Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1

NOTA:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y **su vigencia no ha sido revisada.**

Por este motivo, **se desconoce si sus recomendaciones continúan vigentes**, por lo que deben ser consideradas con precaución y aplicadas teniendo en cuenta **el juicio clínico y las circunstancias individuales de cada paciente.**

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO
OSASUN ETA KONTSUMO SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y CONSUMO

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus Tipo 1

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO SAILA

DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2012

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco:
http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Edición:	1.ª, mayo 2012
Tirada:	4.000 CDs
Internet:	http://publicaciones.administraciones.es
Edita:	Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz
Fotocomposición:	Ipar, S. Coop. Zurbaran, 2-4 - 48007 Bilbao
Impresión:	Grafo, S.A. Cervantes etorb., 51 - 48970 Basauri (Bizkaia)
NIPO:	725-12-022-9 (Ministerio de Economía y Competitividad)
NIPO:	680-12-018-5 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)
Depósito legal:	VI-130-2012

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Esta GPC ha sido financiada mediante el convenio suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba, en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud
EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO
OSASUN ETA KONTSUMO SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y CONSUMO

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Índice

Presentación 13

Autoría y colaboraciones 15

Preguntas para responder 19

Niveles de evidencia y grados de recomendación 23

Recomendaciones de la GPC 25

1. Introducción 57

2. Alcance y objetivos 59

2.1. Alcance 59

2.2. Objetivos de la GPC 59

2.3. Enfoque 60

2.4. Usuarios a los que va dirigida esta GPC 60

3. Metodología de la guía 61

3.1. Constitución del grupo elaborador de la guía 61

3.2. Revisión sistemática 62

3.2.1. Formulación de preguntas clínicas 62

3.2.2. Búsqueda bibliográfica 62

3.2.3. Evaluación de la calidad metodológica 63

3.2.4. Extracción de datos 63

3.2.5. Elaboración de tablas de evidencia 63

3.2.6. Clasificación de los estudios y graduación de recomendaciones 63

3.3. Edición de la Guía 64

4. Definición y criterios diagnósticos de la diabetes mellitus tipo 1 65

4.1. Definición de diabetes mellitus tipo 1 65

4.2. Autoanticuerpos al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo1 66

4.3. Factores predictores de la «remisión espontánea» 68

4.4. Estudio genético para descartar diabetes MODY 70

4.5. Estudio de anticuerpos para descartar otras enfermedades multiglandulares autoinmunes 74

4.5.1. Enfermedad tiroidea 75

4.5.2. Enfermedad celíaca (EC) 76

4.5.3. Enfermedad de Addison 78

5. Educación diabetológica 81

5.1. Educación estructurada dirigida a familiares y/o pacientes con diabetes mellitus 81

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.2. Educación dirigida a pacientes y familiares 86
5.3. Modalidades de apoyo comunitario 92

6. Alimentación 97

6.1. Características de la alimentación de personas con diabetes mellitus tipo 1 97
6.1.1. Hidratos de Carbono 97
6.1.2. Sacarosa (azúcar de mesa) 98
6.1.3. Edulcorantes 99
6.1.4. Índice glucémico 100
6.1.5. Fibra 101
6.1.6. Proteínas 101
6.1.6.1. Proteínas en pacientes con nefropatía 101
6.1.7. Dieta para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular 103
6.2. Plan de alimentación aconsejable para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 106
6.2.1. Método basado en menús (Anexo 4) 106
6.2.2. Método basado en raciones (Anexo 5) 106
6.2.3. Sistema de intercambio y equivalencias (Anexo 6) 107
6.2.4. Sistema basado en el recuento de raciones de hidratos de carbono 107

7. Ejercicio físico 109

7.1. Beneficios del ejercicio físico en los pacientes DM1 110
7.1.1. Niños y adolescentes 110
7.1.2. Adultos 111
7.1.3. Todos los grupos de edad 112
7.2. Tipo, intensidad y duración del ejercicio físico en personas con diabetes mellitus tipo 1 114
7.2.1. Niños y adolescentes 114
7.2.2. Adultos 115

8. Control glucémico 117

8.1. Hemoglobina glicosilada 117
8.1.1. Cifras objetivo de la hemoglobina glicosilada 117
8.1.2. Criterios para la estandarización y la presentación de resultados analíticos de hemoglobina glicosilada 118
8.2. Sistemas de monitorización continua de glucosa 120
8.2.1. Monitorización retrospectiva 121
8.2.2. Monitorización a tiempo real 121
8.3. Manejo clínico hospitalario o ambulatorio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en el momento del diagnóstico 123

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.4. Preparaciones de insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 126
8.4.1. Análogos de acción rápida *vs.* insulina humana 126
8.4.1.1. Adultos. Análogos de acción rápida *vs.* insulina humana 126
8.4.1.2. Niños y adolescentes. Análogos de acción rápida *vs.* insulina humana 129
8.4.1.3. Embarazadas. Análogos de acción rápida *vs.* insulina humana 130
8.4.2. Análogos de acción lenta *vs.* insulina humana 131
8.4.2.1. Glargina *vs.* insulina humana retardada (NPH) 131
8.4.2.1.1. Adultos 131
8.4.2.1.2. Niños y adolescentes 134
8.4.2.1.3. Embarazadas 135
8.4.2.2. Detemir *vs.* insulina humana 136
8.4.2.2.1. Adultos 136
8.4.2.2.2. Niños y adolescentes 137
8.4.2.3. Glargina *vs.* detemir 138
8.5. Indicaciones de la bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) 139
8.5.1. Adultos 139
8.5.2. Niños y adolescentes 143
8.5.3. Embarazadas 145
8.6. Métodos de administración de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 146
8.6.1. Jeringa desechable *vs*. pluma precargada 146
8.6.1.1. Adultos 146
8.6.1.2. Niños y adolescentes 147
8.6.2. Comparación entre plumas precargadas 148
8.7. Técnicas de administración de insulina 149
8.7.1. Lugar de administración: zona de inyección 149
8.7.2. Rotación de puntos de inyección 150
8.7.3. Técnica de inyección (ángulo de inyección y pliegue cutáneo) 151
8.7.4. Inyección a través de la ropa 153
8.7.5. Tamaño de las agujas 154
8.8. Indicaciones del tratamiento con metformina añadido a la insulina en adolescentes con diabetes mellitus tipo1 156
8.9. Trasplante de islotes y de páncreas 158
8.9.1. Trasplante de páncreas 158

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.9.2. Trasplante de islotes pancreáticos 160
8.9.3. Trasplante de islotes *vs*. terapia intensiva con insulina 161
8.9.4. Trasplante de islotes pancreáticos *vs*. trasplante de páncreas 161

9. Manejo de la diabetes mellitus tipo 1 en situaciones especiales 163

9.1. Pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 163
9.1.1. Paciente quirúrgico 164
9.1.2. Paciente crítico 166
9.1.3. Paciente estable 168
9.2. Medidas preventivas y de tratamiento en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 170
9.3. Trastornos psicológicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 175
9.3.1. Trastornos afectivos 175
9.3.2. Trastornos de ansiedad 177
9.3.3. Trastornos de la conducta alimentaria 178
9.4. Riesgos de descompensación de la diabetes mellitus tipo 1 durante la adolescencia 180
9.4.1. Riesgo de descompensación diabética durante la adolescencia 180
9.4.2. Factores psicológicos que influyen en el control metabólico durante la adolescencia 181
9.4.3. Adherencia al tratamiento 182
9.5. Planificación del embarazo 184
9.6. Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1 durante el embarazo 189
9.6.1. Evolución de la retinopatía durante el embarazo 189
9.6.2. Evolución de la nefropatía durante el embarazo 190
9.7. Control metabólico durante el embarazo 191
9.8. Anticoncepción y diabetes mellitus tipo 1 196
9.9. Manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con necesidades especiales 198
9.9.1. Población inmigrante 198
9.9.2. Pacientes con discapacidad visual 203

10. Complicaciones agudas 205

10.1. Hipoglucemia 205
10.1.1. Síntomas de sospecha 206
10.1.2. Criterios de valoración de la gravedad 207
10.1.3. Medidas de actuación en hipoglucemias 208
10.1.3.1. Hipoglucemia leve o moderada 208
10.1.3.2. Hipoglucemia grave o severa 209
10.1.3.3. Embarazo y lactancia 212

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11. Complicaciones crónicas 215
11.1. Riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 215
11.2. Retinopatía diabética 219
11.2.1. Tratamiento médico preventivo de la retinopatía diabética 219
11.2.2. Técnicas para realizar el cribado de retinopatía diabética 224
11.2.3. Momento de inicio y frecuencia del cribado de retinopatía diabética 227
11.3. Nefropatía diabética 229
11.3.1. Criterios para la remisión de los pacientes con nefropatía diabética a las unidades de atención especializada de nefrología 229
11.3.2. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria 233
11.3.3. Métodos para el cribado de la nefropatía diabética 234
11.3.4. Momento de inicio del cribado de la nefropatía diabética 235
11.3.5. Periodicidad del cribado de la nefropatía diabética 235
11.4. Pie diabético 236
11.4.1. Efectividad del cribado de pie diabético 236
11.4.2. Frecuencia del cribado 237
11.4.3. Momento de inicio del cribado 237
11.4.4. Métodos para el cribado 237
11.5. Disfunción eréctil en personas con diabetes mellitus tipo 1 240
11.5.1. Tratamiento de la disfunción eréctil 240
11.6. Neuropatía diabética dolorosa 248
11.6.1. Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa 248

12. Organización de consulta 253
12.1. Transición de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 desde los servicios de pediatría a los servicios de adultos 253
12.2. Estudio inicial de las personas recién diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1 255
12.3. Consultas de seguimiento y control: pruebas y periodicidad 256

13. Difusión e implementación 259
13.1. Estrategia de difusión e implementación 259
13.2. Implicaciones para la práctica clínica 260
13.3. Propuesta de indicadores 262

14. Líneas de investigación futuras 267

Anexos 271
Anexo 1. Centros de referencia en los que se pueden realizar estudio genético para descartar diabetes tipo MODY 271
Anexo 2. Edulcorantes 274
Anexo 3. Cálculo de las necesidades calóricas 275

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 4. Método basado en menús 276
Anexo 5. Método basado en raciones y vaso medidor 278
Anexo 6. Sistema de intercambio y equivalencias 280
Anexo 7. Criterios de elegibilidad de anticonceptivos en mujeres con diabetes 284
Anexo 8. Estrategias para el manejo de la hipoglucemia 287
8.1. Hipoglucemia leve 287
8.2. Hipoglucemia severa 288
Anexo 9. Utilización del monofilamento 289
Anexo 10. Fármacos para el dolor neuropático 290
Anexo 11. Información para pacientes: 291
11.1. Carta internacional de derechos y responsabilidades de las personas con diabetes 291
11.2. Grupos de apoyo a personas con diabetes 294
Anexo 12. Glosario 296
Anexo 13. Abreviaturas 301
Anexo 14. Declaración de interés 304
Bibliografía 307

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de guías de práctica clínica (GPC), conjunto de «*recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica*».

El Plan de Calidad 2010 para el Sistema Nacional de Salud (SNS) pretende responder a los retos que tiene planteados el SNS, incrementando la cohesión del sistema, garantizando la equidad en la atención sanitaria a los ciudadanos, con independencia del lugar en el que residan y asegurando que esta atención sea de la máxima calidad. Entre sus objetivos figura el impulso a la elaboración y uso de GPC vinculadas a las Estrategias de salud, consolidando y extendiendo el Proyecto Guía-Salud. En este contexto se enmarca la presente **GPC sobre Diabetes mellitus tipo 1** (DM1).

Aunque la DM1 normalmente representa tan sólo una minoría de la carga total de la diabetes en la población, es la forma predominante de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes en la mayoría de los países desarrollados y tiene un impacto importante en el estilo de vida de los pacientes, así como en su nivel de autoestima.

El propósito de esta guía es mejorar la calidad, la eficiencia y la equidad en la atención a las personas con DM1 en el SNS. Para ello aborda aspectos relativos al diagnóstico de esta patología y la detección de enfermedades autoinmunes asociadas, educación diabetológica, control glucémico, complicaciones agudas y crónicas y aspectos organizativos de la atención, siendo destacable el abordaje de la atención a pacientes en situaciones especiales y con necesidades especiales.

Esta guía es el resultado del gran esfuerzo realizado por un grupo muy amplio de profesionales, médicos y de enfermería y por un grupo de pacientes que han dado su visión de todo el proceso y cómo podría mejorarse.

Desde la Agencia de Calidad agradecemos a todos ellos el trabajo realizado y les felicitamos por esta GPC que permitirá sin duda a los profesionales sanitarios optimizar su práctica clínica y proporcionar a los pacientes con DM1, a sus familiares y cuidadores, información y educación para enfrentarse a las necesidades y problemas que pueden surgir a lo largo del desarrollo de la enfermedad, mejorando así su autocuidado y su calidad de vida.

Carmen Moya García

Directora General de la Agencia de Calidad del SNS

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y ha vigencia ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC de Diabetes mellitus tipo 1

M.ª Ángeles Antón Miguel. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Araba. Sede Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz

Beatriz Corcóstegui Santiago. Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital de Galdakao-Usánsolo, Bizkaia

Alicia Cortazar Galarza. Médico. CIBERDEM. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia

Paz Gallego Saiz. Enfermera. Educadora en Diabetes. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia

Lorea García Cañibano. Paciente

Sonia Gaztambide Sáenz. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. CIBERDEM. Universidad del País Vasco. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia

Virginia Guillén Cañas. Psicóloga. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz

Paloma Jiménez Huertas. Enfermera. Educadora en Diabetes. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia

Marta López de Argumedo González de Durana. Médico. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz.

Oscar López de Briñas Ortega. Paciente. Federación de Asociaciones de Diabéticos de Euskadi

Itxaso Rica Echevarría. Médico. Especialista en Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia

Federico Vázquez San Miguel. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. CIBERDEM, Universidad del País Vasco. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia

Alfredo Yoldi Arrieta. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa

Subgrupo de trabajo de revisiones sistemáticas

David Cantero González. Médico. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública

Itziar Güemes Careaga. Psicóloga

M.ª Luisa Iruretagoiena Sánchez. Médico. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública

Pedro Maria Latorre García. Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Eduardo Millán Ortuondo. Médico. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública

M.ª Dolores Ramírez Ramírez. Documentalista

Jose Ramón Rueda Martínez de Santos. Médico. Universidad del País Vasco. Leioa, Bizkaia

Jorge Taboada Gómez. Médico. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública

Gemma Villanueva Hernández. Psicóloga. Especialista en Psicología de la salud

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Coordinación clínica

Sonia Gaztambide Sáenz. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. CIBERDEM. Universidad del País Vasco. Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia

Coordinación metodológica

Marta López de Argumedo González de Durana. Médico. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz

Virginia Guillén Cañas. Psicóloga. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Osteba, Vitoria-Gasteiz

Colaboración experta / Revisión externa

Manuel Aguilar Diosdado. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Puerta del Mar, Cádiz

Ignacio Conget Donlo. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Clinic i Universitari, Barcelona

Ricardo V. García-Mayor. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Complexo Hospitalario Xeral-Cíes, Pontevedra

Juan Adrián Girbés Borrás. Médico. Especialista de Endocrinología y Nutrición. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Albert Goday Arnó. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar, Barcelona.

Antonio Hernández Mijares. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

Margarita Jansà Moretó. Enfermera. Educadora en Diabetes. Hospital Clínic, Barcelona

Edelmiro Menéndez Torre. Médico. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias

Mercedes Rodríguez Rigual. Médico. Especialista en Endocrinología pediátrica. Unidad de Diabetes. Hospital Miguel Servet. Zaragoza

Jose Antonio Vázquez García. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Catedrático de la Universidad del País Vasco.

Clotilde Vázquez Martínez. Médico. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Luis Castaño González. Médico. Especialista en Pediatría. CIBERDEM. Universidad del País Vasco. Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia

Gemma Peralta Pérez. Psicóloga clínica. Fundació Rossend Carrasco I Formiguera. Universidad Autónoma de Barcelona

Otras colaboraciones

Arritxu Etxeberria Agirre. Farmacéutica de Atención Primaria. Apoyo docente

Idoia Fernández de Jáuregui Berrueta. Apoyo administrativo

Patrícia Fernández Ostolaza. Revisión de estilo

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Rosana Fuentes Gutiérrez. Gestión de referencias bibliográficas, apoyo administrativo y edición

Mar Gil Renedo. Paciente.

M.ª Asun Gutierrez Iglesias. Economista. Apoyo en evaluación económica

Ana Larrabe González. Edición

Ana María Patiño Diez. Paciente

Ana María Pedrueza. Paciente

Rafael Rotaeche del Campo. Médico de familia. Apoyo docente

Joseba Soloeta Eraso. Familiar de paciente

Marta Urbano Echávarri. Apoyo administrativo

Agradecimientos

Angel Cabrera Hidalgo. Federación de diabéticos españoles

Itziar Etxeandia Ikobaltzeta. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno vasco, Osteba

Tomás Lucas Morante. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)

Rosa Rico Iturrioz. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno vasco, Osteba

Flavia Salcedo Fernández. GuíaSalud. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Sociedades Colaboradoras

Esta GPC cuenta con el respaldo de las siguientes sociedades:

Federación de Asociaciones de Diabéticos de Euskadi perteneciente a la Federación de Diabéticos Españoles

Sociedad Española de Diabetes

Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría, colaboración experta y revisión externa de la GPC

Declaración de interés: Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la colaboración experta y en la revisión externa, han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 14 de la versión completa.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Preguntas para responder

Definición, criterios diagnósticos de la diabetes mellitus tipo 1

1. ¿Qué es la diabetes mellitus tipo 1?

2. ¿Qué aportan los autoanticuerpos para el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1?

3. ¿Cuáles son los factores predictores de la «remisión espontánea»?

4. ¿Cuándo está indicado hacer un estudio genético para descartar diabetes tipo MODY?

5. ¿Qué otras enfermedades autoinmunes se asocian con la diabetes mellitus tipo 1?

6. ¿Es necesario descartar las enfermedades autoinmunes que se asocian con la diabetes mellitus tipo 1?

7. ¿Cómo considerar las enfermedades autoinmunes que se asocian con la diabetes mellitus tipo 1 en el estudio inicial?

8. ¿Con qué frecuencia deben valorarse en el seguimiento las enfermedades autoinmunes que se asocian con la diabetes mellitus tipo 1?

Educación diabetológica

9. ¿Son efectivos los programas educativos estructurados dirigidos a personas con diabetes mellitus tipo 1 y a sus familiares?

10. Educación estructurada dirigida a familiares y personas con diabetes mellitus tipo 1: ¿Cuándo, cómo, por quién y con qué contenidos impartirla?

11. ¿Son eficaces las modalidades de apoyo comunitario o extrasanitario (centros escolares, asociaciones de diabéticos, etc.) dirigidas a personas con diabetes mellitus tipo 1?

12. ¿Cómo adaptar el manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en personas con necesidades especiales?

Alimentación

13. ¿Cuáles la alimentación más adecuada para las personas con diabetes mellitus tipo 1?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

14. ¿Qué plan de alimentación es más aconsejable para las personas con diabetes mellitus tipo 1?

Ejercicio físico

15. ¿Cuáles son los beneficios del ejercicio físico para las personas con diabetes mellitus tipo 1?

16. ¿Qué tipo de ejercicio es más recomendable para las personas con diabetes mellitus tipo 1?

Control glucémico

17. ¿Cuáles son las cifras objetivo de la hemoglobina glicosilada?

18. ¿Cuáles son los criterios para la estandarización y la presentación de resultados analíticos de la hemoglobina glicosilada?

19. ¿Los sistemas de monitorización continua de glucosa permiten mejorar el control metabólico?

20. ¿Cuáles son los beneficios e inconvenientes del manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 1 en el hospital en el momento del diagnóstico, frente al manejo a nivel ambulatorio?

21. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las diferentes preparaciones de insulina?

22. ¿Cuáles son las indicaciones de la bomba de infusión subcutánea continua de insulina?

23. ¿Cuáles son los métodos de administración de insulina más seguros y efectivos?

24. ¿Cuáles son las técnicas de administración de insulina recomendables para la diabetes mellitus tipo 1?

25. ¿Está indicado añadir metformina a la insulina en adolescentes?

26. ¿Cuál es la efectividad del trasplante de islotes y de páncreas?

Manejo de la diabetes mellitus tipo 1 en situaciones especiales

27. ¿Cuáles son las pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización del paciente con diabetes mellitus tipo 1: paciente quirúrgico, paciente crítico y paciente estable?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

28. ¿Cuáles son las medidas preventivas y de tratamiento en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias?

29. ¿Son más frecuentes los trastornos psicológicos en las personas con diabetes mellitus tipo 1?

30. ¿La adolescencia supone un riesgo para las descompensaciones en la diabetes mellitus tipo 1?

31. ¿Es importante planificar el embarazo en las mujeres con diabetes mellitus tipo 1?

32. ¿Cómo afecta el embarazo a la evolución de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1?

33. ¿Cuál debería ser el control metabólico previo y durante el embarazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 1?

34. ¿Cuáles son los métodos anticonceptivos más aconsejables en mujeres con diabetes mellitus tipo 1?

35. ¿Cómo adaptar el manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con necesidades especiales?

Complicaciones agudas

36. ¿Cuándo sospechar la hipoglucemia?

37. ¿Cómo valorar la gravedad de la hipoglucemia?

38. ¿Cuáles deberían ser las medidas de actuación ante estados hipoglucémicos?

Complicaciones crónicas

39. ¿Cómo valorar el riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1?

40. ¿Existe algún tratamiento médico (no quirúrgico, no láser) para prevenir la retinopatía diabética?

41. ¿Cuál debería de ser el momento de inicio del cribado de retinopatía diabética?

42. ¿Con qué frecuencia debería realizarse el cribado de retinopatía diabética?

43. ¿Cuál/es debería/n ser la/s técnica/s para el cribado de retinopatía diabética?

44. ¿Cuáles son los criterios para remitir a los especialistas en nefrología a los pacientes con nefropatía diabética?

45. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

46. ¿Cuál debería de ser la periodicidad del cribado de la nefropatía diabética?

47. ¿A partir de qué edad o años de evolución se debe realizar el cribado de la nefropatía diabética?

48. ¿Qué métodos deben usarse para el cribado de la nefropatía diabética?

49. ¿Hay que realizar cribado del pie diabético?

50. ¿Cuál debería de ser la periodicidad del cribado del pie diabético?

51. ¿A partir de qué edad o años de evolución se debe realizar el cribado del pie diabético?

52. ¿Con qué método se debería realizar el cribado del pie diabético?

53. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado para la disfunción eréctil en el paciente con diabetes mellitus tipo 1?

54. ¿Cuál es el tratamiento más adecuado para la neuropatía diabética dolorosa?

Organización de consulta

55. ¿Cómo debería ser la transición de los pacientes diabetes mellitus tipo 1 desde los servicios de pediatría a los servicios de adultos?

56. ¿Cuál es el estudio inicial que habría de hacerse a personas recién diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1?

57. ¿Qué pruebas deberían realizarse a las personas con diabetes mellitus tipo 1 en las consultas de seguimiento y control, y con qué periodicidad?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN[1; 2]

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia ente ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo

Buena práctica clínica

√[1]	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y en el consenso del equipo redactor

[1] *En ocasiones, el grupo elaborador encuentra aspectos prácticos importantes que es necesario destacar y para los cuales no se ha encontrado ninguna evidencia científica. En general, estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento que nadie custionaría habitualmente y son valorados como puntos de «buena práctica clínica».*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Niveles de evidencia y grados de recomendación para preguntas sobre diagnóstico

Adaptación del NICE de los niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence Based Medicine y del Centre for Reviews and Dissemination[2; 3]

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1.
Ib	Estudios de nivel 1.
II	Estudios de nivel 2. Revisión sistemática de estudios de nivel 2.
III	Estudios de nivel 3. Revisión sistemática de estudios de nivel 3.
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de Nivel 1	Cumplen • Comparación enmascarada con una prueba de referencia («patrón oro») válida. • Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de Nivel 2	Presentan sólo uno de estos sesgos: • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia («patrón oro») inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la relización del patrón oro. • Comparación no enmascarada. • Estudios casos-control.
Estudios de Nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones de la GPC

Definición, criterios diagnósticos de la diabetes mellitus tipo 1

Autoanticuerpos al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1

B	No se aconseja la medición de manera regular de Péptido C ni de autoanticuerpos específicos para confirmar el diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1, pero debería considerarse su uso para determinar la etiología autoinmune de la diabetes en casos dudosos.

Factores predictores de la «remisión espontánea»

√	Se recomienda hablar con el paciente y sus cuidadores (en caso de que sean niños) sobre la posibilidad de entrar en una fase de remisión espontánea o «luna de miel» a los pocos meses del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que implique una reducción de las dosis de insulina. Así mismo, es necesario indicarles que ello no conlleva la curación de la enfermedad y que tras este periodo será necesario incrementar de nuevo las dosis de insulina.

Estudio genético para descartar diabetes MODY

D	En los casos en los que se identifica una hiperglucemia leve mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para diabetes mellitus tipo 1, hay que descartar una diabetes MODY 2.
D	Si la hiperglucemia es más severa y progresiva se recomienda descartar una diabetes MODY 3.
D	Si el estudio genético resulta negativo para MODY 2 y MODY 3 habría que descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY.

Estudio de anticuerpos para descartar otras enfermedades multiglandulares autoinmunes

B	Se recomienda descartar enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca en el debut de la diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes.
√	Este estudio debe de hacerse cada 2 años durante los primeros 10 años de evolución de la enfermedad y, posteriormente, cada 5 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Educación diabetológica

Educación estructurada dirigida a familiares y/o pacientes con diabetes mellitus

A	Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deberían tener acceso a un programa estructurado de educación en diabetes impartido por un equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras educadoras, psicólogos, dietistas, etc.) con competencias específicas en diabetes, tanto en la fase del diagnóstico como posteriormente, en base a sus necesidades.
A	En casos de hipoglucemias repetidas, se debería ofertar al paciente con diabetes y a sus familiares un programa de educación específico.

Educación dirigida a pacientes y familiares

D	**La educación estructurada en diabetes debe impartirse en las siguientes circunstancias:** • En el momento del diagnóstico (educación de supervivencia). • En el periodo que sigue al diagnóstico (educación de profundización y refuerzo). • A largo plazo: con ocasión de revisiones periódicas sobre autocuidados y necesidades educativas, según se logren o no los objetivos acordados entre el paciente y el profesional.
D	**La educación estructurada en diabetes debe impartirse a las siguientes personas:** • Todos los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1. • Los padres y cuidadores en los casos en los que exista dependencia por razones de edad o discapacidad. • Las personas que constituyen el entorno escolar de los niños o jóvenes: profesores, cuidadores, etc.
D	**Profesionales que deben impartir la educación estructurada sobre diabetes:** • Equipos multidisciplinares: los miembros de estos equipos deben contar con competencias y habilidades que les permitan transmitir la información de forma eficaz. Debe existir suficiente disponibilidad de profesionales como para que sea posible organizar programas educativos reglados para grupos. El equipo debería incluir, como mínimo, especialistas en endocrinología, endocrinología pediátrica y enfermeras educadoras en diabetes. También sería deseable que se incluyeran psicólogos en estos equipos para las personas que lo necesiten. • A nivel extrasanitario juegan un importante papel las asociaciones de personas con diabetes, que imparten programas educativos para grupos específicos (campamentos para niños, pacientes ancianos, charlas divulgativas, convivencias, etc.). • Los miembros del equipo educativo deberían caracterizarse, además de por su capacidad de empatía, por su flexibilidad y capacidad de comunicación.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D	**Métodos y materiales educativos que deben emplearse al impartir educación estructurada sobre diabetes:** • Sesiones formativas presenciales utilizando medios audiovisuales, alimentos, objetos relacionados con el aprendizaje sobre alimentación: juegos, alimentos de plástico, carteles descriptivos para facilitar el entendimiento. • Métodos complementarios: o Libros y folletos: se debe hacer un gran esfuerzo para que las directrices incluidas en estos materiales resulten útiles en el manejo diario de la enfermedad. o Internet: debido a la ausencia de certificaciones estandarizadas estables sobre el origen, procedencia y credibilidad de los contenidos que circulan por Internet, es importante que se faciliten direcciones de páginas de consulta fiables y que el educando disponga de un conocimiento básico sobre la enfermedad y su manejo clínico para una correcta interpretación de la información disponible. o Medios de comunicación: prensa, revistas, televisión y radio. o Tarjetas, brazaletes o collares de identificación y equipos para el transporte y almacenaje de los dispositivos de insulina. o Datos sobre asociaciones de personas con diabetes y otros grupos de apoyo. o Apoyo psicológico en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. o Teléfonos de contacto en caso de emergencias. o Otras técnicas de información y comunicación (telemedicina, blogs, etc.)
D	**Aspectos que debe incluir la educación estructurada sobre diabetes:** **Nivel 1: Educación de supervivencia.** • Qué es la diabetes mellitus. Tipos de diabetes. • Síntomas de la diabetes mellitus tipo 1. • Qué es la insulina. Tratamientos con insulina. • Qué es la glucosa y objetivos de glucemia. • Consejos dietéticos básicos. • Complicaciones agudas (hipoglucemia, hiperglucemia y cetosis) • Situaciones especiales (diabetes mellitus tipo 1 en el colegio, enfermedades intercurrentes, celebraciones gastronómicas, eventos, viajes, etc.). • Repercusiones psicológicas de la enfermedad; identificación de creencias previas, temores y expectativas. • Técnicas de la inyección de insulina y glucagón. • Técnicas de autoanálisis de sangre capilar con el medidor de glucosa. • Técnica de autoanálisis de orina, medición de cetonuria, cetonemia e interpretación de resultados.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D	**Nivel 2: Educación avanzada.** • Fisiopatología, epidemiología y clasificación de la diabetes. • Tipos de insulinas: absorción, perfiles de acción, variabilidad y ajustes. • Planificación de la alimentación: consejo cualitativo y cuantitativo sobre ingesta de principios inmediatos y fibra; con especial atención a la ingesta de carbohidratos. • Objetivos de control, incluyendo el concepto de hemoglobina glicosilada. • Refuerzo de los conocimientos sobre las complicaciones agudas. • Resolución de problemas y ajustes en el tratamiento. • Complicaciones micro y macrovasculares: prevención y seguimiento. • Ajuste de las pautas de insulina y de la alimentación en situaciones especiales, como ejercicio físico, vacaciones y viajes. • Tabaco, alcohol y otras drogas. • Adaptación a la vida laboral y conducción de vehículos. • Sexualidad, anticoncepción, fármacos teratogénicos, embarazo y lactancia. • Actualización en la investigación sobre diabetes mellitus tipo 1. • Bombas de infusión continua. • Cuidados de los pies.
D	**Métodos para impartir educación estructurada sobre diabetes:** Existen diversos métodos que han sido utilizados con éxito en la educación sobre diabetes. La elección de uno u otro dependerá de las características del paciente, de la situación de la enfermedad y de la capacidad de cada equipo o centro. **Educación individualizada.** • Se debe proporcionar un programa intensivo individualizado a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de reciente diagnóstico y en el caso de embarazo. **Educación en grupos.** • Los grupos se deben organizar en función de la edad, antecedentes socioculturales, etc. Es deseable que en los grupos participen también miembros de la familia y amigos de los pacientes. La educación grupal debe incluir los siguientes aspectos: o Enseñanza estructurada mediante clases expositivas. o Grupos de discusión, con análisis de las percepciones y experiencias de todos los integrantes del grupo. o Identificación de miedos y ansiedades. o Evaluación de necesidades y expectativas. o Manifestación de experiencias personales sobre hipoglucemia, actividad física, reacción al estrés, etc. o Métodos audiovisuales. o Material educativo de apoyo que el paciente pueda consultar en su domicilio.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D	**Características que deben tener los programas de educación estructurada sobre diabetes:** • Implicar activamente a los pacientes en todas las etapas del programa educativo (diseño, implementación, evaluación), aportándoles las herramientas necesarias para que tomen las mejores decisiones relacionadas con su salud. • Establecer las ventajas de aprender nuevas habilidades, entre ellas las del control diario del tratamiento. • Valorar las necesidades educativas de cada paciente. • Valorar las percepciones personales de los pacientes. • Ser flexibles, de forma que los programas se adapten a las necesidades educativas, sociales y culturales específicas. • Contar con objetivos educativos consensuados con los pacientes. Las expectativas de profesionales y de pacientes pueden diferir; por lo que es importante llegar a acuerdos sobre objetivos comunes, que pueden variar con el tiempo y precisan de revisión continua. Cualquier objetivo terapéutico planteado debe ser alcanzable. • Contar con un plan de estudios y con horario establecido. • No elaborar un programa muy concentrado y programar pausas frecuentes. • Programar clases teóricas que no superen el 25% del tiempo total, e incluir un periodo para plantear y responder preguntas. • Prestar atención a la elección de las palabras y expresiones, evitando un lenguaje excesivamente técnico. • Aportar información uniforme y concordante entre los diferentes miembros del equipo. • Planificar reuniones entre los profesionales implicados, para intercambiar ideas, discutir casos y revisar el programa y los métodos. • Facilitar que los adultos participen en su propio cuidado de salud a través de la posibilidad de realizar juicios y elecciones sobre sus propios cuidados. • Es recomendable establecer un proceso dinámico de contacto con el paciente, bien a través de las visitas médicas, grupos de discusión entre pacientes, contacto telefónico o sistemas informáticos.
D	**Otras consideraciones:** • Comentar cualquier cambio que haya tenido lugar a nivel biomédico (nuevas necesidades de tratamiento con insulina, estrategias de monitorización de glucemias, aparición de complicaciones oculares, etc.). • Evaluación: el programa educativo y los objetivos establecidos deberían poder ser evaluados mediante indicadores de procedimiento y resultados. • Deben contemplarse todos los elementos necesarios para que pueda desarrollarse el programa de educación terapéutica: espacio necesario, personal cualificado suficiente, material educativo necesario y agendas laborales y cronogramas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Modalidades de apoyo comunitario

B (adultos)/ A (niños)	Se debería ofrecer información actualizada a los adultos, y a niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 junto a sus familias en el momento del diagnóstico, y de forma periódica a partir de entonces, sobre la existencia de grupos de apoyo a diabéticos, tanto en el ámbito local como nacional y la forma de contactar con ellos (Anexo 11.2.).
B	Los equipos de cuidados en diabetes deberían ser conscientes de que un pobre apoyo psicosocial tiene un impacto negativo sobre diversos resultados de la diabetes mellitus tipo 1 en niños y jóvenes, incluyendo el control glucémico y la autoestima.
A	A los jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 se les debería ofrecer estrategias de apoyo específicas, como tutorías sobre autoanálisis apoyado en solución de problemas, para mejorar su autoestima y el control glucémico, así como convivencias para el intercambio de experiencia y para reducir los conflictos relacionados con la diabetes entre miembros de la familia.
√	No existe una relación formal entre los servicios de atención sanitaria y las asociaciones de diabéticos. Esta relación puede ser beneficiosa siempre y cuando las actuaciones sean confluentes. Sería aconsejable que en las asociaciones de diabéticos participara algún médico y/o enfermera educadora en diabetes, como apoyo técnico a las actividades a desarrollar.

