pregunta, por favor conteste de la mejor forma que pueda o solicite ayuda al encuestador.

SATISFACCIÓN

	Muy satisfecho	Bastante satisfecho	Algo satisfecho	Poco satisfecho	Nada satisfecho
1. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que tarda en controlar su diabetes?	1	2	3	4	5
2. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que ocupa en revisiones?	1	2	3	4	5
3. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que tarda en determinar su nivel de azúcar?	1	2	3	4	5
4. ¿Está usted satisfecho con su tratamiento actual?	1	2	3	4	5
5. ¿Está usted satisfecho con la flexibilidad que tiene en su dieta?	1	2	3	4	5
6. ¿Está usted satisfecho con la carga que supone su diabetes en su familia?	1	2	3	4	5
7. ¿Está usted satisfecho con su conocimiento sobre la diabetes?	1	2	3	4	5
8. ¿Está usted satisfecho con su sueño?	1	2	3	4	5
9. ¿Está usted satisfecho con sus relaciones sociales y amistades?	1	2	3	4	5
10. ¿Está usted satisfecho con su vida sexual?	1	2	3	4	5
11. ¿Está usted satisfecho con sus actividades en el trabajo, colegio u hogar?	1	2	3	4	5
12. ¿Está usted satisfecho con la apariencia de su cuerpo?	1	2	3	4	5
13. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que emplea haciendo ejercicio?	1	2	3	4	5
14. ¿Está usted satisfecho con su tiempo libre?	1	2	3	4	5
15. ¿Está usted satisfecho con su vida en general?	1	2	3	4	5

IMPACTO

	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre
1. ¿Con qué frecuencia siente dolor asociado con el tratamiento de su diabetes?	1	2	3	4	5
2. ¿Con qué frecuencia se siente avergonzado por tener que tratar su diabetes en público?	1	2	3	4	5
3. ¿Con qué frecuencia se siente físicamente enfermo?	1	2	3	4	5
4. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere con su vida familiar?	1	2	3	4	5
5. ¿Con qué frecuencia tiene problemas para dormir?	1	2	3	4	5
6. ¿Con qué frecuencia encuentra que su diabetes limita sus relaciones sociales y amistades?	1	2	3	4	5
7. ¿Con qué frecuencia se siente restringido por su dieta?	1	2	3	4	5
8. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida sexual?	1	2	3	4	5
9. ¿Con qué frecuencia su diabetes le impide conducir o usar una máquina (p. ejem. máquina de escribir)?	1	2	3	4	5
10. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en la realización de ejercicio?	1	2	3	4	5
11. ¿Con qué frecuencia abandona sus tareas en el trabajo, colegio o casa por su diabetes?	1	2	3	4	5
12. ¿Con qué frecuencia se encuentra usted mismo explicándose qué significa tener diabetes?	1	2	3	4	5
13. ¿Con qué frecuencia cree que su diabetes interrumpe sus actividades de tiempo libre?	1	2	3	4	5
14. ¿Con qué frecuencia bromean con usted por causa de su diabetes?	1	2	3	4	5
15. ¿Con qué frecuencia siente que por su diabetes va al cuarto de baño más que los demás?	1	2	3	4	5
16. ¿Con qué frecuencia come algo que no debe antes de decirle a alguien que tiene diabetes?	1	2	3	4	5
17. ¿Con qué frecuencia esconde a los demás el hecho de que usted está teniendo una reacción insulínica?	1	2	3	4	5



**PREOCUPACIÓN SOCIAL/VOCACIONAL**

	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre
1. ¿Con qué frecuencia le preocupa si se casará?	1	2	3	4	5
2. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá hijos?	1	2	3	4	5
3. ¿Con qué frecuencia le preocupa si conseguirá el trabajo que desea?	1	2	3	4	5
4. ¿Con qué frecuencia le preocupa si le será denegado un seguro?	1	2	3	4	5
5. ¿Con qué frecuencia le preocupa si será capaz de completar su educación?	1	2	3	4	5
6. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el empleo?	1	2	3	4	5
7. ¿Con qué frecuencia le preocupa si podrá ir de vacaciones o de viaje?	1	2	3	4	5

**PREOCUPACIÓN RELACIONADA CON LA DIABETES**

	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre
1. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el conocimiento?	1	2	3	4	5
2. ¿Con qué frecuencia le preocupa que su cuerpo parezca diferente a causa de su diabetes?	1	2	3	4	5
3. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá complicaciones debidas a su diabetes?	1	2	3	4	5
4. ¿Con qué frecuencia le preocupa si alguien no saldrá con usted a causa de su diabetes?	1	2	3	4	5

## ANEXO 2

## HOJA DE DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Fecha:

Centro de Salud:

Edad:

Sexo:

Peso:

Nivel de azúcar:

Presión arterial:

Tratamiento que toma:

¿Por cuánto tiempo lo ha tomado?