Alimentación

Recomendaciones generales	
√	Las recomendaciones de nutrición para un estilo de vida saludable válidas en la población general también son apropiadas para las personas con diabetes mellitus tipo 1. Actualmente, se encuentran disponibles varias opciones de insulina, lo que permite adaptar el régimen de insulina más adecuado a los gustos y elecciones alimentarias de las personas con diabetes mellitus tipo 1 en el contexto de una alimentación saludable.
√	La mejoría del control glucémico con la terapia de insulina se asocia a menudo con aumento del peso corporal. Debido a que el potencial aumento de peso puede afectar negativamente a la glucemia, lípidos, presión arterial y a la salud general, es conveniente prevenirlo.
√	Aunque el contenido de hidratos de carbono de la comida determina la dosis de insulina preprandial, también debería prestarse atención a la ingesta total de proteínas y grasas.
Hidratos de carbono	
A	La dosis de insulina debe ajustarse a la ingesta de hidratos de carbono en personas con diabetes mellitus tipo 1. Esta recomendación debe acompañarse del apoyo de los profesionales sanitarios mediante una educación nutricional global.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, los alimentos con azúcar de mesa pueden ser sustituidos por alimentos que contengan otras fuentes de hidratos de carbono.
√	Si se ingiere un alimento con un alto contenido de sacarosa, se debe intentar ralentizar su absorción asociando su ingesta con alimentos con grasa o fibra.
Edulcorantes artificiales	
B	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es preferible el uso de edulcorantes artificiales que no interfieren en el incremento glucémico (ver Anexo 2).
B	Se recomienda evitar el abuso de bebidas y alimentos edulcorados con fructosa. Esta recomendación no debe hacerse extensivo a la fructosa contenida en frutas y verduras, ya que éstos son alimentos sanos que proporcionan cantidades pequeñas de fructosa en una dieta habitual.
Índice glucémico	
√	En el caso de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que estén valorando la planificación de la dieta exclusivamente en base al índice glucémico de los alimentos, los profesionales sanitarios deben informarles sobre la falta de evidencia concluyente respecto a sus beneficios.
Fibra	
A	Las recomendaciones sobre la ingesta de fibra en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 son similares a las de la población general, es decir, se aconseja una dieta que contenga de 25 a 30 g de fibra/día, con especial énfasis en el consumo de fibra soluble (de 7 a 13 g).
Proteínas en pacientes con nefropatía	
A	En personas con nefropatía diabética se recomienda una ingesta proteica inferior a 0,8 g/kg/día.
A	En personas con nefropatía diabética avanzada (insuficiencia renal crónica en fases 3-5) se debe vigilar una posible hipoalbuminemia, modificando la ingesta proteica y calórica de forma que se prevenga la malnutrición.
Dieta para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular	
B	Se deben implementar intervenciones nutricionales que mejoren el control metabólico y el perfil lipídico para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Plan de alimentación aconsejable para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

√	Es necesario ajustar el plan de alimentación a la edad, pauta de insulina, actividad física, peso y situación personal (embarazo, hipercolesterolemia, etc.) del paciente y a su capacidad de comprensión.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Ejercicio físico

Beneficios del ejercicio físico en personas con diabetes mellitus tipo 1

A	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se recomienda la práctica de ejercicio físico, especialmente por su efecto positivo sobre el perfil lipídico y sobre la presión arterial.
A	En niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 se debe de enfatizar más la recomendación de practicar ejercicio físico ya que existe cierta evidencia que indica beneficios del mismo sobre el control metabólico.

Tipo, intensidad y duración del ejercicio físico en personas con diabetes mellitus tipo 1

A	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 deben ser animadas a realizar ejercicio físico de forma regular.
A	Se aconseja a las personas con diabetes mellitus tipo 1 realizar ejercicio físico moderado durante al menos 135 minutos a la semana, sin estar más de dos días consecutivos sin realizar ejercicio físico.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser informadas de que pueden participar en todas las formas de ejercicio físico, siempre y cuando sepan realizar los ajustes adecuados con la ingesta e insulina.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 que deseen participar en deportes menos comunes y/o de riesgo deben recibir educación específica al respecto, siendo aconsejable que no lo realicen en solitario.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser animadas a monitorizar los niveles de glucosa en sangre antes y después del ejercicio para aprender sobre la respuesta glucémica en condiciones diferentes de ejercicio, y realizar los ajustes necesarios antes, durante o después del ejercicio.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser informadas del riesgo de hipoglucemia tardía en situaciones de ejercicio intenso y/o prolongado, para que tomen las precauciones necesarias.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser informadas que el ejercicio está contraindicado en caso de existir niveles elevados de glucosa en sangre, y/o cuerpos cetónicos en sangre o en orina.
√	Los jóvenes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 que desean realizar ejercicio físico intenso deben consultar previamente al médico para descartar la existencia de complicaciones microvasculares que lo contraindique.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Control Glucémico

Hemoglobina glicosilada

Cifras objetivo de la hemoglobina glicosilada

A	Se recomienda informar a las personas con diabetes mellitus tipo 1 y a sus familias de los beneficios de un control metabólico a largo plazo con niveles de HbA_{1c} inferiores a 7% (46 mmol/mol) sin hipoglucemias incapacitantes, por lo que el conjunto de cuidados debe estar diseñado para alcanzar estos objetivos.
√	Los objetivos del tratamiento deben individualizarse y acordarse con el paciente, valorando riesgos y beneficios.
√	Los objetivos deben ser menos exigentes en personas con antecedentes de hipoglucemia severa, no reconocimiento de hipoglucemias, pacientes con expectativas de vida limitadas, niños de corta edad y pacientes con enfermedades concomitantes.

Criterios para la estandarización y la presentación de resultados analíticos de hemoglobina glicosilada

D	Se recomienda emitir los resultados de HbA_{1c} en dos tipos de unidades de manera simultánea en todos los informes de laboratorio: Unidades NGSP/DCCT % (con un decimal) y IFCC (mmol/mol) (sin decimales).

Sistemas de monitorización continua de glucosa

A	Aunque la monitorización continua de glucosa puede ser un instrumento para mejorar o mantener el control metabólico en pacientes motivados y entrenados en el tratamiento intensivo, siempre que se use de manera continua, no se recomienda su uso universal para personas con diabetes mellitus tipo 1.

Manejo clínico hospitalario o ambulatorio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en el momento del diagnóstico

A	En el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 se puede ofrecer asistencia y educación ambulatoria frente al manejo hospitalario, en función de las necesidades clínicas, circunstancias y deseos del paciente y de la proximidad del domicilio del paciente a los servicios sanitarios, siempre que no existan complicaciones agudas y que se garantice una infraestructura sanitaria suficiente para asegurar la calidad de la asistencia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Preparaciones de insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Análogos de acción rápida vs*. insulina humana. Adultos, niños y adolescentes*

A	En personas con diabetes tipo 1 no se pueden recomendar de forma generalizada los análogos de insulina de acción rápida, puesto que éstos presentan una efectividad similar a la insulina humana y no se dispone de evidencia que garantice su seguridad a largo plazo. Sin embargo, al proporcionar mayor flexibilidad en su administración aumenta la satisfacción en los pacientes, lo que puede mejorar la adhesión al tratamiento. Por ello se aconseja realizar una valoración individualizada del tratamiento.

Análogos de acción rápida vs*. insulina humana. Embarazadas*

A	En mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 se recomienda usar insulina humana por su eficacia demostrada y por su mayor seguridad frente a la utilización de los análogos.

Glargina vs*. insulina humana retardada (NPH). Adultos*

B	Puede recomendarse el uso de glargina frente a NPH en adultos, aunque se debe tener en cuenta la falta de datos sobre su seguridad a largo plazo.
√	En cuanto a la seguridad de la glargina en el momento actual, se recomienda no adoptar medidas reguladoras ni encomendar un cambio de tratamiento de los pacientes que utilizan insulina glargina hasta que se publiquen los resultados de la evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA.

Glargina vs*. insulina humana retardada (NPH). Niño*

B	No se recomienda el uso generalizado de glargina en niños con diabetes mellitus tipo 1 mayores de 6 años, puesto que no se ha demostrado un beneficio respecto al uso de NPH. Por ello se recomienda individualizar el tratamiento en función de las preferencias y circunstancias de cada paciente.
√	No se recomienda el tratamiento con glargina en niños con diabetes mellitus tipo 1 de 6 años o menos, dado que no existe evidencia que permita comparar glargina *vs*. NPH en este grupo de edad y existiendo, además, una alternativa terapéutica eficaz y segura.

Glargina vs*. insulina humana retardada (NPH). Embarazadas*

B	Por el momento y a la espera de nuevas evidencias sobre la seguridad de glargina, se recomienda la utilización de NPH como insulina basal durante el embarazo. De forma individual, podría plantearse su utilización en los casos de empeoramiento significativo del control metabólico con NPH o ante la presencia de hipoglucemias.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Detemir vs. insulina humana retardada (NPH).Adultos

A	Puede recomendarse el uso de detemir frente a NPH en adultos con diabetes mellitus tipo 1, aunque se debe tener en cuenta la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo de esta insulina.

Detemir vs. insulina humana retardada (NPH). Niños y adolescentes

A	No se puede recomendar el uso generalizado de detemir en niños con diabetes mellitus tipo 1, aunque esta terapia debe ser considerada en niños con hipoglucemias nocturnas o riesgo de las mismas.

Glargina vs. detemir Adultos

A	Tanto insulina detemir como glargina tienen efectos semejantes en adultos con diabetes mellitus tipo 1 en cuanto a control metabólico e hipoglucemia, siendo la insulina glargina la que puede aportar una mayor calidad de vida a los pacientes ya que la insulina detemir tiene que administrarse en algunos casos dos veces al día.

Indicaciones de la bomba de infusión subcutánea contínua de insulina (bomba de insulina o ISCI)

√	El tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina no es una opción universal para todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ya que los candidatos a este tratamiento deberán tener un alto nivel de educación en diabetes y contar con el apoyo de un equipo sanitario experto en este tipo de terapia. Por ello, para obtener una mayor rentabilidad del tratamiento se deberá realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos, teniendo en cuenta el control metabólico, el riesgo de complicaciones agudas y el mayor coste económico.
A	Se recomienda el uso de bombas de insulina en pacientes con mal control glucémico o con hipoglucemias incapacitantes que hayan agotado otros tratamientos convencionales (terapia de múltiples dosis de insulina) y que sean capaces de lograr buena adherencia al tratamiento.
√	El nivel de HbA_{1c} no es el único criterio a considerar a la hora de recomendar el tratamiento con ISCI en el embarazo. Se debe considerar esta opción de tratamiento cuando no se logre un objetivo de HbA_{1c} inferior a 7% una vez optimizados previamente los demás aspectos, integrando los datos de control metabólico, la presencia de hipoglucemias de difícil manejo, la calidad de vida de los pacientes y la disponibilidad del recurso en el medio de trabajo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Métodos de administración de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

A	Recomendamos el uso de las plumas precargadas porque pueden favorecer la adherencia al tratamiento, pero será el paciente el que en última instancia decida el sistema de administración.

Técnicas de administración de insulina

Lugar de administración: zona de inyección

B	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se recomienda la inyección de insulina rápida en el abdomen con el fin de favorecer una rápida absorción, especialmente en casos de descompensación hiperglucémica.

Rotación de puntos de inyección

A	Se recomienda la rotación en las zonas de inyección de insulina para evitar la lipodistrofia.
A	Se recomienda cambiar la zona de inyección de insulina si la zona actual presenta síntomas de lipodistrofia, inflamación, edema o infección.
√	Se debe enseñar a los pacientes un esquema de rotación de los lugares de inyección.
√	Se recomienda dividir la zona de inyección en cuadrantes y cambiar de cuadrante semanalmente siguiendo la dirección de las agujas del reloj.
√	Las inyecciones dentro de cada cuadrante han de espaciarse al menos 1 cm con el fin de evitar la repetición del trauma de los tejidos.
√	El profesional sanitario debe verificar en cada visita que se está siguiendo el esquema de rotación y debe ofrecer consejo cuando sea necesario.

Técnica de inyección (ángulo de inyección y pliegue cutáneo)

√	Es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a la hora de valorar la técnica de inyección más adecuada ya que este aspecto puede mejorar la adherencia al tratamiento.
C	El pliegue cutáneo debe efectuarse haciendo pinza con los dedos pulgar e índice.
B	En personas delgadas, cuando la inyección se realice sobre extremidades o abdomen con agujas de 4 mm, se aconseja no utilizar pliegue cutáneo inyectando de forma perpendicular con el fin de prevenir posibles inyecciones intramusculares. Si las agujas son de mayor longitud se aconseja inyectar con pliegue y ángulo de 45º.
B	En personas delgadas las inyecciones con agujas de 6 mm han de realizarse bien con pliegue cutáneo y ángulo de 45º.
B	Los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 que emplean agujas de 8 mm o mayores han de elevar un pliegue cutáneo o aplicar un ángulo de inclinación de 45º grados para evitar las inyecciones intramusculares.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A	En niños y adolescentes que empleen agujas de 6 mm, la inyección se ha de aplicar con una inclinación de 45 º y pliegue cutáneo.
B	En niños y adolescentes que empleen agujas de 4 mm, la inyección se ha de aplicar con un ángulo de 90º, sin pliegue cutáneo. En el caso de personas algunos especialmente delgadas se puede requerir además el pliegue cutáneo.
√	Si los niños o adolescentes solo disponen de agujas de 8 mm (como es el caso de los que emplean jeringas), la inyección se ha de aplicar con pliegue cutáneo y con una inclinación de 45º.

Inyección a través de la ropa

A	Aunque no se considera una práctica óptima, ya que no permite la elevación correcta del pliegue cutáneo ni permite visualizar el lugar de inyección, no se descarta la inyección de insulina a través de una capa de tejido en situaciones concretas.

Tamaño de las agujas

A	En adultos con diabetes mellitus tipo 1 las agujas de 4, 5 y 6 mm pueden ser utilizadas incluso por personas obesas y no requieren generalmente de pliegue cutáneo, en particular las agujas de 4 mm.
B	No hay ninguna razón médica para recomendar agujas mayores de 8 mm. La terapia inicial ha de comenzar con agujas lo más cortas posibles.
A	Los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 han de emplear agujas de 4, 5 o 6 mm. Las personas delgadas o que se inyecten en una extremidad han de elevar un pliegue cutáneo, especialmente cuando agujas de más de 4 mm.
B	No hay ninguna razón médica para recomendar agujas de más de 6 mm en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.
A	Los niños con peso normal que utilicen agujas de 8 mm deben inyectarse con pliegue y ángulo de 45º.

Indicaciones del tratamiento con metformina añadido a la insulina en adolescentes con diabetes mellitus tipo1

√	No se puede recomendar el uso generalizado de metformina asociada al tratamiento insulínico en pacientes adolescentes, si bien en algunos pacientes su utilización puede mejorar el control glucémico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Trasplante de islotes y de páncreas

B	Se debe ofertar el trasplante simultáneo de páncreas y riñón a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 jóvenes (menos de 45 años), bien informados y motivados, con insuficiencia renal terminal y sin factores de riesgo cardiovasculares.
B	Los criterios para el trasplante único de páncreas son los siguientes: • Fallo persistente en el tratamiento con insulina en relación al control glucémico y a la prevención de complicaciones. • Problemas clínicos y emocionales incapacitantes para el tratamiento con insulina.
C	En la actualidad, solo se recomienda el trasplante de islotes en el contexto de ensayos controlados.

Manejo de la diabetes mellitus tipo 1 en situaciones especiales

Pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Paciente quirúrgico

A	El sistema de infusión intravenosa continua de insulina es el método ideal para conseguir un buen control metabólico y evitar complicaciones como la acidosis metabólica o la hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que van a someterse a cirugía mayor y menor.
√	Los hospitales deberían asegurar la existencia de un protocolo adecuado para la cirugía en pacientes con diabetes insulinodependiente. Este protocolo ha de asegurar el mantenimiento de niveles de normoglucemia mediante determinaciones de glucosa frecuentes que permitan el ajuste de la insulina IV, sin riesgo de complicaciones agudas.

Paciente crítico

A	En el caso de hiperglucemia persistente en pacientes críticos el tratamiento debe de iniciarse con un umbral no mayor de 180 mg/dl (10 mmol/l). Una vez que se ha iniciado el tratamiento los objetivos de glucemia deben de establecerse en un rango entre 140-180 mg/dl (7,8 a 10 mmol/l) para la mayoría de los pacientes críticos.
√	Es necesario establecer un protocolo efectivo y seguro de forma que permita alcanzar el rango de glucemia adecuado sin un incremento de episodios graves de hipoglucemia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Paciente estable

√	Todos los pacientes con diabetes ingresados en un centro sanitario deberán tener claramente identificado este diagnóstico en su historia clínica.
√	A todos los pacientes con diabetes deberá monitorizarse la glucemia y esta información debe estar disponible para el equipo sanitario.
B	Se deberá iniciar monitorización en cualquier paciente no diabético conocido al que se administre algún tratamiento con alto riesgo de hiperglucemia, incluyendo dosis altas de glucocorticoides, iniciación de nutrición enteral o parenteral u otras medicaciones tales como octreótida o inmunosupresores.
√	Si la hiperglucemia es identificada y persistente, se necesita tratamiento. Estos pacientes deberán ser tratados con los mismos objetivos glucémicos que los pacientes con diabetes conocida.
√	Deberá establecerse un plan de tratamiento de la hipoglucemia para cada paciente. Los episodios de hipoglucemia en el hospital deberían ser registrados.
√	Todos los pacientes ingresados en un hospital deberían tener una determinación de HbA_{1C} si no existen datos disponibles de los 2-3 meses anteriores al ingreso.
√	Los pacientes con hiperglucemia en el hospital que no tienen un diagnóstico previo de diabetes debieran tener un protocolo de seguimiento de diagnóstico y cuidado al alta.

Medidas preventivas y de tratamiento en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

D	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y/o sus familias o cuidadores han de ser informadas de que las enfermedades intercurrentes pueden causar hiperglucemia. Además pueden dar lugar a cetosis e hipoglucemia, siendo ésta última más frecuente en niños menores de 6 años.
D	Todas las personas con diabetes mellitus tipo 1 y/o sus familiares o cuidadores han de recibir educación acerca del manejo en caso de enfermedad intercurrente y han de tener a mano insulina de acción rápida, tiras de medición de glucosa en sangre, glucómetros, lancetas, tiras y medidores para la medición de cuerpos cetónicos en orina o en sangre, refrescos/zumos de frutas/limonada u otras bebidas similares, saber utilizar el glucagón, termómetro, paracetamol o ibuprofeno, guías de emergencia o manuales de diabetes y un teléfono de contacto con el médico o el hospital.
D	Nunca se ha de omitir la administración de insulina, incluso si el paciente no puede comer.
D	La glucosa en sangre y los cuerpos cetónicos en orina (cetonuria) o en sangre (cetonemia) se han de monitorizar con frecuencia.
D	Cualquier enfermedad ha de ser tratada de inmediato.
D	Se ha de estimular la ingesta de líquidos orales extra, especialmente si la glucosa en sangre es alta o hay presencia de cuerpos cetónicos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D	Se han de dar bolos adicionales de insulina de acción rápida en una cantidad igual o superior al 10-20% del total de la dosis diaria, cada 2-4 horas si la glucosa en sangre es alta o hay presencia de cuerpos cetónicos.
D	Los pacientes/cuidadores han de solicitar asistencia sanitaria inmediatamente si, tras los bolos extra de insulina, la glucemia permanece alta, persisten los cuerpos cetónicos, tiene náuseas o aparecen vómitos o dolor abdominal.
B	En niños pequeños se pueden emplear pequeñas dosis de glucagón subcutáneo para prevenir o tratar la hipoglucemia. Para la hipoglucemia severa se recomienda el glucagón intramuscular. El tratamiento con glucosa vía intravenosa debe realizarse en el contexto hospitalario.

Trastornos psicológicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Trastornos afectivos y de ansiedad

B	Los profesionales dedicados al cuidado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deberían estar atentos ante la posible aparición de sintomatología depresiva y/o ansiosa, en particular cuando la persona señala tener problemas con su autocuidado.
√	Los profesionales de la salud deben disponer de las habilidades necesarias para la detección y el manejo de formas no severas de trastornos psicológicos y estar familiarizados con técnicas de orientación psicológica y administración de psicofármacos.
√	Los casos moderados o severos deben de ser remitidos a especialistas en salud mental.

Prevalencia de trastornos de la conducta alimentaria

C	Los miembros del equipo profesional involucrados en el cuidado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deben estar atentos ante la posibilidad de aparición de casos de bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y manipulación de insulina, especialmente en pacientes que manifiesten preocupación sobre su peso o imagen corporal, presenten un índice de masa corporal bajo o un pobre control glucémico.
D	Dado el riesgo de mayor morbilidad y mortalidad asociado a un pobre control metabólico en personas con trastornos de la conducta alimentaria, se recomienda que en caso de sospecha, se lleven a cabo las tareas diagnósticas pertinentes y se contacte con el departamento de psiquiatría con objeto de llevar a cabo la terapia oportuna.
B	Se debe proveer regularmente de información sobre estilos de vida saludable y particularmente sobre dieta a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, especialmente en la edad adolescente, por parte de los profesionales sanitarios cualificados para ello.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Riesgos de descompensación de la diabetes mellitus tipo 1 durante la adolescencia

Adherencia al tratamiento

C	La adherencia al tratamiento es un factor clave en el manejo de la diabetes, por lo que es importante trabajar este aspecto con el paciente adolescente en conjunto con su familia, y analizar las barreras que impiden una adherencia adecuada (ansiedad, depresión, trastornos de la conducta alimentaria y problemas de comportamiento).
C	Los profesionales a cargo de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 deben tener presente que pueden desarrollar trastornos de depresión y/o ansiedad, particularmente cuando hay dificultades de control de la enfermedad o si la enfermedad es de larga duración.
√	En niños y adolescentes con mal control glucémico persistente debe evaluarse el nivel de ansiedad y depresión.
√	Los niños y adolescentes en los que se sospeche la presencia de trastornos de ansiedad o depresión deben ser referidos a profesionales de salud mental.
C	Dada la elevada presencia de trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes con diabetes, especialmente en mujeres, se recomienda estar alerta ante la presencia de sintomatología que pueda indicar la presencia de algún trastorno de la conducta alimentaria o manipulación de insulina. En caso de sospecha se debe contactar y trabajar con el departamento de psiquiatría para realizar el diagnóstico y la terapia oportuna.
√	Se recomienda abordar el tema del uso de alcohol, tabaco y otras drogas con el adolescente con diabetes mellitus tipo 1 a fin de evitar su consumo y de proporcionarle estrategias adecuadas para prevenir episodios de hipoglucemia.

Planificación del embarazo

B	Al igual que todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, las adolescentes y mujeres en edad fértil deberían participar en programas de educación diabetológica con objeto de favorecer el control de su enfermedad y fomentar su autocuidado. Estos programas deberían incluir específicamente nociones sobre la importancia del control previo a la concepción, así como las recomendaciones generales para el embarazo (suplementos vitamínicos, supresión de fármacos teratógenos, etc.). Es conveniente su recuerdo en consultas sucesivas para asegurar un embarazo en óptimas condiciones.
B	En mujeres que planifican quedarse embarazadas se considera relevante la realización de una consulta preconcepcional para establecer los objetivos de control, instaurar el tratamiento correspondiente (ácido fólico, yodo, etc.), revisar las posibles complicaciones y dar «luz verde» para el embarazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1 durante el embarazo

B	Se recomienda planificar el embarazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 hasta lograr un adecuado control glucémico y realizar la valoración de la posible retinopatía y nefropatía antes y durante el embarazo.
D	Se recomienda comunicar a la pareja la mutua repercusión entre diabetes mellitus tipo 1 y embarazo, haciendo referencia expresa a las posibles complicaciones que pueden surgir, así como a los métodos para prevenirlas.

Control metabólico durante el embarazo

B	En mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 han de acordarse metas individualizadas en el autocontrol de la glucosa en sangre, teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia. Se han de tratar de mantener niveles de HbA_{1C} por debajo de 6,2% siempre que se pueden alcanzar de manera segura.
B	Se ha de informar a estas mujeres acerca de que cualquier disminución de los niveles de HbA_{1C} por debajo de 6,2% reduce el riesgo de malformaciones congénitas y recomendarles no sobrepasar niveles mayores de 6,9%.
B	Se debería desaconsejar el embarazo a las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 cuyos niveles de HbA_{1C} estén por encima del 8% de forma temporal hasta conseguir un control metabólico óptimo.
D	Situaciones que hacen desaconsejable la gestación: • Niveles de HbA_{1C} mayores de 8%. • Nefropatía grave (creatinina plasmática >2 mg/dl o proteinuria >3 g/24 horas y/o HTA de difícil control). • Cardiopatía isquémica. • Retinopatía proliferativa grave, con mal pronóstico visual. • Neuropatía autonómica grave.
√	Es necesario proporcionar información a la futura gestante y a su pareja sobre la necesidad, en primer lugar, de valorar la situación de la diabetes materna para detectar posibles contraindicaciones de una gestación y, en segundo lugar, expresar la conveniencia de una participación activa de ambos para la consecución de los objetivos preconcepcionales.
B	Se ha de ofrecer a las mujeres que estén planificando quedarse embarazadas medidas mensuales o bimensuales del HbA_{1C}.
B	Las mujeres que estén planificando quedarse embarazadas y requieran de intensificación de la terapia insulínica han de ser informadas de la necesidad de incrementar la frecuencia del autoanálisis de la glucosa en sangre incluyendo controles tanto en situación de ayunas como pre y postprandriales. En caso necesario, se ofertará tratamiento con bomba de infusión continua de insulina.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

√	Se les han de ofrecer tiras reactivas para la autoevaluación de la cetonuria o la cetonemia si presentan hiperglucemia o se encuentran mal.
√	La atención a la paciente con diabetes mellitus tipo 1 ante la planificación del embarazo, su seguimiento y el parto debe realizarse en un hospital que cuente con personal con dedicación específica a estos aspectos (enfermera educadora, endocrinólogo, obstetra, neonatólogo).
√	Durante el embarazo, la frecuencia de visitas debería ser al menos de carácter mensual, tanto con endocrinología como con obstetricia.
√	Dado que se recomienda una medición de HbA_{1C} mensual sería aconsejable que se hiciera en muestra capilar y no venosa.
√	Debe contemplarse un aumento del consumo de tiras reactivas para medición de glucemia, cetonuria y/o cetonemia.
√	Deben existir protocolos de optimización de control glucémico.
√	Se recomienda establecer un protocolo de atención en el parto con pautas generales de necesidades de aporte de hidratos de carbono e insulina, que debe ser conocido por el personal implicado, así como un protocolo de atención al recién nacido.

Anticoncepción y diabetes mellitus tipo 1

D	En mujeres con diabetes tipo 1 se recomienda utilizar el DIU de cobre como método anticonceptivo más seguro. No se puede descartar el uso de DIU que libera levonorgestrel, ya que no se han observado que afecte al metabolismo de la glucosa.

Manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con necesidades especiales

Población inmigrante. Recomendaciones generales

√	Si el paciente con diabetes mellitus tipo 1 presenta dificultades para la comprensión del idioma es recomendable la utilización de sistemas de traducción automática (vía teléfono o mediante métodos audiovisuales de preguntas abiertas y cerradas) o traducción directa durante la consulta.
√	Además es recomendable la utilización de soportes gráficos sencillos que faciliten la comprensión de la enfermedad y de las pautas a seguir.

Recomendaciones para pacientes musulmanes durante el Ramadán

Antes del Ramadán

√	Informar al equipo asistencial sobre el concepto de Ramadán y sobre los riesgos que plantea el ayuno.
√	Planificar el proceso con antelación suficiente a la celebración del Ramadán.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

√	Identificar a los pacientes de religión musulmana con diabetes mellitus tipo 1.
√	Realizar una entrevista clínica con estos pacientes para conocer su deseo de cumplir el precepto del Ramadán.
√	Informar a estos pacientes sobre la posibilidad de no realizar el Ramadán por sufrir una enfermedad crónica y sobre los riesgos que implica.
D	Evaluar la existencia de criterios mayores para desaconsejar firmemente el cumplimiento del Ramadán: • Diabetes con mal control metabólico. • Complicaciones crónicas de la diabetes avanzadas: insuficiencia renal, cardiopatía isquémica con angor inestable, macroangiopatía periférica avanzada. • Hipoglucemias frecuentes, graves o sin clínica adrenérgica. • Cetoacidosis diabética en los meses previos al Ramadán. • Gestación. • Actividad física intensa durante el día. • Edad avanzada con dependencia de otras personas.
D	En caso de que no se cumplan estos criterios y el paciente desee cumplir el precepto, se considera conveniente realizar las modificaciones terapéuticas oportunas antes y durante el Ramadán respecto a dieta y ejercicio: • Optimizar la glucemia y control metabólico 1-2 meses antes. • Educación diabetológica específica (síntomas de hiper e hipoglucemias, planificación de comidas y actividad física, administración fármacos y actitud frente a complicaciones).

Durante el Ramadán

√	Individualizar el plan de cuidados.
√	Realizar determinaciones frecuentes de glucemia.
D	Evitar alimentos ricos en hidratos de carbono de absorción rápida y grasas.
D	Consumir preferentemente alimentos compuestos por hidratos de carbono complejos.
D	Se puede incluir frutas, vegetales y yogur.
D	Practicar el suhur inmediatamente antes de la salida del sol y no de madrugada.
D	Beber líquidos sin azúcar para saciar la sed.
D	Reducir los alimentos fritos.
D	Realizar una actividad física normal, evitando excesivos ejercicios físicos.
D	Romper el ayuno si glucemia es menor de 60 o mayor de 300 mg/dl.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D	Asegurar una ingesta suficiente de líquidos.
A	Adecuar el tratamiento farmacológico con insulina: como norma general se recomienda una terapia basal bolus eliminando los bolus de las comidas que no se realicen.

Pacientes con discapacidad visual

√	Proporcionar material educativo en formato audio, en sistema braille, o editado en caracteres grandes.
√	Facilitar la asistencia a las sesiones educativas realizándolas en ubicaciones accesibles por transporte público.
√	Publicitar las charlas informativas con anuncios breves en formato auditivo.
√	Si se utilizan diapositivas para transmitir información clave en las charlas educativas es importante acompañarlas de una sencilla descripción verbal de los contenidos de cada diapositiva.
√	Proporcionar información sobre herramientas y técnicas de autocontrol para personas con trastornos visuales, como: • «Glucómetros parlantes» que guían al paciente mediante un mensaje de voz sobre los pasos a seguir para realizar la prueba y le comunica vía auditiva los resultados. • Glucómetros con pantalla grande y números fácilmente reconocibles. • Glucómetros con pantalla retroiluminada. • Técnicas para la inspección táctil de los pies.
√	Inyectores de insulina: • Facilitar inyectores que presenten una distinción táctil para los pulsadores de insulina rápida o lenta. • Los inyectores de insulina que emiten algún tipo de sonido al pasar de una dosis a otra facilitan la autonomía de los pacientes, de forma que pueden calcular la dosis sin ver la ruleta.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Complicaciones agudas

Hipoglucemia

Síntomas de sospecha

D

Se sospechará un episodio de hipoglucemia ante la presencia de uno o varios de los siguientes síntomas:

Síntomas de hipoglucemia

Autonómicos / adrenérgicos / neurogénicos		Neurológicos / neuroglucopénicos	
• Sudoración • Palidez • Temblor • Taquicardia	• Ansiedad • Hambre • Náusea • Debilidad • Hormigueo	**Síntomas psiquiátricos:** • Confusión • Alteración del comportamiento • Agresividad • Habla incoherente • Lapsus de conciencia	**Síntomas Neurológicos:** • Mareo y debilidad • Dolor de cabeza • Visión alterada, doble o borrosa • Afasia • Disartria • Déficit motor, marcha inestable, falta de coordinación • Parestesias • Convulsiones

* Adaptado de Hypoglucemia Treatment for the Reversal of Mild, Moderate and Severe. Holders of Interdisciplinary Clinical manual CC15-25.

√ Se recomienda que las personas con diabetes tipo 1, especialmente los niños y jóvenes, lleven una identificación (por ejemplo brazalete) que facilite la identificación de complicaciones agudas como la hipoglucemia y la actuación en una fase temprana.

Criterios de valoración de la gravedad

√ Los niños pequeños con diabetes mellitus tipo 1 siempre requieren la asistencia de un adulto para solucionar la hipoglucemia. La gravedad de la hipoglucemia se establece de forma exclusiva en función de la sintomatología.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Medidas de actuación en hipoglucemias

Hipoglucemia leve o moderada

A	• La hipoglucemia leve o moderada debe ser tratada por medio de la ingestión oral de 10-20 g de carbohidratos, preferiblemente en forma de tabletas o soluciones de glucosa, azucarillos o sacarosa. Estas formas son preferibles a los zumos de frutas o geles de glucosa. Ejemplos de opciones que contienen 15 g de carbohidratos: • 15 g de glucosa en forma de tabletas. • 15 g de azúcar disueltos en agua (3 cucharaditas con azúcar o 3 azucarillos). • 175 ml (3/4 taza) de zumo o bebida azucarada. • 15 g (1 ½ cucharada de postre) de miel.
√	Tras la administración oral de hidratos de carbono los pacientes o familiares/cuidadores deben esperar 10-20 minutos, volver a medir los niveles de glucemia y repetir la toma de carbohidratos si el nivel de glucemia es inferior a 72 mg/dl (4,0 mmol/l).

Hipoglucemia severa

√	La hipoglucemia severa en una persona consciente debe ser tratada por medio de la ingestión oral de 10-20 g de carbohidratos, preferiblemente en forma de tabletas de glucosa o equivalente. Se debe esperar 15 minutos, volver a medir los niveles de glucemia y repetir la toma de otros 15 g de carbohidratos si el nivel de glucemia es inferior a 72 mg/dl (4,0 mmol/l).
√	La hipoglucemia severa en una persona inconsciente mayor de 5 años, si se diagnostica en su hogar, debe ser tratada con 1 mg de glucagón inyectable subcutáneo o intramuscular. Si se trata de un niño menor de 5 años debería de administrarse ½ mg de glucagón inyectable subcutáneo. Cuando sea posible la vía intravenosa, deberá administrarse de 10 g a 25 g de glucosa (20 cc a 50 cc de dextrosa al 50%) durante 1 a 3 minutos.
√	Los cuidadores o personas de apoyo de las personas con riesgo de hipoglucemia severa deben recibir adiestramiento en la administración de glucagón inyectable.
√	Para prevenir la hipoglucemia, una vez que el episodio ha sido superado, la persona debe ingerir la comida habitual que le corresponde a esa hora del día. Si la siguiente comida tocara más de una hora después, debe consumir un aperitivo que contenga 15 gramos de carbohidratos y una fuente de proteína.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Complicaciones crónicas

Riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

√	Se recomienda la valoración individualizada del riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo como edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, niveles de hemoglobina glicosilada, tensión arterial, consumo de tabaco o niveles de LDL-colesterol.
B	No se recomienda utilizar reglas de predicción clínica del riesgo arterial, ya que pueden subestimar el riesgo cardiovascular en adultos con diabetes tipo 1.
√	La evaluación de los factores de riesgo arterial debería de ser al menos anual e incluir: • edad, • tiempo de evolución de la enfermedad, • antecedentes familiares de enfermedad vascular, • hábito tabáquico, • ratio de excreción de albúmina, • control de la glucosa sanguínea, • presión arterial, • perfil lipídico completo (incluyendo HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos), • adiposidad abdominal.
√	Los adultos con una tasa de excreción de albúmina elevada (microalbuminuria) o dos o más características del síndrome metabólico, deberían ser manejados como categoría de alto riesgo.
√	Los adultos con diabetes mellitus tipo 1 que no están en la categoría de mayor riesgo pero que tienen algún factor de riesgo arterial (edad superior a 35 años, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, etnia de alto riesgo o alteraciones severas de lipidemia o de presión arterial) deberían ser manejados como un grupo de riesgo moderadamente alto.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Retinopatía diabética

Tratamiento médico preventivo de la retinopatía diabética

A	Es importante informar a las personas con diabetes mellitus tipo 1 y a sus familias de que el control de la glucemia a largo plazo con niveles de HbA_{1c} menores o iguales a 7% disminuye la incidencia y la progresión de la retinopatía diabética.

Técnicas para realizar el cribado de retinopatía diabética

B	La fotografía digital de la retina obtenida mediante cámara no midriática debería implementarse en los programas de cribado de retinopatía en adultos y niños con diabetes mellitus tipo 1.
B	En el caso de no disponer de cámara, se realizará el cribado mediante oftalmoscopia (con o sin midriasis), que será valorada por un oftalmólogo.
√	La utilización de la fotografía digital de la retina obtenida mediante cámara no midriática por vía telemática facilita la realización del cribado tanto para el paciente como para el sanitario.
√	Aunque las fotografías digitales de la retina permiten detectar gran parte de las alteraciones clínicamente significativas, las fotografías digitales de la retina no deben sustituir el examen inicial completo y con midriasis de la retina.

Momento de inicio y frecuencia del cribado de retinopatía diabética

B	En personas con diabetes mellitus tipo 1 se recomienda iniciar el cribado de la retinopatía a partir de la pubertad, o a partir de que se cumplan 5 años desde el diagnóstico de la diabetes.
B	Si se detecta retinopatía, se considera recomendable realizar valoración de la evolución de la retinopatía una vez al año.
B	En el caso de que no se detecte retinopatía en la exploración basal de la retina, se recomienda realizar cribado cada 2 o 3 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Nefropatía diabética

Criterios para remisión de los pacientes con nefropatía diabética a las unidades de atención especializada de nefrología

√	Se recomienda remitir a las unidades de atención especializada en nefrología a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que presenten al menos uno de los siguientes criterios: 1. Con filtrado glomerular >45 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal: 1.1. Albuminuria creciente o razón albuminuria/creatinina >300 mg/g. 1.2. Anemia (Hb<11g/dl) no corregida a pesar de tratamiento con hierro. 1.3. HTA refractaria al tratamiento (3 fármacos). 2. Con filtrado glomerular 30-45 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal: 2.1. Valoración individual, teniendo en cuenta la edad y la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, pero siempre que cumpla los criterios anteriores de proteinuria, anemia e HTA refractaria. 3. Con filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal: 3.1. En todos los casos. **Criterios de derivación preferente** 4. Rápido incremento de la creatinina sérica: >1 mg/dl en un mes. 5. Hematuria asociada a proteinuria una vez descartadas enfermedades urológicas mediante ecografía renal. 6. Hiperportasemia severa (>7 mEq/l).

Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria

A	El tratamiento farmacológico de elección en pacientes hipertensos y normotensos con microalbuminúria es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, lisinopril, ramipril, enalapril y perindopril) con un aumento progresivo de la dosis terapéutica hasta lograr la respuesta esperada.
A	Durante el embarazo y en el caso de presentar estenosis bilateral de la arteria renal está contraindicado el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
√	Durante el tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina se deben monitorizar los niveles de creatinina y de potasio.
√	En caso de contraindicación o intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se recomienda el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II.
√	Los objetivos del tratamiento son el control de la presión arterial y la reducción de la excreción urinaria de albúmina. En pacientes normotensos, la dosis será la máxima tolerada.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Método y periodicidad del cribado de la nefropatía diabética

B	Se recomienda la medición del cociente albúmina/creatinina en una muestra de primera orina de la mañana como método para la detección y seguimiento de la nefropatía diabética.
D	A partir de los 5 años del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 se recomienda hacer un cribado anual de nefropatía.

Pie diabético

Métodos para el cribado

A	Se recomienda incluir a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en programas estructurados de cribado, estratificación del riesgo, y prevención y tratamiento del pie de riesgo.
√	El cribado del pie diabético en personas con diabetes mellitus tipo 1 debería comenzar transcurridos 5 años de evolución de la enfermedad a partir de la pubertad.
D	Se debería incluir un módulo de educación en diabetes sobre los cuidados del pie en consonancia con la evaluación del riesgo.
B	El cribado del pie diabético debe comprender un examen anual exhaustivo de los pies para identificar los factores de riesgo, de predicción de las úlceras y de amputaciones; inspección del pie y de los tejidos blandos, valoración del calzado, exploración musculoesquelética, valoración de síntomas de enfermedad arterial periférica mediante evaluación de los pulsos de pie completada con la determinación del índice tobillo-brazo, en algunos casos, y las pruebas de pérdida de sensibilidad valorada mediante monofilamento o, alternativamente, diapasón.
D	Se recomiendan tres niveles de vigilancia en función de los factores de riesgo del paciente:

Riesgo (clasificación)	Características	Frecuencia de inspección
Bajo riesgo	Sensibilidad conservada, pulsos palpables	Anual
Riesgo aumentado	Neuropatía, ausencia de pulsos y otro factor de riesgo	Cada 3-6 meses (visitas de control)
Alto riesgo	Neuropatía o pulsos ausentes junto a la deformidad o cambios en la piel o úlcera previa	Cada 1-3 meses
Pie ulcerado		Tratamiento individualizado, posible derivación

√	Dado que la diabetes es la causa más frecuente de amputación no traumática de extremidades inferiores, sería conveniente estandarizar el proceso de educación y prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético, de forma multidisciplinar, con el ánimo de reducir el número de amputaciones y la comorbilidad que conlleva.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Disfunción eréctil en personas con diabetes mellitus tipo 1

Tratamiento de la disfunción eréctil

A	Se recomienda el tratamiento con los inhibidores de la fosfodiesterasa como primera opción del tratamiento de la disfunción eréctil en personas con diabetes tipo 1.
A	En caso de contraindicación o mala tolerancia, se propone alprostadilo intracavernoso como segunda opción.
B	Como tercera opción de tratamiento, se pueden considerar métodos mecánicos, como los dispositivos de vacío y las prótesis inflables (por este orden).
A	En caso de fallo de los métodos anteriores, se puede valorar el tratamiento con apomorfina sublingual.
A	Es aconsejable asociar la psicoterapia en todos los casos posibilitando la mejoría de los resultados.

Neuropatía diabética dolorosa

Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

√	Como primera línea de tratamiento en los casos leves se recomienda el tratamiento con analgésicos, como paracetamol o ibuprofeno o paracetamol o aspirina, así como tratamientos de uso local, como el arco para aislar el pie.
A	Cuando estas medidas fallan, se recomienda el uso de medicamentos tricíclicos (en dosis baja a media), tomados justo antes del momento del día en el que los síntomas son más molestos. Se debe informar al paciente con diabetes del carácter de prueba de la terapia, ya que no siempre tiene éxito.
A	Cuando la respuesta al tratamiento es insuficiente se pueden asociar fármacos con distintos mecanismos de acción, como antiepilépticos (gabapentina o pregabalina), opioides (como morfina, oxicodona o tramadol) o duloxetina, monitorizando la respuesta y los efectos adversos.

Organización de consulta

Transición de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 desde los servicios de pediatría a los servicios de adultos

C	Se recomienda establecer al menos una consulta de transición en la que participen tanto el/la pediatra responsable del tratamiento durante la infancia y el/la especialista en endocrinología que atenderá al paciente con diabetes mellitus tipo 1 en el futuro, de forma que pauten y pacten el tratamiento de forma conjunta con el adolescente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Estudio inicial de las personas recién diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1

√	**Historia médica**	• Aspectos domésticos, sociales, nivel de educación, culturales-recreativos, estilo de vida. • Situación emocional. • Valoración de apoyo familiar, social…
√		• Historia diabetológica previa.
√		• Factores de riesgo vascular. • Consumo de tabaco.
√		• Historia familiar de diabetes y enfermedad arterial o auto inmune.
√	**Exploración general**	Talla, peso, IMC, TA.
A	**Pruebas complementarias**	HbA_{1c}.
B		Examen completo con midriasis de la retina.
B		Excreción de albúmina (microalbuminuria minutada o cociente albúmina/creatinina).
√		Perfil lipídico una vez estabilizado el perfil glucémico.
B		Ac. Anti TPO, T4L y TSH.
B		Ac. Antitransglutaminasa e IgA para valorar enfermedad celíaca.
D		No se aconseja la medición de manera regular del péptido C ni de autoanticuerpos específicos para confirmar el diagnóstico de DM1, pero debería considerarse su uso para determinar la etiología de la DM en casos dudosos.
B		Se recomienda descartar enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca en el debut de la DM 1 en niños y adolescentes.
D	**Estudio genético**	En los casos en los que se identifica una hiperglucemia leve mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para DM1, hay que descartar una diabetes MODY 2.
D		Si la hiperglucemia es más severa y progresiva se recomienda descartar una diabetes MODY 3.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D		Si el estudio genético resulta negativo para MODY 2 y MODY 3 habría que descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY.
B (adultos)/ A (niños)	**Material educativo y de apoyo**	Se debería ofrecer información actualizada a los adultos, y a niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 junto a sus familias en el momento del diagnóstico, y de forma periódica a partir de entonces, sobre la existencia de grupos de apoyo a diabéticos, tanto en el ámbito local como nacional y la forma de contactar con ellos. (Anexo 11.2)

√	Se recomienda diseñar un plan de cuidados individualizado que debe ser revisado anualmente con el fin de ajustarlo a los deseos, circunstancias personales y hallazgos médicos de cada paciente. Los detalles concretos de ese plan individual deben ser registrados por escrito e incluir aspectos relacionados con: • Educación diabetológica, incluyendo consejo dietético. • Insulinoterapia. • Autoevaluación y gestión de la glucemia (modificación de dosis de insulina, hipoglucemias leves y graves y conciencia de la misma e hiperglucemia-cetosis). • Evaluación y gestión de complicaciones tardías, incluyendo examen del pie. • Evaluación y gestión de factores de riesgo arterial. • Problemas psicosociales y enfermedad dental. • Frecuencia de comunicación con el equipo profesional. • Siguientes consultas previstas, incluyendo la próxima revisión anual.

Fuerza de la recomendación	Revisiones periódicas	Niños y jóvenes	Adultos
D	**HbA_{1c}**	De 3 a 4 veces al año o más frecuentemente si hay preocupación por mal control glucémico.	
C	**Inspección de los sitios de inyección**	En cada visita.	
√	**Medición de talla, peso y cálculo de IMC**	En cada visita en una sala con privacidad.	Lo mismo con excepción de talla en adultos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Consultas de seguimiento y control: pruebas y periodicidad

Evaluación de factores de riesgo arterial

Fuerza de la recomendación		Niños y adolescentes y jóvenes	Adultos
√	**Tensión arterial**	Anualmente.	En cada visita.
√	**Perfil lipídico completo**	Anualmente a partir de los 12 años.	Anual.
√	**Perímetro abdominal**	—	Anual.
√	**Tabaco**	Anual a partir de la adolescencia.	Anual.
√	**H.ª familiar de enfermedad arterial**	—	Anual.
D	**Examen de la vista**	Como la población general.	Agudeza visual cada 2-3 años.
D	**Examen dental**	Como la población general.	
√	**Nefropatía**	Se recomienda de forma anual la medición del cociente albúmina/creatinina en una muestra de primera hora de la mañana a partir de los 5 años de evolución de la enfermedad.	
B	**Riesgo arterial**	No se recomienda usar tablas de riesgo arterial, ecuaciones o programas de cálculo del riesgo arterial porque podrían subestimar el riesgo en adultos con diabetes mellitus tipo 1. Se recomienda la valoración individualizada en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo.	
B	**Retinopatía**	Si no hay retinopatía o es grado leve se recomienda el cribado cada 2-3 años a partir de la pubertad o los 5 años de evolución. Si existe retinopatía se recomienda realizar la valoración de la evolución una vez al año.	
√	**Valoración de enfermedad tiroidea autoinmune y de enfermedad celíaca**	Cada 2 años durante los primeros 10 años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada 5 años.	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) abarca a un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas. Esta hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con alteraciones en diversos órganos como ojos, riñones, sistema nervioso y sistema circulatorio.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulinodependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células β del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina.

La prevalencia de DM en España se sitúa en torno al 13,8% en mayores de 18 años. (IC 95% CI 12.8, 14.7%). Para la DM1 la prevalencia se sitúa entre 0,2 y 0,3%, representando entre un 10 y un 15% del total de personas con DM. La incidencia anual por 100.000 habitantes oscila entre 9,5 y 16 en menores de 14 años, y en un 9,9 entre los 15 y 29 años. La incidencia es mínima entre 0 y 5 años, y máxima a los 13-14 años. En el grupo de 0 a 14 años no existen diferencias en la incidencia por sexos, mientras que entre 15 y 30 años se observa un claro predominio de varones[4]. Aunque la DM1 normalmente representa tan sólo una minoría de la carga total de la diabetes en la población, es la forma predominante de la enfermedad en los grupos de edad más jóvenes en la mayoría de los países desarrollados[5].

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) decidió el 16 de junio de 2004 abordar conjuntamente una estrategia en Diabetes para todo el SNS, para lo que se elaboró la «Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud», presentada y aprobada por el Consejo Interterritorial del SNS el 11 de octubre de 2006[5].

Asimismo, el Plan de Calidad 2010 para el Sistema Nacional de Salud (SNS) pretende responder a los retos que tiene planteados el SNS, incrementando la cohesión del sistema, garantizando la equidad en la atención sanitaria a los ciudadanos, con independencia del lugar en el que residan y asegurando que esta atención sea de la máxima calidad. Entre sus objetivos figura el impulso a la elaboración y uso de GPC vinculadas a las Estrategias de salud, consolidando y extendiendo el Proyecto Guía-Salud[2].

El Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco, entidad a la que pertenece la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba, recibió el encargo de desarrollar una GPC que abordase el manejo clínico de la DM1 en adultos y niños en base a las más recientes pruebas aportadas por las investigaciones científicas. Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Política Social y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco-OSTEBA.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. Alcance y Objetivos

Las GPC son un conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática cuyo propósito es ayudar a los profesionales sanitarios y a pacientes a tomar decisiones, sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas.

Aunque esta denominación se ha extendido a diferentes productos, las GPC de buena calidad son documentos donde se plantean preguntas específicas y se organizan las mejores evidencias científicas disponibles para que, en forma de recomendaciones flexibles, sean utilizadas en la toma de decisiones clínicas.

Esta guía se ha desarrollado según los siguientes principios:

- Ser útil y utilizable para todos los profesionales.
- Tener en cuenta las perspectivas de las personas con DM1 y de sus cuidadores.
- Indicar las áreas de incertidumbre o controversia que necesitan más investigación.

2.1. Alcance

Esta guía se centra en cuestiones clave que afectan a la atención de personas (adultos, niños y mujeres embarazadas) con DM1 y aborda cuestiones relacionadas con el diagnóstico, el pronóstico, cribado, tratamiento, complicaciones agudas y crónicas y con el seguimiento clínico de la enfermedad.

2.2. Objetivos de la GPC

Objetivo general: proporcionar orientación sobre las diversas alternativas de los cuidados que se proporcionan a las personas con DM1, estableciendo recomendaciones basadas en la evidencia más relevante y actual. En ningún caso pretende sustituir el juicio clínico de los profesionales.

Objetivos específicos:

- Desarrollar estándares que puedan maximizar la calidad, la eficiencia y la equidad en la atención a personas con DM1.
- Ayudar a los pacientes a tomar decisiones informadas para facilitar su autocuidado.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2.3. Enfoque

Esta GPC esta enfocada a apoyar en la atención sanitaria de niños, adolescentes y adultos con DM1, atendidos en atención especializada y primaria, tanto en el medio intra como extrahospitalario del SNS.

2.4. Usuarios a los que va dirigida esta GPC

Esta GPC esta dirigida a profesionales de atención especializada del SNS implicados en el tratamiento y cuidado de los pacientes con DM1, como por ejemplo especialistas en endocrinología, endocrinólogos pediatras, personal de enfermería de atención especializada así como especialistas relacionados con el tratamiento de las complicaciones de la DM1.

Asimismo, esta guía está dirigida a pacientes, familiares y colectivos educativos o sociedades científicas, así como a gestores sanitarios.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3. Metodología de la guía

Para la elaboración de esta GPC se ha seguido el Manual Metodológico «Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud»[2] y el documento «Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la Guía de Práctica Clínica sobre asma en la CAPV»[6] que pueden ser consultados en la página Web de la Biblioteca de GPC del SNS, GuíaSalud.

Durante el proceso de elaboración de esta GPC se ha aplicado una metodología mixta, utilizando una estrategia de actualización y adaptación para las preguntas que están contestadas en la GPC «Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults 2004» del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) publicada en 2004 (GPC NICE 2004)[7] seleccionada previamente mediante el instrumento AGREE por su mayor calidad. Para abordar aquellas preguntas que no están respondidas en dicha Guía se ha seguido el método de elaboración «de novo»[6; 8].

En el caso de las preguntas referentes a mujeres embarazadas con DM1 el proceso de actualización y adaptación se ha realizado a partir de la GPC «Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence 2008» de NICE (GPC NICE 2008)[9].

En el caso de las preguntas 11.1 y 11.4, el proceso de actualización se ha realizado a partir de la GPC sobre diabetes tipo 2[509] del SNS de Salud.

Los pasos que se han seguido durante el proceso de elaboración de la GPC han sido los siguientes:

3.1. Constitución del grupo elaborador de la guía

Para la elaboración de esta GPC se ha contado con profesionales de atención especializada en DM1 (endocrinólogos, endocrinólogos pediatras y enfermeras educadoras en diabetes) de reconocida experiencia, profesionales con experiencia en la elaboración de GPC y en medicina basada en la evidencia, así como con expertos en documentación científica y revisiones sistemáticas. Asimismo, han participado personas con DM1 y personas cuidadoras que han contribuido en varias fases del proceso de elaboración de la GPC (definición del alcance y enfoque de la GPC, formulación de las preguntas de investigación, elaboración y revisión de las recomendaciones).

Todos los grupos miembros del equipo han proporcionado una «declaración de intereses» que se adjunta en el Anexo 14 de esta guía.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3.2. Revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas (RS) que se han realizado para la elaboración de esta GPC se han desarrollado en las siguientes fases:

3.2.1. Formulación de preguntas clínicas

Se ha realizado siguiendo el formato PICO: P (pacientes), I (intervenciones), C (comparaciones) y O (outcomes o resultados). Para su correcta formulación se proporcionó previamente un taller formativo a las personas implicadas en este proceso (médicos y enfermeras especialistas en DM1, expertos en revisiones sistemáticas, personas con DM1 y cuidadores).

3.2.2. Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda de GPC para identificar las más recientes y de mayor calidad y de estudios clínicos para identificar la evidencia disponible de mayor calidad.

Búsqueda de GPC:

Período de búsqueda de 1998 a marzo 2011. Idiomas: español, inglés, francés y alemán.

Se consultaron:

Bases de datos de organismos recopiladores:

- Tripdatabase (guías europeas, americanas e inglesas).
- NeLH (Localizador de Guías de la Biblioteca Electrónica Nacional de Salud del Reino Unido).
- Canadian Medical Association.
- Guía Salud (Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud).

Bases de datos de organismos elaboradores:

- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence* del Reino Unido).
- SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network).*
- FISTERRA Atención Primaria en la Red.
- NGC (*National Guideline Clearinghouse*, de EE.UU.).

También se realizó una búsqueda en las bases de datos de medicina basada en la evidencia y en bases de datos generales: MEDLINE (Pubmed) y EMBASE (Elsevier).

Búsqueda de estudios de investigación. Período de búsqueda: de 2003 a marzo 2011 (incluyendo alertas) en el caso de las preguntas actualizadas a partir de la GPC NICE 2004. En las preguntas sobre embarazo, en las que se partió de la GPC NICE 2008, el periodo de búsqueda fue desde 2007 a 2011 (incluyendo alertas).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tras la identificación y selección de GPC se desarrolló una búsqueda específica de estudios de investigación para cada pregunta clínica en *Cochrane Library Plus* y la base de datos del *National Health Service (NHS) Centre for Reviews and Dissemination*, que incluye a su vez la base de datos HTA (*Health Technology Assessment*) de informes de evaluación y la base DARE de revisiones de efectividad. También se utilizaron bases de datos generales como MEDLINE (Pubmed) y EMBASE (Elsevier)

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda general en Internet (organizaciones y sociedades científicas) y búsqueda inversa en los artículos de los estudios más relevantes con el fin de localizar otra información de interés.

Las estrategias de las búsquedas bibliográficas se recogen en el documento «Material metodológico» disponible en la página Web del Portal GuiaSalud: http://www.guiasalud.es/egpc/index.html.

3.2.3. Evaluación de la calidad metodológica

Se procedió a evaluar la calidad metodológica de las GPC localizadas mediante el instrumento AGREE[10], y se seleccionó la GPC NICE 2004[7] por su mayor puntuación. Esta GPC fue considerada como GPC de referencia para su actualización/ adaptación según el método propuesto por el documento «Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la Guía de Práctica Clínica sobre asma en la CAPV»[6].

En las preguntas que no habían sido abordadas por esta guía se realizó una nueva búsqueda de estudios de investigación y se utilizó el sistema propuesto por SIGN[11] para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

3.2.4. Extracción de datos

Realizada por dos revisores independientes.

3.2.5. Elaboración de tablas de evidencia

Las tablas de evidencia se recogen en el documento «Material metodológico» disponible en la página Web del Portal GuiaSalud: http://www.guiasalud.es/egpc/index.html.

3.2.6. Clasificación de los estudios y graduación de recomendaciones

Para la clasificación de los niveles de evidencia y graduación de recomendaciones se ha utilizado la escala de SIGN[11] para preguntas de efectividad y seguridad de las intervenciones o tratamientos y la clasificación de Oxford[12] para las preguntas de diagnóstico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3.3. Edición de la Guía

A lo largo de esta GPC se encontrarán recomendaciones basadas en publicaciones de «consenso o de opinión de expertos» calificadas con la letra «D».

También se utiliza el símbolo «√», definido como «consenso del grupo elaborador». Este último grado de recomendación se utiliza en aquellos casos donde no hay publicaciones o cuando aún habiendo estudios, la evidencia debe ser adaptada debido al contexto de aplicación.

A lo largo del texto, se indica junto a la información aportada por los estudios el tipo y el nivel de evidencia que refleja la posibilidad de sesgos de la bibliografía revisada.

El texto ha sido sometido a revisión externa por un grupo multidisciplinar de profesionales. La versión final del texto de la guía ha sido revisada y aprobada por el grupo elaborador.

Se ha contactado con las distintas Sociedades Científicas implicadas:

- Federación de Asociaciones de Diabéticos de Euskadi perteneciente a la Federación de Diabéticos Españoles,
- Sociedad Española de Diabetes,
- Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición,

que han participado a través del grupo elaborador y la revisión externa.

El presente documento constituye la versión «completa» de la Guía de práctica clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 1. La GPC está estructurada por capítulos en los que se da respuesta a las preguntas que aparecen al inicio del mismo. Un resumen de la evidencia y las recomendaciones se presentan al final de cada capítulo. Existe una versión «resumida» de la GPC de menor extensión y con los principales anexos de la versión «completa» y una guía educativa dirigida a los jóvenes y adultos con DM1.

En http://www.guiasalud.es/egpc/index.html están disponibles las diferentes versiones de la GPC y el material metodológico donde se presenta de forma detallada la información con el proceso de elaboración de la GPC, la estrategia de búsqueda para cada pregunta clínica y las tablas de evidencia.

La actualización está prevista cada cinco años sin que se descarte, en caso de ser necesario, una actualización más frecuente de su versión electrónica.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Definición y criterios diagnósticos de la diabetes mellitus tipo 1

4.1. Definición de diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Qué es la diabetes mellitus tipo 1?

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a un defecto absoluto o relativo en la secreción de insulina, que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, lo que conlleva una afectación microvascular y macrovascular que afecta a diferentes órganos como ojos, riñón, nervios, corazón y vasos.

La diabetes tipo 1 (DM1) corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulinodependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células β del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina. En la clasificación actual, la DM1 se subdivide en dos subtipos: DM1 A o autoinmune y DM1 B o idiopática.

DM1 A o autoinmune: enfermedad autoinmune en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición. Después de un período preclínico de duración variable, durante el cual el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta la sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una progresiva cetosis que puede acabar en cetoacidosis, si no se instaura tratamiento con insulina exógena.