¿Qué tiempo tiene usted con la diabetes?

Ocupación:

Estado civil:

Nivel escolar:

¿Asiste al club de diabéticos?

Dirección:

¿Padece usted alguna de las siguientes complicaciones?

COMPLICACIONES:	Sí	No
Daño en los riñones (Nefropatía)	1	2
Nervios afectados, falta de erección o presión baja (Neuropatía)	1	2
Presión alta	1	2
Alguna enfermedad del corazón	1	2
Disminución de la visión (Retinopatía)	1	2
Amputación de algún miembro	1	2

## ANEXO 3

## CUESTIONARIO MODIFICADO SOBRE DIABETES (EsDQOL)

## INSTRUCCIONES:

Conteste cada pregunta encerrando en un círculo la respuesta que usted considere correcta. Si no está seguro de cómo contestar a alguna pregunta, por favor conteste de la mejor forma que pueda o solicite ayuda al encuestador.

SATISFACCIÓN

	Muy satisfecho	Bastante satisfecho	Algo satisfecho	Poco satisfecho	Nada satisfecho
1. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que tarda en controlar su diabetes?	1	2	3	4	5
2. ¿Está usted satisfecho con al cantidad de tiempo que ocupa en revisiones?	1	2	3	4	5
3. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que tarda en determinar su nivel de azúcar?	1	2	3	4	5
4. ¿Está usted satisfecho con su tratamiento actual?	1	2	3	4	5
5. ¿Está usted satisfecho con la flexibilidad que tiene en su dieta?	1	2	3	4	5
6. ¿Está usted satisfecho con la carga que supone su diabetes en su familia?	1	2	3	4	5
7. ¿Está usted satisfecho con su conocimiento sobre la diabetes?	1	2	3	4	5
8. ¿Está usted satisfecho con su sueño?	1	2	3	4	5
9. ¿Está usted satisfecho con sus relaciones sociales y amistades?	1	2	3	4	5
10. ¿Está usted satisfecho con su vida sexual?	1	2	3	4	5
11. ¿Está usted satisfecho con sus actividades en el trabajo, colegio u hogar?	1	2	3	4	5
12. ¿Está usted satisfecho con la apariencia de su cuerpo?	1	2	3	4	5
13. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que emplea para hacer ejercicio?	1	2	3	4	5
14. ¿Está usted satisfecho con su tiempo libre?	1	2	3	4	5
15. ¿Está usted satisfecho con su vida en general?	1	2	3	4	5

IMPACTO

	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre
1. ¿Con qué frecuencia siente dolor asociado con el tratamiento de su diabetes?	1	2	3	4	5
2. ¿Con qué frecuencia se siente avergonzado por tener que tratar su diabetes en público?	1	2	3	4	5
3. ¿Con qué frecuencia se siente físicamente enfermo?	1	2	3	4	5
4. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere con su vida familiar?	1	2	3	4	5
5. ¿Con qué frecuencia tiene problemas para dormir?	1	2	3	4	5
6. ¿Con qué frecuencia su diabetes limita sus relaciones sociales y amistades?	1	2	3	4	5
7. ¿Con qué frecuencia se siente restringido por su dieta?	1	2	3	4	5
8. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida sexual?	1	2	3	4	5
9. ¿Con qué frecuencia su diabetes le impide conducir o usar una máquina (p. ejem. máquina de escribir)?	1	2	3	4	5
10. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en la realización de sus ejercicios?	1	2	3	4	5
11. ¿Con qué frecuencia abandona sus tareas en el trabajo, colegio o casa por su diabetes?	1	2	3	4	5
12. ¿Con qué frecuencia se encuentra usted mismo explicándose qué significa tener diabetes?	1	2	3	4	5
13. ¿Con qué frecuencia cree que su diabetes interrumpe sus actividades de tiempo libre?	1	2	3	4	5
14. ¿Con qué frecuencia bromean con usted por causa de su diabetes?	1	2	3	4	5
15. ¿Con qué frecuencia siente que por su diabetes va al baño más que los demás?	1	2	3	4	5
16. ¿Con qué frecuencia come algo que no debe antes de decirle a alguien que tiene diabetes?	1	2	3	4	5

## PREOCUPACIÓN RELACIONADA CON LA DIABETES

	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre
1. ¿Con qué frecuencia le preocupa llegar a perder el conocimiento?	1	2	3	4	5
2. ¿Con qué frecuencia le preocupa que su cuerpo parezca diferente a causa de su diabetes?	1	2	3	4	5
3. ¿Con qué frecuencia le preocupa llegar a tener complicaciones debidas a su diabetes?	1	2	3	4	5
4. ¿Con qué frecuencia le preocupa si alguien no quiera salir con usted a causa de su diabetes?	1	2	3	4	5