DM1 B o idiopática: como contraposición a la DM1 A, la DM1 B engloba a aquellos pacientes con mismas o iguales características, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.2. Autoanticuerpos al diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Qué aportan los autoanticuerpos en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1?

La DM tipo A o autoinmune se relaciona con la destrucción de las células β del islote de Langerhans pancreático, generalmente como consecuencia de una respuesta autoinmune contra determinadas moléculas del islote: insulina, glutamato-decaboxilasa, tirosina-fosfatasa (IA-2); carboxipeptidasa H; ICA69, etc.

Los autoanticuerpos contra estos antígenos pueden ser detectados en el suero de pacientes con DM1, y esto ha sido utilizado como una ayuda en el diagnóstico, en la clasificación y en la predicción de la enfermedad[13]. Los autoanticuerpos pueden ser detectados incluso durante la fase prodrómica, como en el caso de la DM1 tipo A, durante la cual aunque todavía no se den síntomas clínicos se está llevando a cabo una destrucción de las células β[14]. Además es posible usar estos autoanticuerpos como marcadores de actividad de enfermedad, y su medición pueden ayudar a definir la naturaleza de la diabetes, proporcionando marcadores para clasificarla en autoinmune o no, según la presencia o ausencia de anticuerpos asociados a la enfermedad.

La GPC NICE 2004[7], basándose en un informe de la GMS realizado por consenso[15], no aconseja la medición de manera regular del péptido C ni de autoanticuerpos específicos para confirmar el diagnóstico de DM1, pero aconseja su uso si esto ayudara a diferenciar la DM1 de la DM2. **Consenso de expertos 4**

Esta misma GPC[7], basándose en una guía de consenso elaborada por ISPAD[16], recomienda la medición de marcadores inmunológicos específicos contra las células β (niveles anormales de anticuerpos antiislotes, anticuerpos antiinsulina y antiglutamato decarboxilasa) cuando existen dudas en el diagnóstico sobre el tipo de DM. **Consenso de expertos 4**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RS de E. observacionales 2++

Una RS de estudios observacionales[17] analizó la utilidad clínica de la determinación de algunos marcadores inmunológicos, como los anticuerpos antiglutamato decarboxilasa 65 (GADA), los anticuerpos antiislotes (ICA), los anticuerpos antiinsulina (IAA), los anticuerpos antitirosinafosfatasa (anti-IA2) y el antitransportador de zinc (anti-ZnT8) en la práctica clínica habitual, y describió la utilidad de los autoanticuerpos en la clasificación de la diabetes. La presencia de anticuerpos antiislote (ICA) se asocia con un diferente curso clínico que el de los pacientes que no los presentan: son más delgados, progresan más rápidamente hacia la necesidad de insulina y tienen una secreción menor de péptico C. Por otra parte, la presencia de GADA determina una diabetes autoinmune de progresión lenta en adultos. En el estudio UKPDS[18] el 12% de los pacientes con DM2 tenían ICA o GADA en el momento del diagnóstico, y un 4% presentaban ambos. El fenotipo de los pacientes con ambos anticuerpos fue similar al clásico descrito para la DM1 y a diferentes edades, 59-94% requirieron insulina en los siguientes 6 años comparados con el 5-14% de los que no presentaban ni ICA ni GADA. Ambos autoanticuerpos (aislados o combinados) se asocian con un fenotipo intermedio (menor masa corporal, mayor HbA_{1C} y menor función de las células β, comparados con aquellos pacientes sin anticuerpos). El valor predictivo positivo para el requerimiento de insulina fue también intermedio.

En diabetes con tendencia a la cetosis: la determinación aislada de autoanticuerpos presenta una baja sensibilidad, pero presenta buenos resultados cuando se combina con la determinación funcional de las células β. En las personas con función β mantenida dos semanas después de un episodio de cetoacidosis, la ausencia de autoanticuerpos se asoció con una mayor preservación funcional de las células β a largo plazo.

Resumen de la evidencia

RS de E. observacionales 2++	La determinación de autoanticuerpos es válida para realizar el diagnóstico diferencial de la DM1 con otros tipos de diabetes[17].

Recomendaciones

B	No se aconseja la medición de manera regular de Péptido C ni de autoanticuerpos específicos para confirmar el diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 1, pero debería considerarse su uso para determinar la etiología autoinmune de la diabetes en casos dudosos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.3. Factores predictores de la «remisión espontánea»

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los factores predictores de la «remisión espontánea»?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En pacientes recién diagnosticados de DM1 es frecuente un restablecimiento parcial de la función β al poco tiempo del diagnóstico, lo que conlleva una reducción de la necesidad exógena de insulina y una mejora del control metabólico. Este fenómeno se conoce como «remisión espontánea» (RE) o «luna de miel». La mayor parte de los pacientes siguen necesitando cierta cantidad de insulina (aunque sean dosis bajas) y muy pocos pueden prescindir totalmente de ella.

La definición clínica de RE varía según los autores en función de la dosis de insulina considerada necesaria para el correcto control metabólico (que oscila entre 0,3 y 0,5 UI/kg/día) y en función de los niveles HbA_{1C} a partir de los cuales se considera el control metabólico correcto[19; 20; 21].

El Grupo Elaborador de la Guía (GEG) ha consensuado que la definición de periodo de «remisión espontánea» aplicable en esta GPC es la propuesta por Bonfati[22], según la cual se considera periodo de RE aquél en el que se reduce la necesidad exógena de insulina a dosis menores de 0,3 UI/kg peso/día para un control metabólico en valores de HbA_{1C} menores al 6% (36 mmol/mol).

Diferentes factores de carácter individual, clínico, metabólico e inmunológico han sido identificados como posibles factores inductores de la RE y determinantes de su duración.

La Guía NICE 2004[7] evaluó la RE de la diabetes en el apartado «*Natural History of Diabetes*». En este texto se define la RE como el periodo en el que con dosis de insulina menores de 0,5 UI/kg peso/día el paciente presenta valores de HbA_{1C} menores al 7% (46 mmol/mol)[23], o cuando con dosis de insulina menores de 0,3 UI/kg/peso/día presenta valores de HbA_{1C} menores al 6% (36 mmol/mol)[22]. La prevalencia detectada en los diferentes estudios presenta un rango muy amplio (30 a 80%).

Factores que determinan la aparición de la remisión espontánea

Estudios observacionales 2+

La Guía NICE 2004 incluye en su revisión dos estudios observacionales[23; 24] que no encontraron asociación entre el sexo y la aparición de RE o su duración, mientras que un tercer estudio observacional[25] detectó que los varones con DM1 tienen más probabilidades de experimentar remisión parcial que las mujeres (73% *vs.* 53%) y también durante mayor tiempo [media (DE) 279 días[22] *vs.* 210 días[25]].

Con respecto a la influencia de la edad en la aparición de RE, estos mismos estudios encontraron que los niños con menor edad en el momento del diagnóstico eran menos propensos a experimentar una fase de RE, y que a su vez los periodos de remisión eran más cortos.

Se han encontrado un total de ocho artículos publicados con posterioridad a la GPC NICE 2004. En su mayoría son estudios observacionales muy heterogéneos en las definiciones de RE y ninguno de ellos coincide con la definición adoptada por el grupo elaborador de esta GPC. Por lo tanto, los resultados de estos estudios no se han considerado adecuados para dar respuesta a la pregunta planteada, según los criterios establecidos.

Resumen de la evidencia

Estudios observacionales 2+	Actualmente no se dispone de suficiente evidencia sobre los factores predictores de la remisión espontánea considerada según los criterios propuestos por Bonfati *et al.*[23; 24; 25], por lo que las recomendaciones que se emiten están basadas en el consenso del grupo elaborador de la guía.

Recomendaciones

√	Se recomienda hablar con el paciente y sus cuidadores (en caso de que sean niños) sobre la posibilidad de entrar en una fase de remisión espontánea o «luna de miel» a los pocos meses del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que implique una reducción de las dosis de insulina. Asimismo, es necesario indicarles que ello no conlleva la curación de la enfermedad y que tras este periodo será necesario incrementar de nuevo las dosis de insulina.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.4. Estudio genético para descartar diabetes MODY

Preguntas para responder

- ¿Cuándo está indicado hacer un estudio genético para descartar diabetes tipo MODY?

En la última clasificación de diabetes de la *American Diabetes Association* la diabetes tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) se encuentra incluida dentro del grupo «otros tipos específicos de diabetes», y de forma específica en los «defectos genéticos de la célula β»[26]. La diabetes tipo MODY se considera una enfermedad monogénica, de herencia autosómica dominante (presencia de la mutación en heterocigosis), y actualmente hay identificados al menos siete genes diferentes responsables de la misma (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los subtipos de diabetes MODY

Subtipo MODY	GEN	Fenotipo monogénico
MODY 1	HNF4A	Disfunción de célula ß progresiva y severa.
MODY 2	Glucoquinasa (GCK)	Hiperglucemia de leve a moderada y estable; existe regulación de la glucemia, pero en un nivel más alto.
MODY 3	HNF1A (TCF1)	Disfunción de célula ß progresiva y severa.
MODY 4	IPF-1 (PDX1)	Disfunción de célula ß progresiva y severa. Agenesia pancreática si la mutación es en homocigosis.
MODY 5	HNF1 B (TCF2)	Disfunción de célula ß progresiva y severa; alteraciones renales y genitales.
MODY 6	Neuro D1	Disfunción de célula ß progresiva y moderadamente severa.
MODY 7	CEL (Carboxil-éster-lipasa)	Diabetes variable. Insuficiencia pancreática exocrina.

Adaptado de Weedon, Frayling y Raeder[27; 28].

Las mutaciones en el gen de la glucoquinasa (MODY2) se diagnostican en la población pediátrica y las mutaciones en el gen *HFN1A* (MODY3) en la población adulta. Las personas con MODY2 se diagnostican a edades más tempranas que las que presentan otros tipos y, en su mayoría, están bien controladas mediante dieta y ejercicio. Los sujetos que no son MODY2 presentan niveles más altos de glucemia en ayunas y sensibilidad a la insulina disminuida[29; 30; 31].

La afectación de los diferentes genes da lugar a los distintos subtipos de diabetes tipo MODY, que presentan características variables tanto en relación con la edad de aparición como con la severidad de la hiperglucemia o las características clínicas asociadas. El fenotipo que presentan los distintos subtipos de diabetes tipo MODY pueden orientar el diagnóstico genético molecular y, en función del gen afectado, se puede predecir la evolución y adecuar los tratamientos. Los casos de diabetes con criterios de MODY, pero sin alteración en alguno de los genes conocidos, se llaman MODY X.

En ocasiones un diagnóstico de DM en un niño o joven con síntomas escasos o inexistentes lleva a un diagnóstico erróneo de DM1. Por ello es importante, ante la ausencia de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

autoanticuerpos específicos positivos y un HLA no compatible, valorar la posibilidad de realizar un estudio de DM monogénica. Los antecedentes personales y familiares, la severidad y la frecuencia pueden orientar hacia el tipo específico por el que iniciar el estudio. Realizando un diagnóstico del subtipo de DM monogénica se puede predecir el curso probable de la enfermedad y modificar el tratamiento. Además, la detección de la alteración genética permitirá la identificación temprana de familiares y un tratamiento más precoz.

Consenso de expertos 4

La información más reciente en relación a la indicación del estudio genético para descartar diabetes tipo MODY proviene de unas directrices sobre las buenas prácticas para el diagnóstico genético molecular de la diabetes MODY elaboradas por consenso por un grupo de clínicos y científicos europeos[32]. Los criterios clínicos consensuados son los siguientes:

Hiperglucemia de ayuno, leve: pruebas para mutaciones del gen de la GCK

En un porcentaje considerable de pacientes jóvenes y no obesos que presentan una hiperglucemia de ayuno, leve y persistente se encontrará una mutación heterocigota en el gen de la glucoquinasa. Las características que sugieren una mutación de este gen son las siguientes:

- Hiperglucemia de ayuno >99 mg/dl (5,5 mmol/l) (en el 98% de los pacientes), persistente (al menos en tres ocasiones distintas) y estable durante un periodo de meses o años.
- HbA_{1C} justo por encima del límite superior del rango normal y que rara vez supera el 7,5%.
- En la prueba de sobrecarga oral de glucosa, el incremento de glucosa es pequeño (glucosa a las dos horas – glucosa en ayunas). En un estudio de gran tamaño realizado en Europa, el 71% de los pacientes tenían un incremento <54 mg/dl (3 mmol/l). Un incremento de 83 mg/dl (4,6 mmol/) se utiliza como prioridad para realizar la prueba y se corresponde con el percentil 90.
- Los padres pueden estar diagnosticados de DM2 sin complicaciones o no tener diabetes. En las pruebas, uno de los padres tendrá habitualmente un leve incremento de la glucemia de ayuno (99-144 mg/dl o (5,5-8 mmol/l), a menos que la mutación haya aparecido *de novo*.

Diabetes gestacional: pruebas para mutaciones del gen de la GCK

Los pacientes con esta alteración presentan hiperglucemia de ayuno, leve y constante, y los bebés que no heredan la mutación pueden ser macrosómicos. Es importante su diagnóstico, ya que el manejo es diferente en el caso de esta mutación que en el caso de la prediabetes tipo 2. Las características que sugieren una mutación de este gen son las siguientes:

- Incremento persistente de la glucemia en ayunas en el rango 99-144 mg/dl (5,5-8 mmol/l) antes, durante y después del embarazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Incremento de <83 mg/dl (4,6 mmol/) al menos en una prueba oral de tolerancia a glucosa durante o después del embarazo.
- Uno de los padres pueden estar diagnosticados de DM2 leve pero a menudo no ha sido detectada, por lo tanto, la ausencia de historia familiar no excluye el diagnóstico.

Niños y adultos jóvenes con diabetes y antecedentes familiares de diabetes: pruebas para mutaciones de HFN1A

La mutación de *HFN1A*, junto con la de *GCK*, es la causa más común de diabetes tipo MODY. Las características que sugieren una mutación de este gen son las siguientes:

- Diabetes de inicio en jóvenes (frecuentemente antes de los 25 años en al menos un miembro de la familia).
- Apariencia de «no insulinodependiente» (no desarrolla cetoacidosis en ausencia de insulina, buen control glucémico con dosis menores de insulina que las habituales, o medida de péptido C detectable cuando está con insulina con glucosa >144 mg/dl (8 mmol/l) durante el periodo normal de «luna de miel».
- Historia familiar de diabetes (al menos dos generaciones). Estos pueden estar tratados con insulina y considerarse DM1 o DM2. Al menos dos de los miembros habrán sido diagnosticados a los 20 o 30 años. Puede haber un abuelo afectado, que a menudo se ha diagnosticado después de los 45 años. La prueba oral de tolerancia a glucosa, en estadios iniciales, suele mostrar incrementos >90 mg/dl (5 mmol/l). Algunas personas pueden tener niveles normales en ayunas, pero niveles en rango de diabetes a las dos horas.
- Ausencia de autoanticuerpos contra islotes pancreáticos.
- Glucosuria con niveles de glucemia <180 mg/dl, debido al bajo umbral renal.
- Marcada sensibilidad a sulfonilureas, con hipoglucemias a pesar de un mal control glucémico previo al tratamiento.
- Características que sugieren diabetes monogénica frente a la DM2 de inicio en jóvenes: no se observa obesidad acusada ni evidencia de resistencia a la insulina en los miembros familiares con diabetes, ausencia de *acantosis nígricans* y antecedentes étnicos familiares con baja prevalencia de DM2.

Niños y adultos jóvenes con diabetes y antecedentes familiares de diabetes: pruebas para mutaciones de HFN4A

Es menos frecuente que la mutación del *HFN1A*. Se asocian con macrosomía (aproximadamente en el 56% de las portadoras de mutación) e hipoglucemia neonatal transitoria (aproximadamente en el 15% de las portadoras de mutación).

Han pasado más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Es similar a la diabetes por mutación del gen *HFN1A*, pero no existe bajo umbral renal y la edad de diagnóstico puede ser más tardía.
- Hay que considerar esta mutación cuando a pesar de que los estudios moleculares del gen *HNF1A* sean negativos no la detecten, y las características clínicas sean muy sugerentes.
- Sensibilidad a sulfonilureas.
- Miembros familiares con diabetes y acusada macrosomía al nacimiento (>4,4 kg a término).
- Diagnóstico de hiperinsulinismo neonatal sensible a diazóxido en el contexto de diabetes familiar.

Bebés con hipoglucemia hiperinsulinémica neonatal sensible a diazóxido y antecedentes familiares de diabetes: pruebas para mutaciones de HFN4A

- Bebés macrosómicos con hiperinsulinismo sensible a diazóxido y antecedentes familiares de diabetes.

Resumen de la evidencia

Consenso de expertos 4	En los casos en los que se identifica una hiperglucemia mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para diabetes mellitus tipo 1, hay que descartar una diabetes MODY. Los tipos más frecuentes son los MODY 2 y 3. En los niños la macrosomía y la clínica de hiperinsulinismo son los signos de sospecha. La confirmación diagnóstica debe realizarse mediante estudio genético[32].

Recomendaciones

D	En los casos en los que se identifica una hiperglucemia leve mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para diabetes mellitus tipo 1, hay que descartar una diabetes MODY 2.
D	Si la hiperglucemia es más severa y progresiva se recomienda descartar una diabetes MODY 3.
D	Si el estudio genético resulta negativo para MODY 2 y MODY 3 habría que descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY.

Los centros de referencia en los que se pueden realizar estas determinaciones se detallan en el anexo 1.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4.5. Estudio de anticuerpos para descartar otras enfermedades multiglandulares autoinmunes

Preguntas para responder

- ¿Qué otras enfermedades autoinmunes se asocian con la diabetes mellitus tipo 1?
- ¿Es necesario descartar las enfermedades autoinmunes que se asocian con la diabetes mellitus tipo 1?
- ¿Cómo considerar las enfermedades autoinmunes que se asocian con la diabetes mellitus tipo 1 en el estudio inicial?
- ¿Con qué frecuencia deben valorarse en el seguimiento las enfermedades autoinmunes que se asocian con la diabetes mellitus tipo 1?

La DM1 se asocia con otras enfermedades autoinmunes con producción de autoanticuerpos órganoespecíficos, como la enfermedad celíaca, la enfermedad tiroidea autoinmune y la enfermedad de Addison. Una estimación de la prevalencia de estas enfermedades autoinmunes asociadas a DM1 se recoge en la tabla 2.

Tabla 2. Enfermedades autoinmunes asociadas a DM1

Enfermedad	Autoantígenos	Anticuerpos en pacientes con DM1 (%)	Enfermedad en pacientes con DM1 (%)	Anticuerpos en población general (%)	Enfermedad en población general (%)
Hipotiroidismo	TPO	17-27%	28%	13%	<1% evidente
	TG	8-16%		11%	5% subclínica
Enfermedad celíaca	EM	10%	4-9%	<1%	0,9-1%
	TTG	12%		1,5%	
Enfermedad de Addison	21-OH	1-5%	< 0,5%	Raro	0,005%

TPO: Peroxidasa tiroidea. TG: Tiroglobulina. EM: Endomisio. TTG: Transglutaminasa. 21-OH: 21-Hidroxilasa.
Adaptada de Barker JM et al.[33].

Estas enfermedades pueden presentarse asociadas, dando lugar a síndromes con fisiopatología y características distintas:

- Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (*Autoinmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dysplasia: APECED*): Está causado por mutaciones del Gen Regulador Autoinmune (*AIRE, Autoimmune Regulador Gene*), se hereda de forma autosómica recesiva y se presenta con una baja frecuencia. Se define por la presencia de dos o tres de las siguientes patologías: candidiasis mucocutánea, insuficiencia

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

adrenal y/o hipoparatiroidismo. Cerca del 20% de los pacientes presentan además DM1.

- Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2: Es la asociación de dos alteraciones endocrinas autoinmunes mayores (DM1, enfermedad tirodea autoinmune y enfermedad de Addison). Es la forma más común e incluye pacientes con DM1 y enfermedades autoinmunes asociadas como la enfermedad tiroidea autoinmune, la enfermedad de Addison, hipogonadismo primario, miastenia gravis, enfermedad celíaca, artropatía y vitíligo. Tiene una base genética basada en HLA al igual que la DM1.

El cribado de estos autoanticuerpos en los pacientes con DM1 puede detectar autoinmunidad órganoespecífica antes del desarrollo de la enfermedad y la detección precoz puede prevenir morbilidades significativas y complicaciones a largo plazo de estas enfermedades.

4.5.1. Enfermedad tiroidea

Documento de consenso 4

En relación con la patología tiroidea asociada a DM1, la GPC de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) 2006-2007[34] indica que en un 3-8% de los niños y adolescentes con diabetes se encuentra hipotiroidismo primario por tiroiditis autoinmune. Los anticuerpos antitiroideos aparecen en los primeros años en el 25% de los pacientes y son predictivos del desarrollo de hipotiroidismo, tanto clínico como subclínico. El hipertiroidismo, bien por enfermedad de Graves o por la fase hipertiroidea de la tiroiditis de Hashimoto, es menos frecuente que el hipotiroidismo en pacientes con diabetes. Aun así, el hipertiroidismo es más frecuente en pacientes con diabetes que en la población general.

En base a estos datos, el grupo ISPAD recomienda por consenso realizar cribado de la función tiroidea a partir del análisis de TSH y anticuerpos circulantes en el momento del diagnóstico de diabetes y, a partir de entonces, cada dos años en los pacientes asintomáticos sin bocio o en ausencia de autoanticuerpos tiroideos. Estas recomendaciones coinciden con las emitidas recientemente, también por consenso, por la *American Diabetes Association*[26].

RS de estudios observacionales 2++

En una RS[35], los resultados demuestran que los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Ac. Anti-TPO) y los anticuerpos antitiroglobulina (Ac. Anti-Tg) son más frecuentes en pacientes con DM1 que en la población de control (Ac. Anti-TPO 5,5-46,2% *vs.* 0-27,0%; Ac. Anti-Tg 2,1-40% *vs.* 0-20%). Las tasas de prevalencia parecen ser más altas en mujeres y aumentan con la edad y con la duración de la DM1. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico y clínico, según tengan Ac. Anti-TPO, Ac. Anti-Tg o ambos, se encuentra entre el 6 y el 72% en los pacientes con DM1 frente a una prevalencia que alcanza como máximo el 25% en los controles.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En otro estudio multicéntrico observacional estandarizado, prospectivo y multicéntrico[36] realizado en Alemania y Austria a partir de una base de datos sobre niños y adolescentes con diabetes (*Diabetes Patienten Verlaufsdokumentationsistem*), se evaluó la frecuencia del cribado de enfermedad celíaca y tiroiditis de Hashimoto en 31.104 pacientes menores de 18 años con DM1 de 177 centros pediátricos de Alemania y Austria.

El 15% de los pacientes presentaron anticuerpos antitiroideos y éstos fueron más frecuentes en mujeres. Los pacientes con anticuerpos positivos tenían más edad en el momento del diagnóstico de diabetes (8,4 *vs.* 8,1 años; p<0,001) y presentaban una mayor duración de la diabetes (6,4 *vs.* 5,1 años; p<0,001). A largo plazo se observó una disminución de pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos (1995: 21% *vs.* 2006: 12,4%; p<0,001), al contrario que en el caso de los anticuerpos específicos de enfermedad celíaca.

Estudio observacional 2+

4.5.2. Enfermedad celíaca (EC)

Según los datos aportados por la GPC ISPAD, la prevalencia de la EC asociada a DM1 se encuentra entre el 1 al 10% en los niños y adolescentes con diabetes[34]. A menudo, la enfermedad es asintomática y no se asocia necesariamente con menor crecimiento o mal control glucémico.

Consenso de expertos 4

El cribado se basa en la detección de anticuerpos antiendomisio (EMA) y anticuerpos antitransglutaminasa (TG2); los primeros más específicos (100% *vs.* 96%) y los segundos más sensibles (91% *vs.* 86%). Los autores de esta GPC recomiendan realizar una biopsia intestinal para confirmar el diagnóstico cuando exista una elevación de anticuerpos. No está documentado el beneficio a largo plazo de una dieta sin gluten en niños asintomáticos diagnosticados de EC por cribado de rutina. Las recomendaciones que establece esta guía en relación al cribado son las siguientes:

- El cribado de la EC se recomienda en el momento del diagnóstico de diabetes y, a partir de entonces, cada dos años. En el caso de que la situación clínica sugiera la posibilidad de EC o en el caso de que el niño tenga un familiar de primer grado con EC, está indicada la valoración con una frecuencia mayor.
- Los niños con DM1 a los que se les ha detectado EC en el cribado deben ser remitidos al gastroenterólogo infantil y, tras la confirmación del diagnóstico, deberían recibir apoyo de un dietista pediátrico con experiencia en dietas sin gluten.

American Diabetes Association[26] ha emitido las siguientes recomendaciones:

Consenso de expertos 4

- Tras el diagnóstico de diabetes, los niños con DM1 deberían ser evaluados con prontitud mediante la medición de anticuerpos antiendomisio o antitransglutaminasa tisular con documentación de niveles normales de IgA, para la detección de EC.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Estas determinaciones deberían repetirse si se diesen déficits del crecimiento, de la ganancia ponderal, pérdida de peso o sintomatología gastrointestinal.
- Se debería considerar la valoración periódica de personas asintomáticas.
- Los niños con anticuerpos positivos deberían ser remitidos a un gastroenterólogo infantil para su valoración.
- Los niños en los que se confirme el diagnóstico de enfermedad celíaca deberían consultar con un dietista y seguir una dieta libre de gluten.

En una RS[35], la prevalencia de EMA fue mayor en los pacientes con DM1 (1,5-10%; IQR 5,1-8,7; P5-P95 3,4-9,8) que en la población de control (0-2%; IQR 0-0,3; P5-P95 0-1,5) y no se evidenció consenso en relación con la edad, el sexo ni la duración de la diabetes. La biopsia confirmó el diagnóstico de EC entre el 44 y el 100% de los pacientes con DM1 y con EMA positivos.

RS estudios observacionales 2++

Un estudio observacional retrospectivo[37], realizado en España en 261 niños y adolescentes menores de 18 años con DM1, encontró una prevalencia de la EC del 8% (21 de 261 pacientes estudiados). En el 51% de los casos el diagnóstico de EC fue posterior al diagnóstico de DM1. De ellos, el 67% de los casos fueron diagnosticados en los 5 primeros años; 2 casos a los 8 años; 1 caso a los 10 años y 1 caso a los 13 años del diagnóstico de DM1.

Estudio observacional 2+

En un estudio multicéntrico observacional[36] se valoró la presencia de EC si los anticuerpos TG2 eran mayores de 10 U. También se analizaron los anticuerpos antigliadina y se consideraron valores positivos los mayores de 25 U/L.

Estudio observacional 2+

El 11% de los pacientes con DM1 tenían anticuerpos EMA y/o TG2-positivos y, si consideramos también los anticuerpos antigliadina, alcanzaron el 21%. Los pacientes con anticuerpos positivos eran más jóvenes en el momento del diagnóstico de diabetes (7,5 *vs.* 8,1 años, p<0,001) y presentaban una mayor duración de la diabetes (5,5 *vs.* 4,9 años, p<0,001). A largo plazo se observó un ligero incremento de pacientes con anticuerpos positivos (1995: 11% *vs.* 2006: 12,4%, p<0,001).

Un estudio observacional retrospectivo[38] realizado en una cohorte de 950 niños con DM1 en seguimiento en el departamento de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario *Robert Debré* de París, evaluó la prevalencia de EC histológicamente documentada. Se realizó el análisis de anticuerpos antigliadina, antirreticulina, EMA y TG2 entre una y siete veces en cada paciente y en todos los pacientes con anticuerpos positivos se indicó una biopsia intestinal.

Estudio observacional 2+

En el 1,6% de los pacientes (15/950) se confirmó el diagnóstico de EC mediante biopsia. La sospecha diagnóstica se realizó en función de los síntomas en el 40% de los pacientes [media (DE): 7 años (4,6)] y por el cribado en el 60% de los pacientes [media (DE): 6,1 años (3,6) en el momento del diagnóstico de la diabetes]. La EC fue diagnosticada después del diagnóstico de DM1 en el 73% de los casos, y la duración media de la DM1 en el momento del diagnóstico de EC fue de 4 años (0-13 años). Los EMA fueron positivos

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

en los 15 pacientes y los anticuerpos antinucleares fueron positivos en tres. Se observó seroconversión de los EMA en dos pacientes a los 2 y 6 años del diagnóstico de diabetes, respectivamente.

Los autores concluyeron que la prevalencia de EC es mayor en niños con DM1 (16‰) que en la población general pediátrica (0,41‰), si bien en la población general los estudios de prevalencia suelen incluir solo las formas sintomáticas de EC.

Un estudio de cohortes prospectivo[39] investigó la prevalencia de EC en una cohorte de 300 niños y jóvenes con nuevo diagnóstico de DM1 y evaluó el procedimiento de cribado y el posible papel del antígeno humano leucocitario (HLA-DQ) durante un seguimiento de cinco años. Para ello se realizó un análisis en el momento del diagnóstico y, posteriormente, un cribado anual para EMA. En los pacientes con EMA positivos se indicó una biopsia intestinal.

Estudio observacional 2+

El 0,7% de los niños (2/300) presentaron una EC evidente en el momento del diagnóstico. El 3,3% (10/300) presentaron EMA positivos y la biopsia intestinal confirmó una EC silente en el momento del diagnóstico de DM1. Durante el seguimiento un 6% (17/300) desarrollaron EMA positivos y EC confirmada: 10 casos el primer año; 5 a los 2 años; 1 a los 3 años, y 1 caso a los 5 años. La frecuencia acumulada de EC confirmada por biopsia intestinal fue del 10% (29/300).

Los genotipos entre los pacientes con DM1 que desarrollaron EC no fueron diferentes de los que presentaban solo DM1.

Los resultados de este estudio confirman la baja prevalencia de EC en el momento del diagnóstico de DM1. Por medio del cribado se observa un incremento en la prevalencia de EC silente a lo largo de cinco años de seguimiento, con un mayor riesgo de desarrollo durante los primeros dos años del diagnóstico.

4.5.3. Enfermedad de Addison

En relación con la enfermedad de Addison asociada a DM1, ISPAD, en su GPC publicada en 2007[34], indica que hasta el 2% de los pacientes con DM1 tienen anticuerpos adrenales detectables y que la enfermedad de Addison se asocia con la DM1 en los síndromes autoinmunes. ISPAD no establece recomendaciones específicas para el cribado.

GPC
E. descriptivos
3

En la RS de Graaf *et al.*[35], los resultados de los distintos estudios muestran que los anticuerpos adrenocorticales (ACA) son más prevalentes en pacientes con DM1 (0-4%) que en la población de control (0-0,7%). No está clara la asociación de la presencia de ACA con la edad, sexo y duración de la diabetes. Los datos de esta revisión indican que entre 3 y 40% de los pacientes con DM1 y ACA positivos desarrollarán enfermedad de Addison.

RS estudios observacionales
2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

RS estudios observacionales 2++	Las enfermedades autoinmunes tiroideas, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Addison aparecen más frecuentemente en personas con diabetes mellitus tipo 1 que en la población general[34; 35; 36; 37].
RS estudios observacionales 2++	La presencia de anticuerpos antitiroideos es más frecuente en mujeres, y más frecuentes a mayor edad en el momento del diagnóstico de la diabetes y cuanto mayor sea la duración de la diabetes[36].
Estudios descriptivos 3	La presencia de anticuerpos específicos de la enfermedad celíaca es más frecuente a menor edad en el momento del diagnóstico de la diabetes y cuanto mayor sea la duración de la misma[39].
	Respecto a la enfermedad de Addison, no se dispone actualmente de evidencia suficiente que permita emitir una recomendación sobre el cribado sistemático de enfermedad autoinmune suprarrenal.

Recomendaciones

B	Se recomienda descartar enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca en el debut de la diabetes mellitus tipo 1 en niños y adolescentes.
√	Este estudio debe de hacerse cada 2 años durante los primeros 10 años de evolución de la enfermedad y, posteriormente, cada 5 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. Educación diabetológica

5.1. Educación estructurada dirigida a familiares y/o pacientes con diabetes mellitus

Preguntas para responder

- ¿Son efectivos los programas educativos estructurados dirigidos a personas con diabetes mellitus tipo 1 y a sus familiares?

La educación del paciente con DM1 es fundamental para un adecuado control de la enfermedad. El objetivo es capacitar al paciente para asumir el control de su enfermedad para ser autónomo, integrando el tratamiento en su vida cotidiana.

Según la ISPAD[34; 40], los aspectos que caracterizan un programa educativo estructurado son los siguientes:

- Comprende un plan de estudios estructurado, acordado y escrito.
- Es impartido por educadores formados.
- Tiene una calidad asegurada.
- Existe una evaluación adecuada del programa.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La GPC NICE 2004[7] aborda parcialmente la cuestión de la efectividad de los programas educativos estructurados en DM1: valora la efectividad de las intervenciones educativas en general, pero no valora específicamente la efectividad de los programas educativos estructurados. Sin embargo, esta GPC incluye algunos estudios que aportan evidencia de interés respecto a esta pregunta.

GPC

Sobre la efectividad de estas intervenciones en niños y adolescentes podemos destacar un informe de evaluación de tecnologías sanitarias[41] que analizó un amplio número de programas educativos en niños y jóvenes con DM1 de edades comprendidas entre los 9 y los 21 años. Los estudios incluidos en esta revisión tienen una calidad media-alta y la mayoría de ellos (68%) se habían realizado en Estados Unidos. El metaanálisis realizado en los 14 estudios que aportaban información sobre los efectos psicológicos y en los 12 estudios que analizaban los niveles de HbA_{1C} indicó un efecto positivo moderado de estas intervenciones educativas.

RS de ECA y estudios observacionales 1++/2++

En cuanto a la efectividad en adultos, un ECA[42] que valoraba los efectos de un programa educativo estructurado ambulatorio, impartido durante cuatro semanas por enfermeras, dietistas y personas afectadas por DM1, mostró beneficios significativos de estas intervenciones sobre el control metabólico y sobre la calidad de vida.

ECA 1+

Un ECA de tamaño medio[43] valoró los efectos de un programa educativo mensual con diferentes aspectos educativos. Tras un año de educación con este método, los niveles de HbA_{1c} se redujeron significativamente en el grupo de intervención frente al grupo control en pacientes con DM1.

ECA 1+

Con posterioridad a la GPC NICE 2004 se han publicado dos RS y dos ECA relativos al tema en cuestión. Además, se han incluido los resultados de otro ECA publicado en 2002 pero que no estaba incluido en la GPC NICE 2004.

La RS publicada por Couch *et al*[44] revisó la efectividad de programas educativos en diabetes que incluían al menos uno de los siguientes aspectos: información sobre el proceso de la enfermedad y sobre opciones de tratamiento; manejo nutricional; actividad física; monitorización de glucemia y cuerpos cetónicos en orina; utilización de los resultados para mejorar el control glucémico; utilización de tratamientos; prevención, detección y tratamiento de complicaciones agudas; control de los factores de riesgo; detección y tratamiento de complicaciones crónicas; establecimiento de objetivos para promover la salud; solución de problemas de la vida diaria, y adaptación psicosocial.

RS de ECA y estudios observacionales 1++/2++

De los 12.756 artículos encontrados se incluyeron 80 estudios, 53 ensayos clínicos aleatorizados, 3 ensayos clínicos controlados y 27 estudios observacionales.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

HbA_{1c}: La mayoría de los estudios (35/52) que examinaron el efecto de la intervención educativa sobre la HbA_{1c} no encontraron evidencia de una mayor efectividad de la intervención respecto a la educación que se proporciona con los cuidados estándar. Las intervenciones que conseguían resultados satisfactorios fueron la terapia conductual cognitiva, la terapia familiar, la formación en habilidades prácticas y la formación sobre diabetes en general.

Con relación a los niños con un mal control de la diabetes, 13 estudios estudiaron los efectos sobre la HbA_{1C}: dos grandes ECA de alta calidad que estudiaron la educación diabetológica general y la terapia familiar concluyeron que la intervención no tenía impacto sobre el nivel de HbA_{1C}. Los resultados del resto de los estudios fueron inconsistentes.

Estos estudios indican que lo importante no es tanto que los programas sean estructurados como que se impartan y se asuman todos los contenidos educativos, aunque sea de una manera no estructurada.

Utilización de los servicios sanitarios: 11 estudios evaluaron el impacto de la educación diabetológica en la utilización de servicios sanitarios (duración de la estancia, admisión en urgencias u hospitalización por complicaciones relacionadas o no con la diabetes). La mayoría de los estudios mostraron una menor utilización de los servicios sanitarios, aunque el resultado fue estadísticamente significativo en menos de la mitad.

Complicaciones agudas: 15 estudios analizaron los efectos sobre las complicaciones agudas, la mayoría con relación a hipoglucemia severa y 6 estudios con relación a cetoacidosis diabética. De estos estudios, 10 analizaron a niños con diabetes en general, 3 a niños recién diagnosticados y uno en niños con mal control metabólico. Los resultados de estos estudios no fueron concluyentes, ya que en dos estudios en niños con diabetes presentaron mejoras significativas en cuanto a complicaciones, pero el resto no encontró efectos significativos.

Habilidades prácticas: 9 estudios valoran los efectos de la educación diabetológica en el desarrollo de habilidades prácticas, que incluyen automonitorización de glucemia, nutrición y prácticas relacionadas con dieta y análisis urinario. Los resultados no fueron concluyentes.

Adherencia: 14 de 21 estudios mostraron mejoría significativa de los resultados y demostraron que las intervenciones que mejoraban la adherencia al tratamiento fueron la educación general en diabetes, la terapia cognitiva conductual y la terapia familiar.

Aspectos psicosociales: 39 estudios estudiaron uno o más resultados (relaciones familiares y sociales, apoyo familiar y social, habilidades sociales, afrontamiento, autopercepción, autoeficacia, estrés, depresión y ansiedad) y, en general, se observó una mejora de diversos resultados psicosociales; aunque no es posible obtener conclusiones definitivas debido a la baja calidad y a la heterogeneidad de los estudios.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Otra RS[45] incluyó 33 estudios sobre intervenciones educativas realizadas en adultos con DM1. Los resultados de esta investigación indicaron que estas intervenciones mejoran de forma significativa la calidad de vida de los pacientes (medida mediante el cuestionario SF-36) en los aspectos relativos a la función física, dolor, función social, salud mental, vitalidad y limitación debida a problemas físicos, lo que conduce a cambios positivos en el estilo de vida, en el compromiso con el autocontrol y en la adherencia al tratamiento.

RS de ECA
1++

Un ECA[46] con 78 niños y adolescentes con DM1 analizó los efectos de un programa estructurado de educación basado en la familia y demostró que el efecto dependía del número de sesiones a las que se asistía, ya que las familias que asistieron a dos o más sesiones (máximo de cuatro) presentaban un efecto beneficioso y significativo sobre el control metabólico a los 12 meses. No se encontraron efectos significativos sobre la calidad de vida o en el nivel de responsabilidad familiar.

ECA
1+

Otro ECA[47], realizado en 164 pacientes adultos con DM1 con problemas de hipoglucemia, demostró que un programa estructurado y específico para esta complicación obtenía beneficios significativos en relación a la conciencia de la hipoglucemia, un aumento significativo en el umbral de detección de la misma y una disminución del número de episodios no detectados.

ECA
1+

Un ECA multicéntrico publicado en 2002[48], pero no incluido en la GPC NICE 2004, analizó los efectos de un programa educativo estructurado basado en cinco sesiones dirigidas a mejorar las habilidades en el manejo de la insulina. Este estudio demostró una mejora significativa del control metabólico y de la calidad de vida a los seis meses.

ECA
1+

Resumen de la evidencia

ECA 1+	Los programas educativos estructurados dirigidos a adultos con diabetes mellitus tipo 1 mejoran su calidad de vida[42].
ECA 1+	Los programas que incluyen terapia cognitiva conductual terapia familiar y formación en habilidades prácticas y diabetes mejoran el control metabólico y disminuyen el riesgo de complicaciones agudas[44].
ECA 1+	Los estudios realizados con niños indican que no parece tan importante el carácter estructurado de los programas como que se impartan e incluyan todos los contenidos educativos[44].
ECA 1+	Hay evidencia que indica que los programas educativos específicos sobre hipoglucemia son efectivos para prevenir esta complicación y mejorar su manejo, y que los programas educativos específicos sobre manejo de la insulina mejoran el control metabólico y la calidad de vida[46; 47; 48].

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

A	Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deberían tener acceso a un programa de educación en diabetes impartido por un equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras educadoras, psicólogos, dietistas, etc.) con competencias específicas en diabetes, tanto en la fase del diagnóstico como posteriormente, en base a sus necesidades.
A	En casos de hipoglucemias repetidas, se debería ofertar al paciente con diabetes y a sus familiares un programa de educación específico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.2. Educación dirigida a pacientes y familiares

Preguntas para responder

- Educación estructurada dirigida a familiares y personas con diabetes mellitus tipo 1: ¿cuándo, cómo, por quién y con qué contenidos impartirla?

Existe gran heterogeneidad en relación al contenido y características de los programas educativos estructurados. El conocimiento sobre los aspectos que aumentan la efectividad de estas intervenciones educativas permitirá optimizar su aplicación y mejorar los resultados en salud.

Consenso de expertos

Dada la heterogeneidad de la intervenciones analizadas en la evidencia científica disponible, las recomendaciones que se han elaborado sobre esta cuestión se basan en los documentos de consenso publicados por las siguientes organizaciones internacionales:

- *National Institute for Clinical Excelence* (GPC NICE 2004) dedica varios apartados de su GPC sobre DM1 a identificar la efectividad de los elementos de la educación y de los programas educativos en diabetes, tanto de los adultos como de los niños y adolescentes[7].
- *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD)[49; 50].
- *National Standards for Diabetes Self-Management Education. Diabetes Care* (EAMD), emitidas por el grupo de trabajo de la Asociación Americana de Educadores en Diabetes y la *American Diabetes Association* y representantes de *American Dietetic Association, the Veteran's Health Administration, the Centres for Disease Control and Prevention, the Indian Health Service* y *the American Pharmaceutical Association*[51; 52]. Estos estándares son revisados aproximadamente cada cinco años sobre la base de la evidencia disponible y del consenso de expertos.
- *Teaching letters* elaboradas por el Grupo de Estudio sobre Educación en Diabetes de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), dirigidas a médicos y otros profesionales implicados en el cuidado diario de los pacientes con diabetes, tanto tipo 1 como tipo 2[53; 54].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Consenso de expertos 4	Dada la heterogeneidad de la intervenciones analizadas en la evidencia científica disponible, las recomendaciones que se han elaborado sobre esta cuestión se basan en el consenso del GEG, que ha tenido en cuenta los documentos de consenso publicados por las siguientes organizaciones internacionales: *National Institute for Clinical Excelence* (GPC NICE 2004)[7], *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD)[49; 50]; *National Standards for Diabetes Self-Management Education. Diabetes Care* (EAMD), emitidas por el grupo de trabajo de la Asociación Americana de Educadores en Diabetes y la *American Diabetes Association* y representantes de *American Dietetic Association, the Veteran's Health Administration, the Centres for Disease Control and Prevention, the Indian Health Service* y *the American Pharmaceutical Association*[51; 52], *Teaching letters* elaboradas por el Grupo de Estudio sobre Educación en Diabetes de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)[53; 54].

Recomendaciones

D	**La educación estructurada en diabetes debe impartirse en las siguientes circunstancias:** • En el momento del diagnóstico (educación de supervivencia). • En el periodo que sigue al diagnóstico (educación de profundización y refuerzo). • A largo plazo: con ocasión de revisiones periódicas sobre autocuidados y necesidades educativas, según se logren o no los objetivos acordados entre el paciente y el profesional.
D	**La educación estructurada en diabetes debe impartirse a las siguientes personas:** • Todos los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1. • Los padres y cuidadores en los casos en los que exista dependencia por razones de edad o discapacidad. • Las personas que constituyen el entorno escolar de los niños o jóvenes: profesores, cuidadores, etc.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D	**Profesionales que deben impartir la educación estructurada sobre diabetes:** • Equipos multidisciplinares: los miembros de estos equipos deben contar con competencias y habilidades que les permitan transmitir la información de forma eficaz. Debe existir suficiente disponibilidad de profesionales como para que sea posible organizar programas educativos reglados para grupos. El equipo debería incluir, como mínimo, especialistas en endocrinología, endocrinología pediátrica y enfermeras educadoras en diabetes. También sería deseable que se incluyeran psicólogos en estos equipos para las personas que lo necesiten. • A nivel extrasanitario juegan un importante papel las asociaciones de personas con diabetes, que imparten programas educativos para grupos específicos (campamentos para niños, pacientes ancianos, charlas divulgativas, convivencias, etc.). Los miembros del equipo educativo deberían caracterizarse, además de por su capacidad de empatía, por su flexibilidad y capacidad de comunicación.
D	**Métodos y materiales educativos que deben emplearse al impartir educación estructurada sobre diabetes:** • Sesiones formativas presenciales utilizando medios audiovisuales, alimentos, objetos relacionados con el aprendizaje sobre alimentación: juegos, alimentos de plástico, carteles descriptivos para facilitar el entendimiento. • Métodos complementarios: o Libros y folletos: se debe hacer un gran esfuerzo para que las directrices incluidas en estos materiales resulten útiles en el manejo diario de la enfermedad. o Internet: debido a la ausencia de certificaciones estandarizadas estables sobre el origen, procedencia y credibilidad de los contenidos que circulan por Internet, es importante que se faciliten direcciones de páginas de consulta fiables y que el educando disponga de un conocimiento básico sobre la enfermedad y su manejo clínico para una correcta interpretación de la información disponible. o Medios de comunicación: prensa, revistas, televisión y radio. o Tarjetas, brazaletes o collares de identificación y equipos para el transporte y almacenaje de los dispositivos de insulina. o Datos sobre asociaciones de personas con diabetes y otros grupos de apoyo. o Apoyo psicológico en el momento del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. o Teléfonos de contacto en caso de emergencias. o Otras técnicas de información y comunicación (telemedicina, blogs, etc.).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D	**Aspectos que debe incluir la educación estructurada sobre diabetes:** **Nivel 1: Educación de supervivencia** • Qué es la diabetes mellitus. Tipos de diabetes. • Síntomas de la diabetes mellitus tipo 1. • Qué es la insulina. Tratamientos con insulina. • Qué es la glucosa y objetivos de glucemia. • Consejos dietéticos básicos. • Complicaciones agudas (hipoglucemia, hiperglucemia y cetosis) • Situaciones especiales (diabetes mellitus tipo 1 en el colegio, enfermedades intercurrentes, celebraciones gastronómicas, eventos, viajes, etc.). • Repercusiones psicológicas de la enfermedad: identificación de creencias previas, temores y expectativas. • Técnicas de la inyección de insulina y glucagón. • Técnicas de autoanálisis de sangre capilar con el medidor de glucosa. • Técnica de autoanálisis de orina, medición de cetonuria, cetonemia e interpretación de resultados. **Nivel 2: Educación avanzada** • Fisiopatología, epidemiología y clasificación de la diabetes. • Tipos de insulinas: absorción, perfiles de acción, variabilidad y ajustes. • Planificación de la alimentación: consejo cualitativo y cuantitativo sobre ingesta de principios inmediatos y fibra; con especial atención a la ingesta de carbohidratos. • Objetivos de control, incluyendo el concepto de hemoglobina glicosilada. • Refuerzo de los conocimientos sobre las complicaciones agudas. • Resolución de problemas y ajustes en el tratamiento. • Complicaciones micro y macrovasculares: prevención y seguimiento. • Ajuste de las pautas de insulina y de la alimentación en situaciones especiales, como ejercicio físico, vacaciones y viajes. • Tabaco, alcohol y otras drogas. • Adaptación a la vida laboral y conducción de vehículos. • Sexualidad, anticoncepción, fármacos teratogénicos, embarazo y lactancia. • Actualización en la investigación sobre diabetes mellitus tipo 1. • Bombas de infusión continua. • Cuidados de los pies.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D	**Métodos para impartir educación estructurada sobre diabetes:** Existen diversos métodos que han sido utilizados con éxito en la educación sobre diabetes. La elección de uno u otro dependerá de las características del paciente, de la situación de la enfermedad y de la capacidad de cada equipo o centro. **Educación individualizada.** • Se debe proporcionar un programa intensivo individualizado a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de reciente diagnóstico y en el caso de embarazo. **Educación en grupos.** • Los grupos se deben organizar en función de la edad, antecedentes socioculturales, etc. Es deseable que en los grupos participen también miembros de la familia y amigos de los pacientes. La educación grupal debe incluir los siguientes aspectos: o Enseñanza estructurada mediante clases expositivas. o Grupos de discusión, con análisis de las percepciones y experiencias de todos los integrantes del grupo. o Identificación de miedos y ansiedades. o Evaluación de necesidades y expectativas. o Manifestación de experiencias personales sobre hipoglucemia, actividad física, reacción al estrés, etc. o Métodos audiovisuales. o Material educativo de apoyo que el paciente pueda consultar en su domicilio.
D	**Características que deben tener los programas de educación estructurada sobre diabetes:** • Implicar activamente a los pacientes en todas las etapas del programa educativo (diseño, implementación, evaluación), aportándoles las herramientas necesarias para que tomen las mejores decisiones relacionadas con su salud. • Establecer las ventajas de aprender nuevas habilidades, entre ellas las del control diario del tratamiento. • Valorar las necesidades educativas de cada paciente. • Valorar las percepciones personales de los pacientes. • Ser flexibles, de forma que los programas se adapten a las necesidades educativas, sociales y culturales específicas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D	• Contar con objetivos educativos consensuados con los pacientes. Las expectativas de profesionales y de pacientes pueden diferir; por lo que es importante llegar a acuerdos sobre objetivos comunes, que pueden variar con el tiempo y precisan de revisión continua. Cualquier objetivo terapéutico planteado debe ser alcanzable. • Contar con un plan de estudios y con horario establecido. • No elaborar un programa muy concentrado y programar pausas frecuentes. • Programar clases teóricas que no superen el 25% del tiempo total, e incluir un periodo para plantear y responder preguntas. • Prestar atención a la elección de las palabras y expresiones, evitando un lenguaje excesivamente técnico. • Aportar información uniforme y concordante entre los diferentes miembros del equipo. • Planificar reuniones entre los profesionales implicados, para intercambiar ideas, discutir casos y revisar el programa y los métodos. • Facilitar que los adultos participen en su propio cuidado de salud a través de la posibilidad de realizar juicios y elecciones sobre sus propios cuidados. • Es recomendable establecer un proceso dinámico de contacto con el paciente, bien a través de las visitas médicas, grupos de discusión entre pacientes, contacto telefónico o sistemas informáticos.
D	**Otras consideraciones:** • Comentar cualquier cambio que haya tenido lugar a nivel biomédico (nuevas necesidades de tratamiento con insulina, estrategias de monitorización de glucemias, aparición de complicaciones oculares, etc.). • Evaluación: el programa educativo y los objetivos establecidos deberían poder ser evaluados mediante indicadores de procedimiento y resultados. • Deben contemplarse todos los elementos necesarios para que pueda desarrollarse el programa de educación terapéutica: espacio necesario, personal cualificado suficiente, material educativo necesario y agendas laborales y cronogramas.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.3. Modalidades de apoyo comunitario

Preguntas para responder

- ¿Son eficaces las modalidades de apoyo comunitario o extrasanitario (centros escolares, asociaciones de diabéticos, etc.) dirigidas a personas con diabetes mellitus tipo 1?

La DM1 tiene un impacto importante en el estilo de vida de los pacientes, así como en su nivel de autoestima. En la forma de enfrentarse a esta enfermedad influyen tanto las características psicológicas de la persona como sus relaciones sociales. Los pacientes con DM1 y sus familias y cuidadores, a través del contacto e implicación con diferentes grupos de apoyo comunitario, pueden conseguir información para enfrentarse a las necesidades y a los problemas que pueden surgir a lo largo del desarrollo de la enfermedad.

La GPC NICE 2004[7] define un grupo de apoyo como un «grupo de personas con DM1 que se reúne para proporcionar apoyo a ellos mismos y a otras personas de su localidad». En nuestro contexto está función la cumplen generalmente las asociaciones de personas con diabetes.

Si bien estas modalidades de apoyo comunitario son consideradas positivas en la evolución de la enfermedad, es de interés conocer su efectividad en términos de salud.

E. observacionales 2+

En la GPC NICE 2004, la evidencia proviene de estudios observacionales como el estudio DAWN[55], en el que se señala que el apoyo emocional, junto con el apoyo familiar, son factores clave en el control de la diabetes, y que las redes sociales son consideradas al menos tan importantes como la medicación para el manejo de la enfermedad. Diversos estudios han determinado los siguientes beneficios de los grupos de apoyo para pacientes y cuidadores:

- Beneficios psicológicos y emocionales, incluida la mejora en la capacidad de afrontar el estrés.
- Disminución en la carga y estrés de los cuidadores.
- Mejora en la calidad de vida.
- Mejora en el autocuidado a través de estrategias de promoción de la salud.
- Mejora en el acceso a los servicios de salud.
- Disminución del aislamiento, superación de la depresión y de la pérdida de autoestima.
- Mejor conocimiento de las condiciones, los síntomas y los sistemas de atención sanitaria por medio de la educación e información.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La GPC NICE 2004[7] incide en la influencia del apoyo psicosocial en la aceptación de la enfermedad, la manera de enfrentarse a ella y los resultados en niños y jóvenes con DM1 así como en sus familias. Sin embargo, los resultados encontrados muestran una falta de estudios de buena calidad que valoren la efectividad del apoyo estructurado en estos pacientes.

ECA 1+

Existe evidencia sobre la efectividad de los sistemas de terapia familiar de comportamiento en la reducción de los conflictos familiares relacionados con la diabetes y de los programas de tutorías con actividades sociales y educativas en jóvenes con DM1.

Un estudio[56] ha valorado las intervenciones basadas en el apoyo en el ámbito familiar de compañeros con buenos resultados en la relación entre los niveles de glucemia y el apoyo recibido.

E. cohortes 2+

Otro estudio[57] que analizó el apoyo de amigos en un programa de intervención, encontró mayores niveles de conocimiento de diabetes ($p<0,0001$) y una mayor proporción de apoyo de amigos/familia ($p<0,05$) comparado con las medidas preintervención. Los amigos comunicaron mejorías en la autopercepción tras la intervención ($p<0,0001$), y los padres una disminución en los conflictos relacionados con la diabetes en casa ($p<0,05$).

E. cohortes 2+

Una RS[58] realizada por el grupo de *The Task Force on Community Preventive Services* estudió la efectividad de la educación para el autocontrol de la diabetes desarrollada fuera de los ámbitos clínicos habituales (centros comunitarios de reunión, domicilio, lugar de trabajo, campamentos recreativos, escuela) llegando a las siguientes conclusiones:

RS estudios observacionales 2++

- Los campamentos recreativos mejoran el conocimiento de la enfermedad y de su manejo en niños y adolescentes con DM1.
- La evidencia fue insuficiente para valorar tanto la efectividad de las intervenciones educativas en el ámbito laboral o en campamentos de verano en el caso de DM1, así como para valorar la efectividad de educar a los compañeros de trabajo y al personal de las escuelas en la diabetes.

Efectividad de intervenciones educativas en el ámbito laboral o en campamentos de verano:

En un estudio prospectivo[59] en 25 pacientes que participaron en un campamento de verano de siete días de duración se evaluó la efectividad de la actividad educativa realizada en el mismo. Se observó una reducción significativa de los valores medios de HbA_{1C} a los seis y a los 12 meses, con respecto a los valores antes del campamento, así como un incremento en los conocimientos sobre la diabetes y del autocontrol.

Estudio descriptivo 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Estudio descriptivo 3

Estos resultados se confirman en otro estudio[60] durante un campamento de cinco días en 60 pacientes a los que se les enseñó conocimientos sobre diabetes y educación para el autocuidado (DSME) fueron seguidos durante seis meses para valorar su nivel de conocimiento y los niveles de HbA_{1C}, demostrando que los niños en los campamentos de diabetes experimentan una considerable variabilidad de glucosa en sangre.

E. cohortes 2+

Un estudio de cohorte prospectivo[61] comparó dos grupos de niños con DM1 (34 que recibieron un programa educativo específico sobre conocimientos, comportamientos, habilidades y factores psicológicos en un campamento de verano *vs.* 23 que recibieron la educación y los cuidados habituales). No se demostraron cambios significativos en el promedio de HbA_{1C} anual, IMC, conocimientos sobre la diabetes, ansiedad, número de visitas médicas, o ingresos hospitalarios en comparación con antes de la intervención. Solo la adaptación al entorno escolar mejoró significativamente. El grupo control aumentó significativamente el IMC y el nivel de HbA_{1C}.

Estudio descriptivo 3

Se realizó un estudio descriptivo en base de datos incluidos en historias clínicas[62] de adolescentes con DM1 de 12-18 años, comparando aquellos que asistieron (n=77) o no (n=106) a un campamento para la educación en diabetes. Se observó una disminución de la HbA_{1C} en los que asistieron al campamento en el seguimiento en comparación con la situación basal [media (DE): 8,6% (1,8) *vs.* 8,3% (1,8)] mientras que se incrementó en aquellos que no asistieron al campamento [media (DE): 8,4% (2,1) *vs.* 8,9% (2,3); p<0,005]. Siete meses después del campamento, todavía había diferencias significativas en la HbA_{1C} (p=0,04), debido a la mejora persistente en las niñas, pero no en los niños. La adherencia al tratamiento (p<0,05) y el ajuste (p<0,05) fue superior entre los niños que asistieron al campamento.

Estudio descriptivo 3

Otro estudio descriptivo[63] analizó los efectos de un programa de educación sobre automanejo de la diabetes impartida a 60 pacientes en un campamento de 5 días. Después del adiestramiento, los pacientes fueron divididos en dos grupos en función de la frecuencia de la automonitorización (<3 veces/día *vs.* 3-4 veces/día) y fueron seguidos durante un periodo de 6 meses. La HbA_{1c} fue significativamente menor en el grupo con mayor frecuencia de automonitorización a los 3 meses, pero no a los 6 meses. Aunque la duración del campamento fue corta, se observó una mejora en el conocimiento y una mejor actitud frente a la diabetes entre los participantes.

Resumen de la evidencia

E. cohortes 2+	Las redes sociales son factores clave en el control de la diabetes mellitus tipo 1[55].
ECA 1+	Los métodos de terapia familiar y los programas de tutorías con actividades sociales y educativas en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 son efectivos en la reducción de los conflictos familiares relacionados con la diabetes[57].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

E. cohortes 2+	El apoyo de amigos y familia en un programa de intervención dirigido a niños permite obtener mayores niveles de conocimiento de diabetes y autoestima[56; 57].
E. cohortes 2+	Los campamentos de verano son efectivos para mejorar la adherencia al tratamiento y el control metabólico[59; 60; 62; 63].

Recomendaciones

B (adultos)/ A (niños)	Se debería ofrecer información actualizada a los adultos, y a niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 junto a sus familias en el momento del diagnóstico, y de forma periódica a partir de entonces, sobre la existencia de grupos de apoyo a diabéticos, tanto en el ámbito local como nacional y la forma de contactar con ellos. (Anexo 11.2.)
B	Los equipos de cuidados en diabetes deberían ser conscientes de que un pobre apoyo psicosocial tiene un impacto negativo sobre diversos resultados de la diabetes mellitus tipo 1 en niños y jóvenes, incluyendo el control glucémico y la autoestima.
A	A los jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 se les debería ofrecer estrategias de apoyo específicas, como tutorías sobre autoanálisis apoyado en solución de problemas, para mejorar su autoestima y el control glucémico, así como convivencias para el intercambio de experiencias, para reducir los conflictos relacionados con la diabetes entre miembros de la familia.
√	No existe una relación formal entre los servicios de atención sanitaria y las asociaciones de diabéticos. Esta relación puede ser beneficiosa siempre y cuando las actuaciones sean confluentes. Sería aconsejable que en las asociaciones de diabéticos participara algún médico y/o enfermera educadora en diabetes, como apoyo técnico a las actividades a desarrollar.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6. Alimentación

6.1. Características de la alimentación de personas con diabetes mellitus tipo 1

Es importante que la alimentación más adecuada para las personas con DM1 sea equilibrada, variada y responda a las necesidades calóricas, y tenga en cuenta las variaciones glucémicas con las ingestas y la relación con el tratamiento insulínico. Los jóvenes y niños con DM1 deben adquirir hábitos alimenticios saludables para optimizar su control metabólico. Los alimentos que ingieran deben proporcionarles suficiente energía y nutrientes para garantizar un adecuado desarrollo. De cara a un mejor control metabólico y a la prevención de complicaciones, es muy importante que las personas con esta enfermedad conozcan y comprendan la estrecha relación existente entre alimentación y complicaciones.

La evidencia sobre alimentación en la DM1 incluida en esta GPC procede principalmente de una RS de alta calidad publicada en el año 2010[64], actualizada mediante estudios publicados con posterioridad o con estudios no incluidos en la misma.

6.1.1. Hidratos de Carbono

Los niveles de glucosa posprandial dependen principalmente de la ingesta de hidratos de carbono (HC) y de la insulina disponible. La adecuada ingesta de HC es, por tanto, una estrategia fundamental para lograr un buen control glucémico.

Tres estudios[65; 66; 67] demostraron que la distribución uniforme y regular de la ingesta de hidratos de carbono a lo largo del día mejora el control metabólico.

E. observacionales 2+

En cuanto a la estrategia de ajustar la dosis de insulina en función de la ingesta planificada de hidratos de carbono, 3 estudios con pacientes con DM1[48; 68; 69] observaron mejoras significativas tanto en el control glucémico (p<0,0001), en la calidad de vida (p<0,01), en la aparición de hipoglucemias severas, en el perfil lipídico así como en la estabilidad en el peso.

ECA 1+

El estudio observacional prospectivo de Lowe *et al.*[69], encontró beneficios entre el ajuste de la dosis de insulina y la ingesta planificada de hidratos de carbono durante el seguimiento de un año: disminución de HbA_{1c} de 8,7% a 8,1% (p=0,0002), mejora de la calidad de vida (p<0,05) y en las habilidades para solucionar problemas (p<0,00001).

E. cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cinco ensayos que analizaron dietas con diferentes porcentajes de hidratos de carbono no han obtenido resultados concluyentes. En 2 de estos estudios, se sustituyeron las grasas monoinsaturadas por hidratos de carbono obteniendo resultados heterogéneos en cuanto a glucemia y a lípidos[70; 71]. Otros 2 estudios[66; 71] encontraron beneficios mediante dietas con bajo porcentaje de hidratos de carbono *vs.* dietas con alto porcentaje de hidratos de carbono, mientras que otro estudio[72], por el contrario, mostró beneficios de una dieta con alto porcentaje de hidratos de carbono (80%) *vs.* una dieta estándar.

ECA 1+

El estudio *Strong Health Study*[73] investigó la asociación entre los niveles de HbA_{1c} y la ingesta de macronutrientes. El estudio incluyó 1.284 indios americanos con DM. En este estudio se observó que una dieta con menor ingesta de hidratos de carbono, junto con mayor consumo de grasa total, ácidos grasos saturados y monoinsaturados, se asociaba con un peor control metabólico.

E. cohortes 2+

En pacientes con DM1 que recibieron un tratamiento intensivo en el *Diabetes Control and Complication Trial*[74], una dieta pobre en hidratos de carbono y rica en grasa total y ácidos grasos saturados se asoció con un peor control metabólico, independientemente del nivel de ejercicio y del Índice de masa corporal.

ECA 1+

6.1.2. Sacarosa (azúcar de mesa)

Quince estudios analizaron el efecto de la ingesta de sacarosa sobre el control glucémico. Once de ellos tuvieron una duración de entre 2 días y 4 meses y emplearon dosis de sacarosa en la dieta de entre 19 y 42 g/día. No hubo diferencia en el control metabólico con la ingesta de hidratos de carbono en forma de sacarosa o en forma de almidón[75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85].

ECA 1+

Además, 3 estudios analizaron el efecto de la ingesta de sacarosa sobre los niveles de lípidos plasmáticos. Estos estudios no encontraron ninguna consecuencia significativa[75; 76; 84].

ECA 1+

Sin embargo, un estudio de 15 días de duración que comparó 2 dietas que contenían 16% y 1% de sacarosa, respectivamente, concluyó que la adición de sacarosa en la dieta aumenta la glucemia y los niveles lipídicos[86].

ECA 1+

Un estudio prospectivo con 19 jóvenes con DM1[87] halló que, tras 4 meses de seguimiento, los niveles de HbA_{1c} descendieron (p=0,027) y los niveles de colesterol y triglicéridos se mantuvieron dentro de los rangos normales, por lo que concluyó que el consumo de sacarosa usando la técnica de recuento de hidratos de carbono no afecta al control metabólico en jóvenes con DM1.

E. observacional 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.1.3. Edulcorantes

Existen dos tipos de sustancias que pueden endulzar los alimentos, según su capacidad para incrementar o no la glucemia de las personas que lo toman (Anexo 2):

- Edulcorantes acalóricos (no aportan calorías): sacarina, aspartamo, ciclamato, acesulfame k, sucralosa, etc.
- Edulcorantes calóricos (aportan calorías, elevando la glucemia de forma más o menos brusca): glucosa, sacarosa (azúcar de mesa), fructosa y los polialcoholes, como sorbitol, maltitol, xilitol, manitol, etc.

Ocho estudios analizaron el efecto de los edulcorantes artificiales (EA) en personas con DM1.

Tres estudios[79; 88; 89] demostraron que la ingesta de edulcorantes artificiales no produce efecto sobre la glucemia y sobre el nivel de lípidos.

ECA 1+

Un único estudio[90] encontró una disminución significativa de la glucemia con el uso de sucralosa.

E. observacionales 2+

Un estudio descriptivo transversal americano[91] halló que en adultos y niños con DM que consumían una o más bebidas *light* o dietéticas cada día presentaban mayores niveles de HbA_{1c} que aquellos que no consumían ninguna.

E. descriptivo 3

Dos estudios analizaron el efecto de los edulcorantes esteviósido y rebaudiósido A[92; 93]. Ninguno de ellos halló efecto significativo sobre la glucemia, HbA_{1c} ni tensión arterial, en personas con DM1.

ECA 1+

Con respecto al papel de la fructosa como edulcorante, una RS[95] halló que ésta produce un aumento menor de la glucosa plasmática posprandial que otros hidratos de carbono y, por lo tanto, podría ser un edulcorante útil en la dieta para personas con diabetes. Sin embargo, dietas con porcentajes de fructosa de entre 15% y 20% pueden elevar a corto plazo los niveles de *Low Density Lipoprotein* (LDL) y de triglicéridos en hombres con y sin diabetes[96; 97]. También se ha considerado que la fructosa de la dieta puede promover el aumento de peso y la obesidad, pero no existe evidencia concluyente al respecto.

RS de estudios experimentales y observacionales 1++ 2++

En el contexto sanitario español, el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Fundación para la Diabetes publicaron un documento de consenso sobre los edulcorantes y su efecto sobre la glucemia, dirigido a niños con DM1. Esta información está disponible en la siguiente dirección web: http://issuu.com/fundaciondiabetes/docs/alimentacion_ninos_diabetes08[94].

Consenso de expertos 4

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.1.4. Índice glucémico

En 1981, Jenkins *et al.* definieron el concepto de *índice glucémico* (IG) para ordenar los alimentos que contienen hidratos de carbono según su capacidad para elevar los niveles de glucosa en sangre, comparados con una alimento de referencia o alimento patrón, habitualmente azúcar o pan blanco.

Existe también el concepto de *carga glucémica* (CG), que se calcula multiplicando el índice glucémico de un alimento por la cantidad de hidratos de carbono que contiene, expresada en gramos, y dividiendo el total obtenido entre 100. La carga glucémica sirve para describir de forma simultánea tanto la calidad (IG) como la cantidad de hidratos de carbono de un alimento concreto o de una planificación dietética diaria.

Aunque el balance entre la ingesta de hidratos de carbono y la insulina disponible es el principal determinante de la glucemia posprandial, se ha demostrado que hay otros factores que influyen en la respuesta glucémica a la ingesta, como son el contenido y tipo de fibra del alimento, el contenido de grasa, el tipo de almidón y las condiciones físicas del alimento determinado por el tipo de procesado o cocinado, temperatura, etc.

Se han encontrado 12 estudios que analizaron la relación entre el índice glucémico de los alimentos y el control metabólico en pacientes con DM1[67; 98; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108].

ECA 1+

De estos 12 estudios, una RS con metaanálisis[104], una RS[98], y 4 estudios de cohorte[67; 100; 103; 105] mostraron un efecto beneficioso de una dieta con alimentos de bajo índice glucémico para la HbA_{1c}.

RS de E. experimentales 1++

E. cohortes 2+

Dos estudios, en cambio, no hallaron este efecto beneficioso[101; 102].

ECA 1+

Un estudio de un día de duración[107; 108], con jóvenes con DM1 con monitorización continua de la glucemia, demostraron valores medios de glucemia más bajos, pero no encontraron diferencias en los valores medios de la glucemia nocturna con una dieta rica en alimentos con bajo índice glucémico.

ECA 1+

En un intento de clarificar el efecto de la dieta con índice glucémico bajo en las personas con DM1 y DM2, una revisión realizada por Brand-Miller *et al.*[104] analizó este aspecto. Considerando aquellos estudios incluidos en esta RS de al menos 6 semanas de duración que compararon dietas con índices glucémicos bajo y alto, se halló una disminución media del HbA_{1c} de 0,35% (rango: 0 a 0,7%)[102].

RS E. observacionales 2++

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

6.1.5. Fibra

Cinco pequeños ECA compararon la dieta rica en fibra (40-60 g) con la dieta pobre en fibra (10-20 g) con similar porcentaje de macronutrientes y similar contenido calórico. Dos de ellos no encontraron diferencias significativas entre ambas alternativas en relación con la HbA_{1c}[109; 110] y 3 demostraron un efecto beneficioso de la dieta rica en fibra sobre el control metabólico[111; 112; 113].

ECA 1+

Tres estudios analizaron el efecto de la ingesta de fibra sobre la glucemia en ayunas; de ellos, 2 no hallaron un efecto significativo[114; 115; 116], mientras que un estudio encontró mejoría de la glucemia en ayunas con una dieta rica en fibra[117].

ECA 1+

Un estudio descriptivo transversal encontró una relación inversa entre la cantidad de fibra ingerida y los niveles de HbA_{1c}[118], mientras que otro[119] no encontró este efecto.

E. descriptivo 3

Estudios realizados en población general indican que las dietas con un alto contenido en fibra (más de 25 g/día) se asocian con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, por el efecto observado de la dieta rica en fibra total y soluble en la reducción del colesterol plasmático total en 2-3% y del LDL-colesterol en un 7%[120].

RS de ECA/ E. observacionales 1++/2++

6.1.6. Proteínas

No se dispone de evidencia directa sobre el efecto de la ingesta de proteínas en pacientes con DM1, ya que los 7 estudios encontrados se realizaron con pacientes con DM2[121; 122; 123; 124; 125; 126; 127].

RS de ECA 1++ ECA 1+

6.1.6.1. Proteínas en pacientes con nefropatía

Una RS Cochrane con metaanálisis sobre la dieta pobre en proteínas en la nefropatía diabética[128], que incluyó 12 estudios, analizó el efecto de una alimentación baja en proteínas definida como «todos los tipos de regímenes dietéticos con reducción o modificación proteica (por ejemplo, proteínas vegetales en lugar de animales) durante un mínimo de 4 meses», en pacientes con nefropatía diabética. Se demostró un riesgo relativo (RR) de insuficiencia renal terminal o muerte de 0,23 (IC del 95%: 0,07 a 0,72) para los pacientes asignados a un dieta hipoproteica, después de un ajuste al valor inicial por la presencia de enfermedades cardiovasculares (p=0,01), y una mejoría no significativa en la tasa de filtración glomerular de 0,1 ml/min/mes (IC del 95%: –0,1 a 0,3) en el mismo grupo. En cuanto al cumplimiento, la ingesta proteica planificada en los grupos de intervención osciló entre 0,3 y 0,8 g/kg/día. La ingesta proteica real osciló entre 0,6 y 1,1 g/kg/día, indicando la falta de cumplimiento. Como recomendación, los autores propusieron reducir la ingesta de proteínas hasta 1 g/kg/día o hasta 0,8 g/kg/día en los pacientes preparados para llevar a cabo esta dieta.

RS de ECA con MA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Otra RS[129] analizó 8 estudios con 519 participantes y entre 6 meses y 4 años de duración, comparó una dieta pobre en proteínas (0,91 g/kg/día) *vs.* un grupo control (1,27 g/kg/día). No se demostraron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la tasa de filtración glomerular ni aclaramiento de creatinina. El grupo con dieta pobre en proteínas presentó una reducción significativa en el nivel de HbA_{1c} en 7 de los 8 ensayos que lo analizaron [DMP 0,31% (IC 95%: –0,53% a –0,09%)]. **ECA 1+**

Nueve estudios han estudiado los efectos de una dieta pobre en proteínas (menos de 0,8 g de proteínas vegetales y animales/kg/día) en la progresión de la nefropatía en pacientes con DM1. Tres de estos estudios analizaron este efecto en pacientes con nefropatía incipiente[130; 131; 132] y 5 con nefropatía avanzada[128; 129; 133; 134; 135; 136]. **ECA 1+**

En pacientes con nefropatía leve (microalbuminuria persistente de 30-299 mg/24 horas o insuficiencia renal en fases 1 y 2, definidas como hiperfiltración con tasas de filtrado glomerular de 60 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal), 2 estudios compararon niveles de proteínas en la dieta superiores a 1 g/kg/día *vs.* 0,8 g/kg/día o menos, demostrando que la ingesta pobre en proteínas reduce la albuminuria, pero no tiene efecto sobre el filtrado glomerular[130; 131]. **ECA 1+**

Un estudio realizado en pacientes con DM con nefropatía incipiente no demostró efectos significativos sobre el filtrado glomerular o sobre la tasa de excreción con una dieta pobre en proteínas *vs.* dieta normal[132]. **ECA 1+**

En pacientes con nefropatía avanzada (macroalbuminuria definida como más de 300 mg/24 horas, insuficiencia renal crónica (IRC) fases 3-5, definidas como filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m^2 superficie corporal), 2 estudios encontraron que la ingesta de 0,7 a 0,9 g/kg/día de proteínas mejora la tasa de excreción *vs.* ingesta de 1,2 a 1,4 g/kg/día de proteínas, pero no así el filtrado glomerular[133; 136]. **ECA 1+**

Otro estudio, en cambio, no demostró diferencias entre ambas dietas[134]. **ECA 1+**

Por otra parte, la hipoalbuminemia, marcador de malnutrición, se asoció con una ingesta proteica de 0,7 g/kg/día y no con la ingesta de 0,9 g/kg/día de proteínas[133; 136]. **ECA 1+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6.1.7. Dieta para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular

Cinco estudios analizaron el efecto de la alimentación sobre el riesgo cardiovascular (CV) aumentado que presentan los pacientes con DM1[48; 137; 138; 139; 140; 141].

Los estudios que analizaron los efectos de la dieta mediterránea durante al menos un año[141], así como el control adecuado de los niveles de HbA_{1c}[137; 140], demostraron que reducen el riesgo cardiovascular en pacientes con DM1.

E. observacional 2+

Asimismo, en pacientes con DM1 participantes en el estudio DCCT[74] que recibieron tratamiento intensivo con dieta pobre en hidratos de carbono y rica en grasas totales y saturadas se demostró un peor control glucémico (p=0,01), diferencia que siguió siendo significativa después de ajustar por nivel de ejercicio, triglicéridos plasmáticos e Índice de masa corporal (IMC) (p=0,02).

E. observacional 2+

Resumen de la evidencia

ECA 1+	La regularidad en la ingesta de hidratos de carbono ha demostrado mejorar el control de la glucemia[65; 66; 67].
ECA 1+	El ajuste de las dosis de insulina basado en la ingesta planificada de hidratos de carbono mejora el control metabólico y la calidad de vida sin producir efectos adversos[48; 68; 69].
ECA 1+	La ingesta total de hidratos de carbono es el principal determinante de los niveles de la glucemia posprandial, independientemente de que la fuente sea sacarosa o almidón[75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85].
ECA 1+	En cuanto al efecto de la ingesta de sacarosa sobre los niveles de lípidos plasmáticos los estudios no aportan datos concluyentes[75; 76; 84; 86; 87].
E. observacionales 2+	La ingesta de edulcorantes artificiales acalóricos no tiene efectos significativos sobre el control metabólico a corto plazo en personas con diabetes mellitus tipo 1[79; 88; 89; 92; 93].
RS E. observacionales 2++	El consumo de fructosa en porcentajes de entre 15% y 20% de la ingesta calórica podría producir un aumento significativo de los niveles de los de LDL-colesterol y triglicéridos plasmáticos en hombres con y sin diabetes[95].
RS de ECA 1++ RS E. observacionales 2++	El uso del índice glucémico y la carga glucémica pueden proporcionar un modesto beneficio adicional al que aportan otras intervenciones, como el recuento de hidratos de carbono. Sin embargo, los estudios que analizan el efecto del índice glucémico sobre el control metabólico presentan gran variabilidad en cuanto a la definición de índice glucémico e importantes factores de confusión, por lo que no es posible obtener una información concluyente a partir ellos[64; 67; 98; 99; 100; 101; 102; 103; 104; 105; 106; 107; 108].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ECA 1+	La evidencia disponible sobre la ingesta de fibra en la dieta en personas con diabetes mellitus tipo 1 no presenta resultados concluyentes en cuanto a su efecto sobre el control metabólico[109; 110; 111; 112; 113; 114; 115; 116; 117; 118; 117].
RS de ECA/ E. observacionales 1++/2++	La dieta rica en fibra total y soluble se asocia con menor riesgo cardiovascular por su efecto reductor del colesterol plasmático total en un 2-3%, y el LDL-colesterol en un 7%120.
RS de ECA 1++ ECA 1+	No se dispone de evidencia directa sobre el efecto de la ingesta de proteínas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ya que los estudios encontrados incluyen sólo pacientes con DM2[121; 122; 123; 124; 125; 126; 127].
RS de ECA 1++ ECA 1+	La dieta con ingesta proteica menor de 0,8 g/kg/día mejora la albuminuria en personas con nefropatía diabética, pero no se ha demostrado ningún efecto sobre el filtrado glomerular[128; 129; 131; 132; 133; 134; 135; 136].
E. observacionales 2+	Las intervenciones nutritivas cardioprotectoras, como la reducción de ácidos grasos saturados, ácidos grasos trans y el colesterol de la dieta, reducen el riesgo cardiovascular y mejoran el pronóstico de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1[148; 137; 138; 139; 140; 141; 137; 140, 74].

Recomendaciones

Recomendaciones generales	
√	Las recomendaciones de nutrición para un estilo de vida saludable válidas en la población general también son apropiadas para las personas con diabetes mellitus tipo 1. Actualmente, se encuentran disponibles varias opciones de insulina, lo que permite adaptar el régimen de insulina más adecuado a los gustos y elecciones alimentarias de las personas con diabetes mellitus tipo 1 en el contexto de una alimentación saludable.
√	La mejoría del control glucémico con la terapia de insulina se asocia a menudo con aumento del peso corporal. Debido a que el potencial aumento de peso puede afectar negativamente a la glucemia, lípidos, presión arterial y a la salud general, es conveniente prevenirlo.
√	Aunque el contenido de hidratos de carbono de la comida determina la dosis de insulina preprandial, también debería prestarse atención a la ingesta total de proteínas y grasas.
Hidratos de carbono	
A	La dosis de insulina debe ajustarse a la ingesta de hidratos de carbono en personas con diabetes mellitus tipo 1. Esta recomendación debe acompañarse del apoyo de los profesionales sanitarios mediante una educación nutricional global.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

A	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, los alimentos con azúcar de mesa pueden ser sustituidos por alimentos que contengan otras fuentes de hidratos de carbono.
√	Si se ingiere un alimento con un alto contenido de sacarosa, se debe intentar ralentizar su absorción asociando su ingesta con alimentos con grasa o fibra.
Edulcorantes artificiales	
B	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es preferible el uso de edulcorantes artificiales que no interfieren en el incremento glucémico (ver Anexo 2).
B	Se recomienda evitar el abuso de bebidas y alimentos edulcorados con fructosa. Esta recomendación no debe hacerse extensivo a la fructosa contenida en frutas y verduras, ya que éstos son alimentos sanos que proporcionan cantidades pequeñas de fructosa en una dieta habitual.
Índice glucémico	
A	En el caso de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que estén valorando la planificación de la dieta exclusivamente en base al índice glucémico de los alimentos, los profesionales sanitarios deben informarles sobre la falta de evidencia concluyente respecto a sus beneficios.
Fibra	
A	Las recomendaciones sobre la ingesta de fibra en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 son similares a las de la población general, es decir, se aconseja una dieta que contenga de 25 a 30 g de fibra/día, con especial énfasis en el consumo de fibra soluble (de 7 a 13 g).
Proteínas en pacientes con nefropatía	
A	En personas con nefropatía diabética se recomienda una ingesta proteica inferior a 0,8 g/kg/día.
A	En personas con nefropatía diabética avanzada (insuficiencia renal crónica en fases 3-5) se debe vigilar una posible hipoalbuminemia, modificando la ingesta proteica y calórica de forma que se prevenga la malnutrición.
Dieta para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular	
B	Se deben implementar intervenciones nutricionales que mejoren el control metabólico y el perfil lipídico para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia podría estar revisada.

6.2. Plan de alimentación aconsejable para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Las recomendaciones con respecto a la alimentación de las personas con diabetes han sufrido numerosos vaivenes a lo largo del tiempo, desde la supresión total de los hidratos de carbono y la abundancia de grasas y proteínas, hasta el momento actual en el que se procura desterrar la palabra «dieta» —sinónimo de prohibiciones y limitaciones— para las personas con diabetes. En estas personas es de capital importancia determinar un plan de alimentación acorde a cada individuo, teniendo en cuenta no solo circunstancias como el peso, la edad y el sexo, sino también el tipo de trabajo, los hábitos, los horarios, la actividad física, las creencias religiosas o los recursos económicos. Se trata, en definitiva, de adaptar el plan de alimentación a las características y circunstancias de cada persona, sin olvidar que la característica más sobresaliente de este plan alimentario consiste en la correcta distribución de los hidratos de carbono a lo largo del día, junto con la proporción de los otros macronutrientes y la observación de su efecto en el peso.

Existen muchas posibilidades a la hora de planificar la alimentación para personas con DM1. La elección dependerá de las características de cada persona y de la disponibilidad de recursos —recursos materiales y profesionales con experiencia— para elegir un modelo u otro.

6.2.1. Método basado en menus (Anexo 4)

Se basa en la utilización de planes de alimentación predefinidos y adaptados a menús diarios, manteniendo unos parámetros nutricionales adecuados.

Son muy útiles para aquellas personas a las que se les hace difícil organizarse o están en la fase inicial de la diabetes, una fase en la que el paciente o su familia necesitan estrategias simples y eficaces.

6.2.2. Método basado en raciones (Anexo 5)

Se basa en el recuento de todos los nutrientes básicos: grupo de los HC, grupo de las proteínas y grupo de los lípidos o grasas, contemplando así una cantidad y distribución correcta de los mismos en el contexto de una alimentación saludable.

Para facilitar su empleo se establecen 6 grupos de alimentos en función de la proporción más importante de los nutrientes que contengan:

1. Lácteos (HC).
2. Farináceos (HC).
3. Verduras y ensaladas (HC).
4. Frutas (HC).
5. Proteínas.
6. Grasas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Se incluye el concepto *ración* como terminología cuantitativa que se define como la cantidad de alimento que contiene 10 gramos de cada uno de los nutrientes principales. Por ejemplo:

20 gramos de pan contienen 10 gramos de hidratos de carbono = 1 ración

50 gramos de carne contienen 10 gramos de proteínas = 1 ración

10 gramos de aceite contienen 10 gramos de grasas = 1 ración

Es preciso observar que en otros países se utilizan diferentes contenidos de hidratos de carbono por ración, aspecto importante para las consultas bibliográficas o de recetas de cocina; por ejemplo, una ración en Alemania equivale a 12 g de hidratos de carbono y en Estados Unidos, a 15 g.

A partir de este método basado en raciones se han desarrollado otros sistemas que facilitan la planificación de la alimentación.

6.2.3. Sistema de intercambio y equivalencias (Anexo 6)

El sistema de intercambio y equivalencias se fundamenta en una ampliación del método basado en raciones de forma que se ha creado un listado de alimentos agrupados por valores de nutrientes similares. Esto permite, dentro del plan prescrito, intercambiar alimentos equivalentes, ofreciendo mayor variedad y más libertad para la confección y adaptación del menú.

La aplicación correcta requiere que la persona demuestre deseo de aprender y reciba un adiestramiento adecuado.

6.2.4. Sistema basado en el recuento de raciones de hidratos de carbono

Se basa en el concepto de que la cantidad y distribución de hidratos de carbono aportados en la alimentación es el factor que más influye en la glucemia posprandial, aunque sea también importante prestar atención a las proteínas y a las grasas.

Son escasos los estudios que tratan de evaluar la efectividad de los distintos tipos de dieta de manera aislada. De hecho, la mayoría de los estudios rescatados incluyen un método concreto de dieta incluido dentro de programas complejos y multidisciplinares de educación y tratamiento insulínico intensivo. Por lo tanto, es difícil extraer la efectividad aislada del tipo de dieta en el conjunto de la intervención.

Una RS de baja calidad metodológica[142] estudió el tratamiento dietético en niños y adolescentes, basándose en estudios publicados entre 1990-2001 y encontró resultados poco concordantes entre los 8 estudios incluidos, concluyendo que la evidencia disponible no permite determinar las diferencias de efectividad entre el método de recuento de hidratos de carbono (*carbohydrate counting*) y la dieta sin restricciones.

RS 1-

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los estudios de Goksen y Kalergis *et al.* [143; 144] son los únicos estudios que tratan de comparar los métodos de recuento de HC y el sistema de intercambio de manera aislada, fuera del contexto de un programa estructurado de educación y tratamiento intensivo. Estos estudios no demostraron diferencias significativas entre ambos métodos en cuanto a los efectos sobre HbA_{1c}, IMC y calidad de vida.

ECA
1+

Resumen de la evidencia

ECA 1+	La evidencia disponible sobre la efectividad de los planes de alimentación es escasa y no aporta resultados concluyentes en cuanto su efecto sobre el control metabólico y la calidad de vida[142; 143; 144].

Recomendaciones

√	Es necesario ajustar el plan de alimentación a la edad, pauta de insulina, actividad física, peso y situación personal (embarazo, hipercolesterolemia, etc.) del paciente y a su capacidad de comprensión.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7. Ejercicio físico

La realización de actividad física regular constituye, junto con la dieta equilibrada, uno de los pilares básicos del tratamiento de la DM.

Los cambios metabólicos y hormonales en respuesta al ejercicio dependen de varios factores: intensidad y duración del ejercicio, grado de control metabólico, tipo y dosis de insulina administradas antes del ejercicio, zonas de inyección y tiempo entre la administración de insulina y la última ingesta realizada.

Las variaciones de la glucemia en relación con el ejercicio dependen de varios factores:

- La glucemia tiende a disminuir durante el ejercicio aeróbico de intensidad moderada si existe un nivel de insulina adecuado, dura más de 30-60 minutos o en ausencia de ingesta antes o durante el mismo.
- Por el contrario, la glucemia puede no modificarse si el ejercicio es breve y de intensidad baja o moderada y se realizan ingestas adecuadas antes o durante el mismo.
- Finalmente, la glucemia tiende a elevarse cuando existe una situación de hipoinsulinemia, el ejercicio es muy intenso o la ingesta de carbohidratos antes o durante el ejercicio es excesiva.
- Es importante tener en cuenta que los niños tienen un depósito menor de glucógeno hepático y muscular y son más sensibles al efecto del ejercicio.

En sujetos normales, la secreción de insulina disminuye durante el ejercicio de intensidad moderada, compensando el aumento de la sensibilidad a la insulina en el músculo. Ésto no es posible cuando la administración de insulina es exógena, como es el caso de los pacientes con DM1. La insulina disminuye el aumento normal de la producción hepática de glucosa e induce su captación por el músculo, y previene también el ascenso normal de los ácidos grasos no esterificados (NEFA) provenientes de la movilización de los depósitos de grasa. En situaciones de hipoinsulinemia la producción hepática de glucosa está aumentada y la captación de glucosa muscular está reducida, y las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento) se elevan, siendo estos cambios más acusados a mayor intensidad del ejercicio. Además se produce un aumento de lipólisis y cetogénesis hepática.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7.1. Beneficios del ejercicio físico en los pacientes DM1

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los beneficios del ejercicio físico para las personas con diabetes mellitus tipo 1?

La GPC NICE 2004[7] incluye los siguientes estudios:

7.1.1. Niños y adolescentes

Un ECA[145] comparó el efecto sobre el control metabólico de un programa de actividad física regular intensa (30 minutos tres veces a la semana durante 12 semanas) en 9 niños con DM1 *vs.* 10 niños que no participaron en el programa. El grupo de intervención mostró una mejora significativa en HbA_{1c} [media (DE): 11,3% (0,5) *vs.* 13,3% (0,5); p<0,05]. **ECA 1+**

Otro ECA[146] con 32 niños estudió el efecto de un programa de entrenamiento una vez por semana durante tres meses, no encontrando cambios en los niveles de HbA_{1c}, de glucosa en orina o en el consumo máximo de oxígeno. **ECA 1+**

Un ECA con diseño antes-después valoró el efecto de tres sesiones aeróbicas diarias de baja intensidad durante dos semanas (n= 20)[147] obteniendo una mejoría en HbA_{1c} [media (DE): 8,28% (1,3) a 7,92% (1,42); p=0,023] tras la intervención. **ECA 1-**

Un estudio de cohortes[148] con 19.143 niños y adolescentes con DM1 de edades comprendidas entre 3 y 20 años, evaluó el efecto de la actividad física regular en el control de la glucemia, las dosis de insulina y la frecuencia de hipoglucemia. **E. observacional 2+**

Los niveles de HbA_{1c} fueron más bajos en los grupos que practicaron actividad física regular con mayor frecuencia (p<0,001), permaneciendo esta diferencia en todos los grupos de edad y en ambos sexos. Una mayor frecuencia de la actividad física se asoció con un mayor efecto sobre la HbA_{1c}: el ejercicio físico 1-2 veces por semana redujo la HbA_{1c} en un 30%, 3 o más veces por semana lo hizo en un 37%.

Los niños mayores de 9 años que no practicaron ninguna actividad física necesitaron una mayor dosis diaria de insulina que los que hicieron ejercicio 1-2 veces por semana (p<0,001).

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7.1.2. Adultos

La GPC NICE 2004[7] incluye los siguientes estudios:

Un ECA de pequeña muestra[149] (n=56) que estudió el efecto de un programa de 16 semanas de ejercicio aeróbico en hombres jóvenes con DM1, no apreció ningún cambio importante en la HbA_{1c} ni en la glucemia, aunque encontró diferencias significativas en cuando al consumo máximo de oxígeno (mayor) y al nivel de colesterol total en sangre (menor), en el grupo de intervención.

ECA 1+

Un estudio prospectivo no aleatorizado[150] con un diseño antes-después no demostró ningún cambio significativo sobre la HbA_{1c} ni la microalbuminuria, pero encontró disminuciones significativas de la glucosa y del colesterol total respecto al punto de partida en el grupo que siguió un programa de ejercicio supervisado (al menos 135 minutos/semana) durante tres meses comparado con el que no realizó ejercicio físico.

EC no aleatorizado 1-

Un ensayo con diseño antes-después[151] encontró que una intervención que constaba de un módulo educativo de 10 horas que incluía ejercicio físico tres o cuatro veces por semana, no produjo cambios significativos en los niveles de glucemia ni colesterol en ayunas.

EC no aleatorizado 1-

Un estudio transversal de muestra pequeña[152] no encontró cambios significativos en la presión arterial, perfil lipídico, HbA_{1c}, fructosamina ni glucemia, en relación a los niveles basales.

E. descriptivo 3

La RS de Conn *et al.*[153] incluyó 24 estudios (n=1.435 adultos con DM1) que evaluaban los efectos de intervenciones educativas que incluían la práctica de ejercicio físico. A pesar de la heterogeneidad detectada, se encontró que las intervenciones que incluían ejercicio físico mejoraban el control metabólico en pacientes adultos con DM1 [Reducción media de HbA_{1c} 0,33% (IC 95%: 0,26 a 1,28%)]. Además se comparó el efecto de las intervenciones que incluían únicamente ejercicio físico *vs.* aquellas que incluían además medidas dietéticas y farmacológicas (9 estudios), demostrando que estas últimas tenían un mayor efecto sobre la HbA_{1c}.

RS con MA de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La RS de Pedersen *et al.*[154] revisó el efecto del ejercicio en pacientes con DM1 e identificó un efecto protector en el desarrollo de patologías cardiovasculares, un efecto positivo sobre el perfil lipídico, (disminución del LDL-colesterol y triglicéridos; aumento del HDL-colesterol y del cociente HDL-colesterol/colesterol total). Sin embargo, encontró resultados poco consistentes sobre el impacto del ejercicio físico en la función endotelial. Los autores de esta RS concluyeron que si bien hay pocos estudios que analicen específicamente el efecto del ejercicio físico en pacientes con DM1, los resultados indican bien que existen diferencias poco importantes en el control metabólico de personas adultas activas o inactivas[155; 156] o que no existe diferencia alguna[149; 157; 158; 159]. Sin embargo, consideraron que la actividad física tiene posiblemente un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico en las personas con DM1 disminuyendo los niveles de LDL-colesterol, triglicéridos[149], aumentando el HDL-colesterol y el cociente HDL-colesterol/colesterol total[149; 158].

RS 1++/2++

Una RS[160] examinó el efecto del ejercicio en diferentes medidas de resultado (control glucémico, requerimientos de insulina y perfil lipídico) en personas con DM1. No se demostró una mejora en cuanto a control metabólico mediante el ejercicio físico, aunque si se observó una reducción de los requerimientos de insulina, una mejora en los parámetros lipídicos, en la tensión arterial y en la función endotelial.

RS 1++

7.1.3. Todos los grupos de edad

Una RS realizada en España[161] analizó el impacto del ejercicio en el control metabólico y el desarrollo de complicaciones crónicas en pacientes con DM1. Se encontraron resultados dispares sobre los beneficios de la actividad física sobre el control glucémico, independientemente del nivel de la evidencia: una RS no demostró cambios significativos[162] mientras que otra demostró una mejora significativa del 0,33% en la HbA_{1c} a favor del grupo que realizó ejercicio[153]. De 16 ECA, 10 no demostraron cambios significativos y 6 encontraron mejoras discretas y de 3 estudios observacionales dos demostraron efecto a favor del ejercicio físico. Los autores de la RS concluyeron que la mayoría de los estudios analizados evidencian que la práctica de actividad física regular afecta favorablemente (o al menos no lo empeora) al control metabólico de los pacientes con DM1. Respecto al resultado sobre el desarrollo y progresión de complicaciones crónicas existe información insuficiente.

RS de ECA y e. observacionales 1++/2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

RS 1++/2++ ECA 1+ E. observacionales 2+	En personas con diabetes mellitus tipo 1, la evidencia científica aporta resultados poco concluyentes en cuanto al efecto del ejercicio físico regular sobre el control metabólico (HbA_{1c}), ya que algunos estudios encuentran efectos beneficiosos en los pacientes que lo practican[145; 147; 148; 153], mientras que otros[149; 150; 152; 154; 160; 161] no encuentran diferencias significativas con las personas que no practican actividad física de forma regular.
ECA 1+ E. observacionales 2+	El análisis por grupos de edad permite identificar que los escasos estudios realizados en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 indican un efecto beneficioso del ejercicio físico sobre el control metabólico[145; 147; 148; 163].
RS 1++/2++ ECA 1+	La mayoría de los estudios demuestran que la práctica de ejercicio físico tiene un efecto positivo en el perfil lipídico, disminuyendo el LDL-colesterol y la concentración de triglicéridos, aumentando el colesterol HDL y el cociente colesterol HDL/ colesterol total[149; 150; 154; 160]. No obstante otros estudios no han demostrado cambios significativos en el perfil lipídico[151; 152].
RS 1++ E. descriptivo 3	En cuanto a los efectos sobre la tensión arterial, una revisión sistemática demuestra que la práctica de ejercicio la disminuye[160], sin embargo un estudio descriptivo[152] no encontró cambios significativos.
RS 1++/2++ RS 1++	El ejercicio físico conduce a un aumento de la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, que está asociado con una reducción en el aporte de insulina exógena[160], aproximadamente un 5%[154].

Recomendaciones

A	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se recomienda la práctica de ejercicio físico, especialmente por su efecto positivo sobre el perfil lipídico y sobre la presión arterial.
A	En niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 se debe de enfatizar más la recomendación de practicar ejercicio físico ya que existe cierta evidencia que indica beneficios del mismo sobre el control metabólico.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7.2. Tipo, intensidad y duración del ejercicio físico en personas con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Qué tipo de ejercicio es más recomendable para las personas con diabetes mellitus tipo 1?

7.2.1. Niños y adolescentes

La GPC NICE[7] incluye los siguientes estudios:

Un ECA[145] que incluyó 19 niños con DM1 describió el efecto beneficioso de un programa de actividad física regular enérgica durante 30 minutos tres veces por semana sobre el control metabólico. **ECA 1+**

Otro ECA[146] con 32 niños estudió el efecto de un programa de entrenamiento de una vez por semana durante tres meses, no encontrando cambios en los niveles de HbA_{1c}, de glucosa en orina o en el consumo máximo de oxigeno. **ECA 1+**

Un estudio de cohortes[148] con 19.143 niños y adolescentes con DM1 de edades comprendidas entre 3 y 20 años encontró que el nivel de HbA_{1c} fue mayor en el grupo sin actividad física regular (8,4% en el grupo con menor frecuencia *vs*. 8,1% en el grupo con mayor frecuencia; p<0,001). Este efecto se encontró en ambos sexos y en todos los grupos de edad (p<0,001). Un análisis de regresión múltiple reveló que la actividad física regular fue uno de los factores más importantes que influyen en el nivel de HbA_{1c}. No se observó asociación entre la frecuencia de actividad física regular y la frecuencia de hipoglucemia grave o hipoglucemia con pérdida de conciencia o convulsiones. Los autores del estudio concluyeron que se debe recomendar la práctica regular de actividad física en niños y adolescentes con DM1, siendo la frecuencia recomendada 3 o más veces por semana. En este estudio se definió «actividad física regular» como la actividad física practicada de modo sistemático al menos una vez a la semana durante al menos 30 minutos, excluyendo el deporte escolar. **E. observacional 2+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7.2.2. Adultos

La GPC NICE 2004[7] incluye los siguientes estudios:

Un estudio prospectivo no aleatorizado[150] con un diseño antes-después concluyó que llevar a cabo un programa de ejercicio supervisado de al menos 135 minutos por semana, durante un periodo de tres meses, produce beneficios significativos al disminuir los niveles de glucosa y de colesterol plasmáticos.

ECA no aleatorizado 1-

Un estudio antes-después[151] concluyó que la práctica de entrenamiento físico, tres o cuatro veces por semana, no producía ninguna respuesta metabólica significativa.

E. observacional 2+

En una RS[154] se recomendó a las personas con DM1 llevar a cabo al menos 30 minutos de actividad física de intensidad moderada a diario o 3-4 horas a la semana en la forma de paseo ligero, bicicleta, natación, remo, golf, etc. Además se aconsejó incluir periodos de ejercicio leve durante 5 a 10 minutos antes y después del entrenamiento junto con un ajuste de la ingesta de hidratos de carbono y tener en cuenta la presencia de neuropatía autonómica para ajustar la intensidad del ejercicio.

RS 1++/2++

La RS de Carral *et al*.[161] observó que dos estudios clínicos que analizaron los efectos de programas de entrenamiento con ejercicios de fuerza y resistencia muscular no demostraron efectos significativos sobre los niveles de HbA_{1c}[164; 165].

RS 1++/2++

Resumen de la evidencia

2++ **E. observacional** **2+**	En niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, la práctica de ejercicio entre moderado a intenso, de tres a cinco veces por semana, durante 20 a 60 minutos, produce una mejoría significativa en el control metabólico[145; 146; 148].
RS **2++**	El ejercicio físico de intensidad moderada durante 30 minutos al día o 3-4 horas a la semana tanto aeróbico como anaeróbico, tiene efectos beneficiosos en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1[154].
ECA no aleatorizado **1-** **E. observacional** **2+**	No está clara la relación entre las características del ejercicio físico y los efectos sobre el control metabólico[150; 151; 161; 164; 165].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

A	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 deben ser animadas a realizar ejercicio físico de forma regular.
A	Se aconseja a las personas con diabetes mellitus tipo 1 realizar ejercicio físico moderado durante al menos 135 minutos a la semana, sin estar más de dos días consecutivos sin realizar ejercicio físico.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser informadas de que pueden participar en todas las formas de ejercicio físico, siempre y cuando sepan realizar los ajustes adecuados con la ingesta y la insulina.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 que deseen participar en deportes menos comunes y/o de riesgo deben recibir educación específica al respecto, siendo aconsejable que no lo realicen en solitario.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser animadas a monitorizar los niveles de glucosa en sangre antes y después del ejercicio para aprender sobre la respuesta glucémica en diferentes condiciones de ejercicio, y realizar los ajustes necesarios antes, durante o después del mismo.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser informadas del riesgo de hipoglucemia tardía en situaciones de ejercicio intenso y/o prolongado, para que tomen las precauciones necesarias.
√	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y sus familias deben ser informadas que el ejercicio está contraindicado en caso de existir niveles elevados de glucosa en sangre, y/o cuerpos cetónicos en sangre o en orina.
√	Los jóvenes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 que desean realizar ejercicio físico intenso deben consultar previamente al médico para descartar la existencia de complicaciones microvasculares que lo contraindique.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8. Control glucémico

8.1. Hemoglobina glicosilada

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son las cifras objetivo de la hemoglobina glicosilada?
- ¿Cuáles son los criterios para la estandarización y la presentación de resultados analíticos de la hemoglobina glicosilada?

El riesgo de enfermedad arterial y de complicaciones microvasculares en personas con diabetes está relacionado con un inadecuado control metabólico a lo largo del tiempo. La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) ha demostrado ser un buen índice del control metabólico, pero, dado que un control muy estricto se asocia con mayor número de episodios de hipoglucemia, es importante identificar el valor óptimo de este parámetro que debe orientar el tratamiento de personas con diabetes.

8.1.1. Cifras objetivo de la hemoglobina glicosilada

ECA 1+

La GPC del NICE 2004[7] incluye los resultados de un ensayo clínico aleatorizado publicado por el *Diabetes Control and Complications Trial Research Group*[166] y el seguimiento de esa misma cohorte[167], que valoraron la aparición de complicaciones microvasculares, comparando un grupo de 638 pacientes insulinodependientes con terapia intensiva (niveles medios de HbA_{1c} de 7%) *vs.* otro grupo compuesto por 638 pacientes diabéticos en tratamiento con terapia convencional (niveles medios de HbA_{1c} de 8,8%). Tras un seguimiento de 6,5 años se observó que en el grupo que siguió una terapia intensiva se redujo el riesgo de aparición de retinopatía en un 75%, y de su progresión en un 54%, el riesgo de microalbuminuria descendió en un 56%, el riesgo de aparición de neuropatía se redujo en un 69% y su progresión en un 57%. Sin embargo, se observó 3 veces más riesgo de hipoglucemia, así como una mayor tasa de sobrepeso en el grupo con tratamiento intensivo que en el grupo sometido a tratamiento convencional.

RS de ECA 1++

Una RS de calidad media-alta basada en 8 ECA (1.800 pacientes con DM1)[168] valoró el efecto del control glucémico a largo plazo en complicaciones macrovasculares en pacientes con DM1 y DM2, comparando tratamiento intensivo *vs.* tratamiento no intensivo, con una diferencia media de 1,25% (–11 mmol/mol) de HbA_{1c} entre ambos grupos. Se encontró que los pacientes con DM1 y tratamiento intensivo presentaban menor riesgo de presentar eventos macrovasculares [RR de eventos macrovasculares 0,38 (IC 95%: 0,26 a 0,56); RR de eventos cardiacos 0,41 (IC 95%: 0,19 a 0,87); RR de eventos vasculares periféricos 0,39 (IC 95%: 0,25 a 0,62)].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Un estudio de cohortes de alta calidad[169] estudió 879 pacientes con DM1 sin enfermedad cardiovascular o renal severa al comienzo del estudio. Estos pacientes se dividieron en 4 grupos en función de sus niveles medios de HbA_{1c} al comienzo del estudio: grupo 1, HbA_{1c} = 5,6 – 9,4% (70 mmol/mol); grupo 2, HbA_{1c} = 9,5 – 10,5% (81 mmol/mol); grupo 3: HbA_{1c} = 10,6 – 12% (96 mmol/mol); grupo 4: HbA_{1c} = 12,1 – 19,5% (171 mmol/mol). Tras un seguimiento de 20 años, se comparó la incidencia de mortalidad global y cardiovascular entre los grupos. Analizando la HbA_{1c} como una variable continua se observó que cada incremento de una unidad de HbA_{1c} se asociaba con un RR para muerte por todas las causas 1,16 (IC 95%: 1,08 a 1,24) y RR para mortalidad cardiovascular 1,20. Al analizar la HbA_{1c} como variable cualitativa se observó que las personas con HbA_{1c} mayor o igual a 7% presentaban un RR para mortalidad por todas las causas 2,66 (IC 95%: 1,16 a 6,11) y RR para la mortalidad cardiovascular 3,50 (IC 95%: 1,09 a 11,23).

E. de cohortes 2+

Un estudio descriptivo transversal[170] refirió una correlación positiva (r=0,427, p<0,001) entre los niveles de HbA_{1c} y la severidad de la enfermedad coronaria, medida según la escala de Gensini.

E. descriptivo 3

8.1.2. Criterios para la estandarización y la presentación de resultados analíticos de hemoglobina glicosilada

Considerando la variabilidad sobre la forma en que se expresan los resultados analíticos de HbA_{1c} en España en el año 2002 (70% se expresaba en unidades JDS/JSCC y el 30% en unidades NGSP/DCCT), se ha publicado en España un documento de consenso de expertos con el fin de recomendar una serie de actuaciones para la armonización en la expresión de resultados de HbA_{1c}[171].

Consenso de expertos 4

Los puntos consensuados han sido los siguientes:

1. Los laboratorios deberán utilizar métodos trazables al método de referencia de la IFCC.
2. Siguiendo las recomendaciones internacionales[172], se acuerda emitir los resultados de HbA_{1c} en dos tipos de unidades de manera simultánea en todos los informes de laboratorio: Unidades NGSP/DCCT % (con un decimal) y IFCC (mmol/mol) (sin decimales).
3. Las publicaciones y las guías clínicas elaboradas a partir de la fecha del acuerdo incluirán las dos unidades en sus textos.
4. La transformación a unidades NGSP/DCCT (%) se realizará mediante las distintas ecuaciones de conversión, utilizando los sistemas informáticos propios de cada laboratorio:
   - Si se trabaja con calibración JDS/JSCC (Japón): NGSP (%)=0,985 × JDS/JSCC % + 0,46.
   - Si se trabaja con calibración Mono-Sweden (Suecia): NGSP (%)= 0,923 × Mono – Sweden % + 1,34.
   - Si se trabaja con calibración IFCC (%): NGSP (%)=0,915 × IFCC % + 2,15.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Para calcular el equivalente en unidades IFCC (mmol/mol) partiendo de unidades NGSP/DCCT (%): IFCC (mmol/mol)= (NGSP% – 2,15/0,915) × 10.

5. Los métodos utilizados deberán tener una imprecisión (coeficiente de variación) inferior al 4%, aunque el objetivo final debería ser conseguir una imprecisión inferior al 2%.
6. En situaciones transitorias, como es el caso de la utilización actual JDS/JSCC (%), se recomienda informar, si se considera necesario, durante un periodo transitorio (12-14 meses) tanto en unidades JDS/JSCC (%) como en unidades NGSP/DCCT (%).
7. Las sociedades que suscriben este documento se comprometerán a implantar programas de formación y difusión para sus miembros.
8. La inclusión de la glucosa media estimada (eAG) junto a la glucemia y HbA_{1c} en los informes sobre el estado glucémico no se apoya en una evidencia científica suficiente que permita su utilización en la clínica. Para determinar el papel real que podría desempeñar en la práctica clínica, se requiere una mayor investigación en todos los grupos de pacientes con diabetes, incluyendo pacientes pediátricos, embarazadas y personas de edad avanzada, así como los diversos grupos étnicos.

Resumen de la evidencia

ECA 1+	La terapia intensiva con niveles medios de HbA_{1c} de 7% reduce el riesgo de complicaciones microvasculares aunque aumenta el riesgo de hipoglucemia[166; 167; 168; 169].
RS de ECA 1++	Niveles de HbA_{1c} mayores de 7% aumentan el riesgo de muerte cardiovascular y de muerte por todas las causas[168; 169; 170].

Recomendaciones

A	Se recomienda informar a las personas con diabetes mellitus tipo 1 y a sus familias de los beneficios de un control metabólico a largo plazo con niveles de HbA_{1c} inferiores a 7% (46 mmol/mol) sin hipoglucemias incapacitantes, por lo que el conjunto de cuidados debe estar diseñado para alcanzar estos objetivos.
√	Los objetivos del tratamiento deben individualizarse y acordarse con el paciente, valorando riesgos y beneficios.
√	Los objetivos deben ser menos exigentes en personas con antecedentes de hipoglucemia severa, no reconocimiento de hipoglucemias, pacientes con expectativas de vida limitadas, niños de corta edad y pacientes con enfermedades concomitantes.
D	Se recomienda emitir los resultados de HbA_{1c} en dos tipos de unidades de manera simultánea en todos los informes de laboratorio: Unidades NGSP/DCCT % (con un decimal) y IFCC (mmol/mol) (sin decimales).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.2. Sistemas de monitorización continua de glucosa

Preguntas para responder

- ¿Los sistemas de monitorización continua de glucosa permiten mejorar el control metabólico?

En las personas con DM1 se considera adecuado evaluar los niveles de glucemia en diferentes momentos a lo largo del día: antes y después de las comidas; antes, durante y después del ejercicio, y ocasionalmente durante la noche. Sin embargo, las mediciones intermitentes mediante glucemia capilar no siempre proporcionan suficiente información sobre el momento en que cambia la glucemia y, en su caso, con qué rapidez y en qué dirección. Para superar estas limitaciones, desde hace más de 50 años se han intentado desarrollar sistemas que permitan una monitorización continua de la glucosa (MCG) en liquido intersticial.

Por un lado, se han buscado sistemas no invasivos para la monitorización continua: sensores electroquímicos enzimáticos, de espectroscopia, infrarrojos u otros, aunque actualmente la mayoría están en fase de desarrollo[173; 174; 175].

Los sistemas de MCG comercializados en la actualidad son invasivos y miden el contenido de glucosa en fluido intersticial usando un sensor electroquímico enzimático insertado subcutáneamente (sistemas Dexcom®, Medtronic® y Navigator®), u obteniendo muestras de liquido intersticial mediante técnicas de microdiálisis (Menarini®)[176; 177]. Estos dispositivos exigen para su calibración mediciones de glucemia capilar[178].

Además, hay que diferenciar dos tipos de MCG en función de la forma en que se realiza la lectura de los datos: con lectura retrospectiva o a tiempo real.

En los sistemas con lectura retrospectiva la información se descarga tras su uso, lo que permite realizar ajustes en la terapia del paciente con diabetes. Inicialmente, el periodo de lectura era de 72 horas; actualmente alcanza hasta una semana.

En los sistemas a tiempo real la información es procesada mediante un programa informático, proporcionando una lectura de la glucemia intersticial cada pocos minutos, lo que permite realizar ajustes de la terapia en tiempo real. Además, estos sistemas permiten analizar tendencias y programar alarmas de hipoglucemia e hiperglucemia y alarmas predictivas. La duración de los sensores a tiempo real comercializados actualmente es de aproximadamente una semana. La evolución tecnológica de los MCG es rápida y constante de forma que sigue dando lugar a mejoras de los sistemas de monitorización.

Las recomendaciones de la GPC NICE 2004[7] no son aplicables a esta guía ya que la evolución tecnológica en cuanto a comodidad, aplicabilidad y capacidad de los dispositivos de monitorización a tiempo real en los últimos años no permite comparar los resultados de los dispositivos actuales con los existentes hace años. Por ello solo se han tenido en cuenta la evidencia publicada de los últimos 7 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.2.1. Monitorización retrospectiva

Dos metaanálisis[179;180] que incluyeron 7 y 5 estudios aleatorizados, respectivamente —entre ellos, el realizado por Chico *et al.* en nuestro país[181], concluyeron que el uso de sistemas de monitorización continua retrospectivos no se asocia a reducciones significativas de HbA_{1c}, en comparación con los autoanálisis frecuentes en sangre capilar [Diferencia de la reducción de HbA_{1c} 0,22% (IC 95%: –0,439 a 0,004); p=0,055].

RS de ECA con MA 1++

En cuanto a la monitorización continua durante el embarazo, un estudio con pacientes con DM1 y DM2 ha demostrado una mejoría de la HbA_{1c} y una menor tasa de macrosomía con el uso de MCG retrospectiva[182]. Para ello se estudiaron 71 mujeres embarazadas con diabetes, 46 de ellas con DM1, comparando el uso de MCG (n=38) frente a controles glucémicos estándar (n=33), con ajustes del tratamiento en función de los resultados observados. Las mujeres con MCG tuvieron en el últimas semanas de embarazo niveles de HbA_{1c} menores [media (DE): 5,8% (0,6)] que el grupo sin MCG [media (DE): 6,4% (0,7)]. Los hijos de las madres con MCG tuvieron menores valores de desviación estándar de peso al nacer [0,9 *vs.* 1,6; (IC 95%: 0,0 a 1,3)]; menores medias de percentiles de peso (69 *vs.* 93); y, sobre todo, un riesgo reducido de macrosomía [OR 0,36 (IC 95%: 0,13 a 0,98)], frente a los hijos de las madres con control estándar.

ECA 1+

8.2.2. Monitorización a tiempo real

El estudio STAR1[183] realizó un ensayo prospectivo con el sistema integrado de bomba de insulina con sensor continuo de glucosa (Paradigm Real Time®). Se aleatorizaron 146 pacientes con DM1 y HbA_{1c}>7,5% en 2 grupos de comparación: bombas de infusión continua y MCG a tiempo real *vs.* bomba de infusión y autoanálisis frecuentes en sangre capilar. Tras 6 meses de seguimiento, no se demostraron diferencias significativas en HbA_{1c} entre ambos grupos.

ECA 1+

La *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) publicó un estudio en 2008[184] que incluyó 322 pacientes, asignados de manera aleatoria a MCG a tiempo real (n=165) o a monitorización convencional mediante autoanálisis frecuentes en sangre capilar (n=156), y que fueron evaluados durante 6 meses. La mayoría de los pacientes usaban ISCI (67-84%, según grupos) y medían sus niveles de glucosa más de 5 veces por día con un glucómetro de sangre capilar. El 82% de la muestra tenía un nivel medio de HbA_{1c} menor o igual a 8% (64 mmol/mol). En los pacientes mayores de 25 años se detectó que la media de HbA_{1c} fue menor y estadísticamente significativa en el grupo con MCG, [Diferencia –0,53% (IC 95%: –0,71 a –0,35); p<0,001].

ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En cuanto a los efectos adversos, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas. Los autores de este ECA concluyeron que el efecto de MCG estaba fuertemente relacionado con la edad y que estos dispositivos pueden ayudar a adultos motivados y capaces de mejorar su control glucémico.

Este mismo grupo[185] realizó un estudio de 26 semanas, con 126 pacientes con DM1 y buen control metabólico (HbA_{1c}<7%). El grupo con MCG mantuvo los niveles de HbA_{1c}, mientras que el grupo sin MCG presentó un deterioro de la HbA_{1c} del 0,3% (p<0,001). No se encontraron diferencias en el número de hipoglucemias entre ambos grupos, lo que constituía el objetivo primario del estudio. **ECA 1+**

Otro estudio publicado por la JDRF[185] evaluó la efectividad de los sistemas de monitorización continua de glucosa (MCG) en su uso cotidiano en pacientes con DM1. En los pacientes asignados al grupo control (n=219), se observó una disminución del uso del sistema de monitorización a lo largo del tiempo, aunque significativamente menor en los mayores de 25 años (p<0,001). En cuanto al control glucémico, se demostró una disminución significativa en los valores de HbA_{1c} (p=0,01). **ECA 1+**

Resumen de la evidencia

ECA 1+	Los sistemas de monitorización continua de la glucosa (tanto retrospectiva como a tiempo real) desarrollados en los últimos años, han demostrado una discreta mejoría a un año de seguimiento del control metabólico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1[179; 180; 181; 182; 183; 184; 185].

Recomendaciones

A	Aunque la monitorización continua de glucosa puede ser un instrumento para mejorar o mantener el control metabólico en pacientes motivados y entrenados en el tratamiento intensivo, siempre que se use de manera continua, no se recomienda su uso universal para personas con diabetes mellitus tipo 1.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.3. Manejo clínico hospitalario o ambulatorio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en el momento del diagnóstico

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los beneficios e inconvenientes del manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 1 en el hospital en el momento del diagnóstico, frente al manejo a nivel ambulatorio?

Tradicionalmente en nuestro contexto sanitario, cuando una persona es diagnosticada de diabetes mellitus tipo 1 se le ingresaba en un hospital con el objetivo de normalizar los niveles de glucemia y controlar los síntomas y las complicaciones de la enfermedad. Esta hospitalización se aprovechaba además para educar al paciente y a sus familiares sobre la enfermedad. Es de interés analizar la efectividad de intervenciones que se realizan en otros contextos sanitarios, como el tratamiento ambulatorio o domiciliario, que, en el caso de demostrar su utilidad, podrían plantearse como alternativas a la hospitalización y evitar así el estrés asociado al ingreso hospitalario.

La GPC NICE 2004[7] analizó los resultados de 13 ensayos y concluyó que la atención domiciliaria (*home-based*) realizada por un grupo clínico local especializado en el manejo de diabetes que incluya acceso telefónico continuado, es tan segura y efectiva como el manejo intrahospitalario, por lo que recomienda que en el momento del diagnóstico de la DM1 se debe ofrecer a los niños y jóvenes atención domiciliaria u hospitalaria de acuerdo a sus necesidades clínicas, las circunstancias y los deseos de la familia, y la proximidad del domicilio al hospital (fuerza de recomendación A).

GPC 1+

La RS de Clar *et al.*[186] incluye 7 estudios que aportan evidencia para las siguientes medidas de resultados:

Control metabólico

Cuatro estudios evaluaron los valores de HbA_{1c} en relación con el manejo intra o extrahospitalario del paciente con DM1 en el debut de la enfermedad[187; 188; 189; 190]. En dos de los estudios[187; 189] no se hallaron diferencias en los niveles de HbA_{1c} (1, 2 y 5 años de seguimiento) entre ambas opciones, mientras que en un tercer estudio[188], los valores HbA_{1c} fueron inferiores en el grupo de pacientes ambulatorios o domiciliarios que en los tratados en el hospital: 0,7% menos a los 2 años ($p<0,05$) y 3 años ($p\geq0,02$) de seguimiento.

RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Medidas psicosociales y conductuales

- **Conocimiento de la diabetes**

  Los 3 estudios que midieron el conocimiento de los padres sobre la diabetes[188; 190; 191] no encontraron diferencias significativas de conocimiento entre los grupos de comparación en ninguno de los puntos temporales evaluados.

- **Cumplimiento del tratamiento**

  Dougherty *et al.* no encontraron diferencias entre los grupos de comparación en el cumplimiento del tratamiento al mes, a los 12 meses, ni a los 24 meses, según refirieron los padres o los adolescentes. El cumplimiento referido osciló del 66% al 86%[188].

  Por el contrario, Galatzer *et al.* informaron de tasas de cumplimiento más elevadas en el grupo ambulatorio o domiciliario que en el grupo del hospital (85% *vs.*65,5%; p<0,001), pero este efecto parece debido al comportamiento del grupo con nivel socioeconómico alto[192].

  Siminerio *et al.* no hallaron diferencias significativas en el cumplimiento de las subescalas de regulación de alimentos y ejercicio, mientras que el grupo tratado en el hospital obtuvo una puntuación significativamente más elevada en la subescala de regulación de la glucemia (p<0,01)[191].

- **Impacto familiar**

  En el estudio de Dougherty *et al.* no se encontraron diferencias entre los grupos en las puntuaciones de la *Family Assessment Scale* (escala de evaluación de la familia) al mes, a los 12 meses ni a los 24 meses[188].

  Galatzer *et al.* hallaron tasas más elevadas de adaptación positiva en la relación familiar en el grupo ambulatorio o domicilio (84% *vs.* 68%; p<0,02); pero, nuevamente, se observó este resultado en el grupo de nivel socioeconómico más elevado y no fue evidente en el grupo de nivel socioeconómico inferior[192].

  Siminerio *et al.*, con el *Family Assessment Device* (instrumento de evaluación de la familia) no encontró diferencias significativas entre los grupos en las subescalas sobre el funcionamiento general, la solución de problemas, la comunicación, la participación afectiva y la respuesta afectiva, en ninguno de los puntos temporales evaluados. Sin embargo, el grupo de pacientes ambulatorios obtuvo mejores puntuaciones en el control del comportamiento (p<0,005) y en las subescalas de roles (p<0,05) al mes del debut. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de pacientes ambulatorios y hospitalizados en la participación de las responsabilidades de la atención de la diabetes entre los niños y sus familias[191].

  Srinivasan *et al.*[190] no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con la escala *Parent Emotional Adjustment to Diabetes Scale* (escala de ajuste emocional de los padres a la diabetes) o en la *Diabetes Responsibility and Conflict Scale* (escala de responsabilidad y conflictos por la diabetes) ni a los 6 ni a los 12 meses.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- **Afrontamiento y estrés**

  Los estudios de Dougherty y Siminerio *et al.*[188; 191] no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en las escalas de estrés percibido al evaluar a los padres al mes, a los 12 meses o a los 24 meses.

- **Satisfacción con el tratamiento y calidad de vida**

  Los estudios de Dougherty y Siminerio *et al.* no demostraron diferencias significativas entre los grupos en las escalas de satisfacción y calidad de vida en las evaluaciones efectuadas al mes, a los 12 meses o a los 24 meses[188; 191].

- **Ausencias escolares y rendimiento en la escuela o el trabajo**

  Ni el estudio de Galatzer *et al.* ni el de Dougherty *et al.* encontraron diferencias significativas entre los grupos en el rendimiento en la escuela o el trabajo ni en las ausencias escolares, respectivamente[188; 192].

Complicaciones

- **Necesidad de ingresos hospitalarios o visitas al servicio de urgencias**

  Los estudios que analizaron este resultado[187; 190; 191] no observaron diferencias significativas entre los grupos de comparación en las hospitalizaciones, ni visitas al servicio de urgencias relacionadas con la diabetes.

- **Complicaciones agudas**

  Ninguno de los 4 estudios que analizaron hipoglucemia grave, hiperglucemia y cetosis, cetoacidosis diabética o hiperglucemia crónica[187; 188; 190; 193] mostró diferencias significativas entre los 2 grupos de comparación durante más de 5 años.

Resumen de la evidencia

RS 1++	La educación ambulatoria en el debut de la diabetes mellitus tipo 1 es tan eficaz como la hospitalización, siempre que el paciente clínicamente esté bien, su domicilio esté próximo al hospital y exista una organización sanitaria hospitalaria que lo permita (hospital de día de 12 horas y teléfono de 24 horas)[7; 186; 187; 188; 189; 190; 191; 192; 193].

Recomendaciones

A	En el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 se puede ofrecer asistencia y educación ambulatoria frente al manejo hospitalario, en función de las necesidades clínicas, circunstancias y deseos del paciente y de la proximidad del domicilio del paciente a los servicios sanitarios, siempre que no existan complicaciones agudas y que se garantice una infraestructura sanitaria suficiente para asegurar la calidad de la asistencia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.4. Preparaciones de insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las diferentes preparaciones de insulina?

Desde los años ochenta están disponibles nuevas formas de insulina, denominadas «análogos de insulina», sintetizadas con técnicas de recombinación genética. Los análogos de acción rápida tienen menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos que la insulina humana y se absorben con más facilidad, por lo que su comienzo de acción es más rápido, el pico de acción más elevado y su duración más corta. Actualmente, en el mercado español existen tres productos con estas características: lispro, aspart y glulisina.

Los análogos de acción lenta (glargina y detemir) producen una liberación de insulina más prolongada y sin picos, con un menor riesgo de hipoglucemias.

Con los análogos de la insulina se ha buscado imitar el perfil fisiológico de secreción basal de insulina; mejorar el perfil farmacocinético de las insulinas convencionales para superar así las limitaciones que éstas presentaban.

8.4.1. Análogos de acción rápida *vs*. insulina humana

8.4.1.1. Adultos. Análogos de acción rápida *vs*. insulina humana

La GPC del NICE 2004[7] analizó un total de 20 ECA de buena calidad que compararon análogos de insulina de acción rápida con insulina humana soluble.

Once de estos estudios emplearon un diseño paralelo (2.425 pacientes en tratamiento con análogos de insulina de acción rápida; 1.821, con insulina soluble)[194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201; 202; 203; 204]. En estos estudios, los niveles de HbA_{1c} fueron más bajos [DMP –0,14% (IC 95%: –0,19 a 0,08%)] en los pacientes que utilizaron los análogos de insulina de acción rápida, en comparación con los que fueron tratados con la insulina humana soluble. **ECA 1+**

Estos resultados se confirmaron en el análisis para cada análogo de insulina. Así los resultados de 8 ECA que compararon la insulina lispro *vs.* insulina humana soluble[194; 195; 196; 197; 198; 199; 200; 201] mostraron un menor nivel de HbA_{1c} [DMP –0,13%, (IC 95%: –0,24 a –0,02%)] en el grupo que siguió tratamiento con análogos de insulina de acción rápida. **ECA 1+**

Asimismo 3 ECA que compararon insulina aspart *vs.* insulina humana soluble obtuvieron un resultado semejante [DMP –0,14%, (IC 95%: –0,20 a –0,07%)][202; 203; 204]. **ECA 1+**

Doce ECA que utilizaron un diseño cruzado[194; 205; 206; 207; 208; 209; 210; 211; 212] no demostraron diferencias significativas en los niveles de HbA_{1c} en tratamiento con análogos de insulina de acción rápida *vs.* insulina humana soluble (DMP 0% (IC 95%: –0,09 a 0,08%)]. **ECA 1+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Se han localizado 7 revisiones sistemáticas que han analizado la efectividad y seguridad de los análogos de acción rápida *vs.* insulina humana[213; 214, 215; 216; 217, 218, 219]. En esta guía, nos basaremos para la actualización de la GPC NICE 2004 en la revisión Cochrane de Siebenhofer *et al.*[214], por su rigurosa metodología en lo referente a la definición de la enfermedad, por contar con un mayor periodo de seguimiento (mínimo 4 semanas) e incluir estudios de fechas más recientes. Si bien existe una revisión con una fecha de publicación posterior a la de Siebenhofer *et al.*[213], con un periodo de revisión muy similar a la anterior y con resultados y conclusiones muy semejantes, aplica unos criterios de inclusión menos rigurosos; por lo que el GEG ha decidido no tenerla en cuenta.

RS de ECA 1++

Control metabólico

En la revisión Cochrane de Siebenhofer *et al.*[214] en la que se analizaron 20 ECA la DMP de HbA_{1c} fue estadísticamente significativa a favor del análogo de insulina en comparación con la insulina humana [DMP –0,1% (IC 95%: –0,2% a –0,1%)]. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad realizado, los ensayos de mayor calidad no demostraron una mejor HbA_{1c} con los análogos de insulina, por lo que los resultados anteriores deben de considerarse con precaución.

RS de ECA 1++

Dieciséis ECA compararon lispro frente a insulina humana y no hallaron diferencias significativas en la HbA_{1c} [DMP –0,1%; (IC 95%: –0,2% a 0%)].

En 6 ECA se comparó aspart con insulina humana y no se obtuvieron diferencias significativas: [DMP –0,1% (IC 95%: –0,2% a 0%)].

No se encontraron estudios diseñados específicamente para investigar los posibles efectos a largo plazo.

En el estudio de Chen *et al.*[220] la HbA_{1c} medida a las 12 semanas de tratamiento fue mejor en el grupo con insulina aspart que en el grupo con insulina humana [media geométrica (rango) 8,2 (6,7-9,7) *vs.* 8,7 (7,4-11,4); p<0,05].

ECA 1+

Una RS con metaanálisis[221] que comparó análogos de insulina *vs.* insulina humana incluyó 68 ECA y encontró una reducción ligeramente mayor de HbA_{1c} con lispro [DMP –0,09% (IC 95%: –0,16 a –0,02); p<0,05] y con aspart [DMP –0,13 (IC 95%: –0,20 a –0,07) p<0,05] que con insulina humana.

RS de ECA 1++

Hipoglucemias

En 10 de los estudios incluidos en la revisión de Siebenhofer *et al.*[194; 195; 208; 212; 222; 223; 224; 225; 226; 227], con un total de 4.266 pacientes, se observaron menos episodios hipoglucémicos con los análogos de insulina que con la insulina humana [Diferencia media ponderada (DMP) de episodios hipoglucémicos globales medios por paciente y por mes –0,2 (IC 95%: –1,1 a 0,7)].

RS de ECA 1++

En una RS[219] se observó que en 13 de los 27 estudios con análogos de insulina rápida una reducción significativa en el número de episodios de hipoglucemia por paciente por mes [media (DE) 14,0 (3,7); p<0,05].

RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Una RS con metaanálisis[221] que comparó análogos de insulina *vs.* insulina humana incluyó 68 ECA y encontró que el uso de insulina lispro conllevó un menor riesgo de hipoglucemia severa [RR 0,80 (IC 95%: 0,67 – 0,96)] y un menor índice de hipoglucemias nocturnas [RR 0,5 (IC 95%: 0,42 – 0,62)].

RS de ECA 1++

Calidad de vida

Doce estudios[202; 205; 207; 208; 209; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234] analizaron aspectos relacionados con la calidad de vida, pero existió una gran heterogeneidad en cuanto a los instrumentos y escalas de medida empleados. La valoración de la calidad de vida con el instrumento más usado, el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*, no mostró diferencias significativas entre los tratamientos en 3 estudios, mientras que 4 estudios observaron mejoría en el grupo en tratamiento con análogos de la insulina en relación a la comodidad, la flexibilidad y la continuación del tratamiento.

ECA 1+

En una RS[219] se evaluó la calidad de vida en 13 de los 27 estudios con análogos de insulina *vs.* insulina humana; 11 mostraron mejora y 2 no mostraron cambios significativos.

RS de ECA 1++

Resumen de la evidencia

RS de ECA 1++	En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida produce una ligera mejoría en el control glucémico, (globalmente menos de 0,1% de HbA_{1c})[220; 221; 235] y menos episodios hipoglucémicos[194; 195; 208; 212; 222; 223; 224; 225; 226; 227] que el tratamiento con insulina humana. Algunos estudios indican que el tratamiento con análogos podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, aunque los resultados no son consistentes[202; 205; 207; 208; 209; 226; 227; 228; 229; 230; 231; 232; 233; 234; 219]. Se desconoce cómo incide este tratamiento en el desarrollo y en la evolución de complicaciones microvasculares, ya que no se dispone de datos a largo plazo.

Recomendaciones adultos

A	En adultos con diabetes tipo 1 no se pueden recomendar de forma generalizada los análogos de insulina de acción rápida, puesto presentan una efectividad similar a la insulina humana y no se dispone de evidencia que garantice su seguridad a largo plazo. Sin embargo, al proporcionar mayor flexibilidad en su administración aumenta la satisfacción en los pacientes, lo que puede mejorar la adhesión al tratamiento. Por ello se aconseja realizar una valoración individualizada del tratamiento.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.4.1.2. Niños y adolescentes. Análogos de acción rápida *vs*. insulina humana

La GPC NICE 2004[7] incluyó 3 ECA en población infantil y adolescente que compararon análogos de acción rápida *vs.* insulina humana[207; 236; 237] no se observaron diferencias significativas en el control metabólico valorado en función de la HbA_{1c} [DMP –0,03% (IC 95%: –0,21 a 0,14%)].

Control metabólico

Dos ECA realizados en niños prepuberales[233; 238] valoraron la diferencia entre lispro e insulina humana y no encontraron una diferencia significativa en la HbA_{1c} entre ambos fármacos. **ECA 1+**

Un estudio posterior[239] realizado con 26 niños de entre 2 y 7 años tampoco demostró diferencias entre el tratamiento con aspart o insulina humana. **ECA 1+**

Dos estudios realizados con población adolescente, Holcombe *et al.*[240; 241], no hallaron diferencias significativas en el control metabólico en este grupo de población utilizando análogos de acción rápida o insulina humana. **ECA 1+**

Una RS con metaanálisis[221] que comparó análogos de insulina *vs.* insulina humana e incluyó 68 ECA no encontró diferencias significativas en los niveles de HbA_{1c} entre insulina lispro e insulina humana.

Hipoglucemias

Los ensayos que analizaron la incidencia de hipoglucemias en pacientes prepuberales[236; 238] y en adolescentes[240] no encontraron diferencias significativas en función del tipo de insulinas utilizadas. Tampoco se demostraron diferencias en la tasa de hipoglucemias graves en niños prepuberales[237]. **ECA 1+**

Los resultados de los estudios no fueron consistentes en cuanto al número de episodios hipoglucémicos nocturnos en niños antes de la pubertad: de los 3 estudios que analizan la tasa de episodios hipoglucémicos nocturnos totales, 2 no encontraron diferencias estadísticamente significativas[237; 238] y 1 identificó diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento con análogos[240].

Una RS con metaanálisis[221] que comparó análogos de insulina *vs.* insulina humana incluyó 68 ECA y sólo encontró diferencias significativas en cuanto al riesgo de hipoglucemias nocturnas en adolescentes con insulina lispro frente a insulina humana [RR 0,61 (IC 95%: 0,57 a 0,64)]. **RS de ECA 1++**

Crecimiento

El estudio de Mortensen *et al.*[241] encontró menor incremento en el IMC en adolescentes tratados con aspart *vs.* los que usaban insulina humana; la diferencia fue estadísticamente significativa únicamente en los varones [media (DE) –0,13 kg/m^2 (0,16) *vs.* 0,41 kg/m^2 (0,18); p=0,007]. **ECA 1+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

RS 1++	En niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1, el tratamiento con análogos de insulina de acción rápida no ha demostrado diferencias en el control glucémico ni en la incidencia de episodios hipoglucémicos en comparación con los resultados obtenidos con la insulina humana[221; 236; 237; 233; 238; 240; 241].

Recomendaciones en niños y adolescentes

A	En niños y adolescentes con diabetes tipo 1 no se pueden recomendar de forma generalizada los análogos de insulina de acción rápida, puesto que presentan una efectividad similar a la insulina humana y no se dispone de evidencia que garantice su seguridad a largo plazo. Sin embargo, al proporcionar mayor flexibilidad en la administración aumenta la satisfacción en los pacientes lo que puede mejora la adhesión al tratamiento. Por ello se aconseja realizar una valoración individualizada del tratamiento.

8.4.1.3. Embarazadas. Análogos de acción rápida *vs*. insulina humana

Control metabólico

Dos ensayos realizados en mujeres embarazadas[242;243] encontraron una reducción similar de HbA_{1c} en el grupo tratado con análogo de insulina lispro y en el grupo tratado con insulina humana.

ECA
1+

Una RS[244] valoró la efectividad de análogos de insulina de acción rápida en el embarazo. Los autores consideran estos fármacos muy útiles durante el embarazo, ya que reducen mejor la hiperglucemia posprandial que las insulinas humanas.

RS de ECA
1++

Hipoglucemias

Respecto al riesgo de sufrir episodios hipoglucémicos, el estudio de Persson *et al.*[242] encontró que la tasa de hipoglucemias bioquímicas fue significativamente mayor en el grupo de análogos en comparación con el grupo de insulina humana (5,5% *vs.* 3,9%; p<0,05), mientras que el estudio del *Insulin Aspart Pregnancy Study Group*[243] no encontró diferencias significativas entre ambos tratamientos.

ECA
1+

Respecto a episodios hipoglucémicos graves, en el primer estudio 2 mujeres tratadas con insulina humana presentaron 4 episodios de hipoglucemia grave *vs.* ningún episodio en ninguna paciente en el grupo de los análogos de insulina. Por su parte, en el estudio de Mathiesen *et al.*[243] no se demostraron diferencias significativas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En una RS[244] los autores consideraron de interés la utilización de análogos de insulina de acción rápida, ya que pueden reducir los episodios de hipoglucemia preprandial. RS de ECA 1++

Efectos adversos

Dos ensayos[243; 245] no encontraron diferencias significativas entre tratamientos, en relación al número de casos de nacidos vivos, pérdidas fetales y malformaciones congénitas. ECA 1+

Una RS[246] analizó la efectividad y seguridad de los análogos durante el embarazo y concluyó que, aunque solo se disponen de estudios sobre lispro y aspart en el embarazo, los estudios demuestran que la teratogénesis, la antigenicidad y el transporte placentario de autoanticuerpos de estos fármacos es semejante a los de la insulina humana. RS de ECA 1++

Resumen de la evidencia

RS de ECA 1++	En mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1, los resultados de los estudios en cuanto a control metabólico, hipoglucemia y efectos adversos sobre el feto de los análogos de acción rápida *vs.* insulina humana no son consistentes[242; 243; 244; 245; 246].

Recomendaciones en embarazadas

A	En mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 se recomienda usar insulina humana por su eficacia demostrada y por su mayor seguridad frente a la utilización de los análogos.

8.4.2. Análogos de acción lenta *vs*. insulina humana

8.4.2.1. Glargina *vs*. insulina humana retardada (NPH)

8.4.2.1.1. *Adultos*

La GPC NICE 2004[7] no incluye estudios que aporten evidencia al respecto.

Control metabólico

En una RS[247], 11 estudios (n=3.279) analizaron los efectos de la glargina sobre el control metabólico. Los resultados encontrados no fueron concluyentes, ya que solo 5 estudios demostraron resultados estadísticamente significativos a favor de la glargina frente a insulina humana (NPH) y las diferencias encontradas no fueron clínicamente relevantes (menores del 1%). RS de ECA 1++

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En otra RS[248] se compararon los preparados de insulina NPH *vs.* análogos de acción lenta, para el reemplazo de insulina basal en pacientes con DM1, administrados subcutáneamente una vez al día o más. Se identificaron 23 ensayos controlados aleatorios. Se analizaron un total de 3.872 pacientes en la intervención y 2.915 en el grupo control. La diferencia de medias ponderada (DMP) para el nivel de HbA_{1c} fue –0,08 (IC 95%: –0,12 a –0,04) a favor del brazo de los análogos de acción lenta. La DMP entre los grupos en los niveles de glucosa en plasma y sangre en ayunas fue –0,63 (IC 95%: –0,86 a –0,40) y –0,86 (IC 95%: –1,00 a –0,72) a favor de los análogos. El aumento de peso fue más importante en el grupo control. No se observaron diferencias en el número o severidad de los eventos adversos graves o las muertes.

RS de ECA 1++

Una RS con metaanálisis de calidad alta[249] evaluó las diferencias en HbA_{1c}, incidencia de hipoglucemias y ganancia de peso entre el tratamiento con insulina humana y análogos de insulina lenta en adultos con DM1. Para ello se seleccionaron un total de 20 ECA que comparaban insulina humana NPH (2.486 pacientes) con análogos de insulina lenta (detemir o glargina) (3.693 pacientes). En 7 de los 20 estudios se observó una mejora significativa en los niveles de HbA_{1c} en pacientes tratados con análogos (sin diferencias en los 13 restantes); en total se observó una reducción significativa de HbA_{1c} con los análogos de [–0,07% (IC 95%: –0,13 a –0,1); p=0,026]. En cuanto al peso, en 9 estudios se observó un aumento significativamente menor con detemir *vs.* NPH, con diferencias en el IMC [0,26 kg/m^2 (IC 95%: 0,06 a 0,47); p=0,012]. Sin embargo, no se observaron diferencias en el IMC cuando se comparó glargina con insulina NPH.

RS de ECA 1++

Una RS con metaanálisis[221], que comparó análogos de insulina *vs.* insulina humana e incluyó 49 ECA con análogos de insulina de acción lenta, informó de un descenso de HbA_{1c} pequeño, pero estadísticamente significativo [DMP –0,11% (IC 95%: –0,21 a –0,02)], con insulina glargina *vs.* insulina NPH.

RS de ECA 1++

Hipoglucemias

La revisión de Tran *et al.*[247] no demostró diferencias significativas en cuanto a hipoglucemias totales, severas o nocturnas.

RS de ECA 1++

En otra RS[248] no se hallaron diferencias significativas en el riesgo de presentar hipoglucemias para pacientes en tratamiento con análogos de acción lenta [OR 0,93 (IC 95%: 0,8 a 1,08)] *vs.* pacientes en tratamiento con insulina NPH. Sin embargo las diferencias fueron significativas para episodios hipoglucémicos graves y episodios nocturnos: [OR 0,73 (IC 95%: 0,61 a 0,87) *vs.* 0,70 (IC 95%: 0,63 a 0,79)] respectivamente. La DMP entre los grupos de insulina NPH y análogos de acción lenta para los eventos hipoglucémicos no fue significativa [DMP –0,77 (IC 95%: –0,89 a –0,65)].

RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En una RS con metaanálisis[249] 16 estudios compararon el uso de análogos (n=264) *vs.* NPH (n=225). En lo que respecta a la hipoglucemia y a la hipoglucemia nocturna, el riesgo fue significativamente menor con análogos de insulina lenta [OR 0,73 (IC 95% 0,60 a 0,89); p=0,002) y OR 0,69; (IC 95%: 0,55 a 0,86); p=0,001, respectivamente]. Comparando los análogos, detemir estuvo asociado con un número significativamente menor de episodios de hipoglucemia e hipoglucemia nocturna que NPH.

RS de ECA 1++

Una RS con metaanálisis[221] que comparó análogos de insulina *vs.* insulina humana incluyó 49 ECA con análogos de insulina de acción lenta. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos de insulina glargina e insulina NPH con el uso de las dosis equivalentes en ambos grupos.

RS de ECA 1++

Calidad de vida

El estudio de Kudva *et al.*[250] no encontró diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la escala *Fear of Hypoglycemia Questionnaire* en los usuarios de glargina; pero si encontraron diferencias estadísticamente significativas en una menor puntuación en la escala de preocupación en los usuarios de glargina.

ECA 1+

Otro estudio[251] halló una mejor puntuación en usuarios de glargina para todas las áreas del *Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento de la Diabetes* (DTSQ), que valoran satisfacción, utilidad, flexibilidad y deseo de continuar con el tratamiento. Por su parte, con el *Cuestionario de Bienestar* (WBQ) no encontraron diferencias significativas entre los tratamientos en relación a presencia de depresión, ansiedad, energía y bienestar.

ECA 1+

Seguridad

Cuatro estudios[252; 253; 254; 255] han sugerido una relación entre la utilización de la insulina glargina y el desarrollo de cáncer, lo que ha llevado al Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos a llevar a cabo una evaluación cuyas conclusiones todavía no están disponibles (http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409en.pdf).

E. cohortes 2+

Resumen de la evidencia

RS 1++ ECA 1+ E. cohortes 2+	En personas adultas con diabetes mellitus tipo 1, la glargina ofrece ventajas discretas frente a la insulina NPH con respecto al control metabólico y a la aparición de hipoglucemias. En cuanto a los efectos sobre la calidad los resultados no son concluyentes[221; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255].

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

B	Puede recomendarse el uso de glargina frente a NPH en adultos, aunque se debe tener en cuenta la falta de datos sobre su seguridad a largo plazo.
√	En cuanto a la seguridad de la glargina en el momento actual, se recomienda no adoptar medidas reguladoras ni encomendar un cambio de tratamiento de los pacientes que utilizan insulina glargina hasta que se publiquen los resultados de la evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA.

8.4.2.1.2. *Niños y adolescentes*

Control Metabólico

Un ECA encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de glargina en los niveles de HbA_{1c}[256]: en 14 niños de 6 a 12 años. En cambio, otro estudio[257], realizado con 42 jóvenes de entre 6 y 21 años, no encontró diferencias significativas en los niveles de HbA_{1c}.

ECA 1+

Una RS con metaanálisis[221], que comparó análogos de insulina *vs.* insulina humana en 49 ECA con análogos de insulina de acción lenta, no demostró diferencias significativas en el control metabólico ni en niños ni en adolescentes.

RS de ECA 1++

Hipoglucemias

Schober *et al.*[258] no encontraron diferencias significativas entre el grupo de intervención con glargina y el grupo tratado con insulina NPH ni en la hipoglucemia severa (23% vs. 29%), ni en la hipoglucemia nocturna severa (13% *vs.* 18%).

ECA 1+

La RS de Singh *et al.*[221] no encontró diferencias significativas entre glargina *vs.* insulina humana en hipoglucemias severas e hipoglucemias nocturnas en niños.

RS de ECA 1++

Cetoacidosis

Un estudio observacional prospectivo[259] analizó 10.682 pacientes menores de 20 años con DM1 con al menos 2 años de evolución de la enfermedad, con un seguimiento de 7 años. La tasa total de episodios de cetoacidosis que requirieron ingreso/100 pacientes-año fue de media (DE) 5,1 (0,2). Los pacientes que usaban bien insulina glargina o detemir (n=5.317) tuvieron una incidencia mayor de episodios de cetoacidosis que los que utilizaban insulina NPH. Esta diferencia siguió siendo significativa tras el ajuste por edad al diagnóstico de DM1, HbA_{1c}, dosis de insulina, sexo y antecedentes de emigración [OR 1,357; (IC 95%: 1,062 a 1,734)].

E. observacional 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Calidad de vida

Respecto a la calidad de vida, el estudio de Hassan *et al.*[257] no encontró diferencias significativas entre ambos tratamientos. **ECA 1+**

Efectos adversos

El estudio de Schober *et al.*[258] encontró menos efectos adversos severos (reacciones en el lugar de inyección, formación de anticuerpos y reacciones oculares) con glargina (p<0,02), mientras que Hassan *et al.*[257] no encontraron diferencias significativas entre tratamientos. **ECA 1+**

Resumen de la evidencia

ECA 1+	En niños mayores de 6 años no se han demostrado diferencias significativas entre el tratamiento con glargina *vs.* insulina humana NPH en cuanto a control metabólico, hipoglucemia y calidad de vida[221; 256; 257; 258]. Se ha encontrado una mayor tasa de episodios de cetoacidosis con insulina glargina que con insulina NPH[259].

Recomendaciones

B	No se recomienda el uso generalizado de glargina en niños con diabetes mellitus tipo 1 mayores de 6 años, puesto que no se ha demostrado un beneficio respecto al uso de NPH. Por ello se recomienda individualizar el tratamiento en función de las preferencias y circunstancias de cada paciente.
√	No se recomienda el tratamiento con glargina en niños con diabetes mellitus tipo 1 de 6 años o menos, dado que no existe evidencia que permita comparar glargina vs. NPH en este grupo de edad y existiendo, además, una alternativa terapéutica eficaz y segura.

8.4.2.1.3. *Embarazadas*

Resumen de la evidencia

RS de E. observacionales 2++	Una RS[246] analizó la seguridad de los análogos durante el embarazo. Los resultados indican una tasa semejante de malformaciones congénitas con insulina glargina que con insulina humana.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

B	Por el momento y a la espera de nuevas evidencias sobre la seguridad de glargina, se recomienda la utilización de NPH como insulina basal durante el embarazo. De forma individual, podría plantearse su utilización en los casos de empeoramiento significativo del control metabólico con NPH o ante la presencia de hipoglucemias.

8.4.2.2. Detemir *vs*. insulina humana

8.4.2.2.1. *Adultos*

Control metabólico

En la revisión de Tran *et al.*[247], en la que se analizaron los niveles de HbA_{1c} en 2.937 pacientes con DM1, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre detemir e insulina humana [DMP –0,05 (IC 95%: –0,12 a 0,03)]. **RS de ECA 1++**

En otra RS[248] se compararon los pacientes con insulina NPH *vs.* análogos de acción lenta para el reemplazo de insulina basal en pacientes con DM1, administrados subcutáneamente una vez al día o más. Se identificaron 23 ensayos controlados aleatorios. Se analizaron un total de 3.872 y 2.915 participantes en la intervención y el grupo control, respectivamente. La DMP para el nivel de HbA_{1c} fue –0,08 (IC 95%: –0,12 a –0,04) a favor del brazo de los análogos de acción lenta. La DMP entre los 2 grupos en los niveles de glucemia en ayunas fue –0,63 (IC 95%: –0,86 a –0,40) y –0,86 (IC 95%: –1 a –0,72) a favor de los análogos. El aumento de peso fue más importante en el grupo control. No se observaron diferencias en el número o en las características de los eventos adversos graves, o en el número de muertes. **RS de ECA 1++**

Hipoglucemias

En la revisión de Tran *et al.*[247] no se encontraron diferencias entre tratamientos en relación a la hipoglucemia total [RR 0,99; (IC 95%: 0,97 a 1,02)], pero sí en cuanto a la hipoglucemia nocturna [RR 0,89; (IC 95%: 0,82 a 0,97)] e hipoglucemia severa [RR 0,75; (IC 95%: 0,59 a 0,95)] a favor de los usuarios de detemir. Para la hipoglucemia severa se encontraron diferencias significativas en los estudios en los que usaban bolo de análogo de insulina (aspart) [RR 0,70; (IC 95%: 0,52 a 0,95)], pero no para los que usaban bolo de insulina humana [RR 0,83; (IC 95%: 0,56 a 1,22)]. **RS de ECA 1++**

En la RS de Vardi *et al.*[248] el número de pacientes que experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia grave o nocturno fue inferior en los grupos de usuarios de detemir y glargina, pero el número de episodios totales no difirió. La insulina detemir tenía una mayor influencia sobre este parámetro, con heterogeneidad inferior. El número de episodios fue inferior tanto con detemir como con glargina para los episodios totales y nocturnos, pero no para los episodios graves. **RS de ECA 1++**

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

RS 1++	En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, detemir proporciona un mejor control metabólico y menor tasa de hipoglucemias que la insulina humana retardada NPH[247; 248].

Recomendaciones

A	Puede recomendarse el uso de detemir frente a NPH en adultos con diabetes mellitus tipo 1, aunque se debe tener en cuenta la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo de esta insulina.

8.4.2.2.2. *Niños y adolescentes*

Solo se ha localizado un ECA[260], de diseño paralelo no ciego, de 26 semanas de duración, que comparó detemir *vs.* insulina humana, ambos combinados con insulina aspart, en 140 niños prepuberales (6 a 11 años) y 207 puberales (12 a 17 años). **ECA 1+**

Control metabólico

No se encontraron diferencias significativas en HbA_{1c} entre los grupos de tratamiento [DMP –0,1% (IC 95%: –0,1 a 0,3)][260]. **ECA 1+**

Hipoglucemias

No se hallaron diferencias significativas en hipoglucemia global [RR 0,89 (IC 95%: 0,69 a 1,14)], ni en hipoglucemia diurna [RR 0,92 (IC 95%: 0,71 a 1,18)]. En relación al riesgo de presentar hipoglucemia nocturna, las diferencias son estadísticamente significativas a favor de detemir [RR 0,74 (IC 95%: 0,55 a 0,99); p=0,041][260]. **ECA 1+**

Resumen de la evidencia

ECA 1+	La limitada evidencia disponible no muestra beneficios de detemir, frente a insulina NPH, en niños con diabetes mellitus tipo 1, en cuanto a control glucémico e hipoglucemia diurna, aunque detemir podría ser una alterativa en caso de hipoglucemias nocturnas[260].

Recomendaciones

A	No se puede recomendar el uso generalizado de detemir en niños con diabetes mellitus tipo 1, aunque esta terapia debe ser considerada en niños con hipoglucemias nocturnas o riesgo de las mismas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.4.2.3. Glargina *vs*. detemir

Pieber *et al.*[261] en un ECA de diseño paralelo no ciego, con 320 pacientes, compararon detemir *vs.* glargina en personas que recibían aspart antes de las comidas. El descenso de la HbA_{1c} fue semejante en ambos grupos: 8,8 a 8,2% (64 a 58 mmol/mol) en el grupo con detemir y de 8,7 a 8,2% (63 a 58 mmol/mol) en el grupo con glargina. **ECA 1+**

El riesgo de hipoglucemia global fue similar con ambos tratamientos; en cambio, el riesgo de hipoglucemia severa y nocturna fue menor en usuarios de detemir.

Un ECA[262] comparó la eficacia de ambos fármacos en 443 pacientes con DM1 adultos y al menos después de un año desde el momento del diagnóstico. Tras 52 semanas de seguimiento no se demostró diferencia significativa en la media estimada de HbA_{1c} entre los grupos con detemir y glargina (7,57% y 7,56%, respectivamente [Diferencia media 0,01% (IC 95%: –0,13 a 0,16)] ni en la proporción que alcanzaron niveles de HbA_{1c} menores de 7% sin hipoglucemias severas (31,9% y 28,9%, respectivamente). **ECA 1+**

En cuanto a la farmacocinética de estos fármacos, un ECA[263] estudió 24 sujetos con DM1: edad media (DE) 38 años (10), IMC 22,4 kg/m^2 (1,6), y HbA_{1C} 7,2 % (0,7) para comparar la farmacocinética y la farmacodinámica de los análogos de la insulina glargina y detemir. Tras un tratamiento de 2 semanas con insulina glargina o detemir una vez al día (aleatorizado, doble ciego, cruzado), en los pacientes en tratamiento con glargina, la glucosa plasmática se mantuvo como media (DE) 103 mg/dl (3,6) hasta 24 horas, y todos los participantes completaron el estudio. La glucemia aumentó progresivamente después de 16 horas en tratamiento con insulina detemir, y solo 8 participantes (33%) completaron el estudio con glucemia inferior a 180 mg/dl. Detemir tiene efectos similares a los de la insulina glargina durante las primeras 12 horas después de la administración, pero los efectos son más bajos durante las 12 a 24 horas tras la administración. **ECA 1+**

Resumen de la evidencia

ECA 1+	Los análogos glargina y determir no han demostrado diferencias significativas entre ellos en cuanto al control metabólico ni al riesgo de hipoglucemia global, aunque el determir parece presentar menor riesgo de hipoglucemia severa y nocturna que la glargina. La diferencia clínica más relevante entre glargina y detemir, es la necesidad de 2 dosis que presentan algunos pacientes en el caso de detemir, aspecto que afecta a la calidad de vida[261, 262, 263].

Recomendaciones

A	Tanto insulina detemir como glargina tienen efectos semejantes en adultos con diabetes mellitus tipo 1 en cuanto a control metabólico e hipoglucemia, siendo la insulina glargina la que puede aportar una mayor calidad de vida a los pacientes ya que la insulina detemir debe administrarse en algunos casos dos veces al día.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.5. Indicaciones de la bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI)

Las personas con DM1 para poder mejorar su control metabólico deben inyectarse distintos tipos de insulina varias veces al día (terapia de múltiples dosis de insulina o MDI) y determinar sus niveles de glucemia por lo menos 4 veces al día. La finalidad de la terapia con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) es proporcionar un aporte exacto, continuo y controlado de insulina, y en pulsos que pueden ser regulados por el usuario para cumplir sus objetivos de control de la glucemia. A diferencia de la terapia con MDI, las ISCI ofrecen al paciente la posibilidad de mantener un óptimo control metabólico sin necesidad de inyección de insulina varias veces al día pero, a cambio, exigen mucha responsabilidad, disciplina, entrenamiento, educación y dedicación.

Es de interés valorar los aspectos que inciden en la efectividad y la seguridad de la terapia con bomba con el fin de establecer criterios para su indicación.

8.5.1. Adultos

La guía NICE 2004[7] recomienda ISCI como una opción para las personas con DM1, siempre que el tratamiento con MDI (incluido, en su caso, el uso de insulina glargina) haya fracasado y siempre que las personas que reciban el tratamiento sean responsables y con la competencia necesaria. **GPC 1++**

En la actualización de la guía NICE sobre las bombas de insulina[9], basada en la revisión sistemática de Cumminns *et al.*[264] se consideró que, en comparación con la terapia optimizada de MDI, la terapia con ISCI consigue una leve mejoría en HbA_{1c}, aunque su principal valor puede estar en reducir otros problemas como la hipoglucemia y el «fenómeno del alba», y en mejorar la calidad de vida al permitir una mayor flexibilidad en el tratamiento. **GPC 1++**

Control metabólico

El metaanálisis de Jeitler *et al.*[235] incluyó 12 ECA que analizaron el nivel de HbA_{1c} al final del tratamiento, comparando la eficacia y seguridad de las ISCI *vs.* MDI diarias. **RS de ECA 1++**

El análisis conjunto de 6 ECA demostró un mejor control metabólico con ISCI medido como HbA_{1c} [DMP –0,43% (IC 95%: –0,65 a –0,20)]; pero, en los estudios que medían HbA_{1c} total, la diferencia no fue estadísticamente significativa [DMP –0,60% (IC 95% –1,34 a –0,14)].

El metaanálisis que combinó los datos de los estudios con duración menor de 6 meses encontró una DMP en la HbA_{1c} de –0,4 % (IC 95%: –0,82 a –0,01). En los estudios de duración de 6 meses o más, esa diferencia fue –0,7% (IC 95%: –1,24 a –0,19).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En los estudios con diseño paralelo, la DMP de la HbA_{1c} fue de –0,9 [(IC 95%: –1,64 a –0,10); I^2=85%] a favor de las ISCI, con una reducción del 1,2%. En los estudios de diseño cruzado, esa diferencia fue de –0,4% unidades [DMP –0,4 (IC 95%: –0,68 a –0,07) I^2=52%].

Por su parte, el metaanálisis de Cummins *et al.*[264] no encontró diferencias significativas en el control de la HbA_{1c} en usuarios de ISCI *vs.* MDI, siendo las DMP –0,64 % (–1,28 a 0,01) a los 4 meses; –0,26 % (–0,57 a 0,05) a los 6 meses; y –0,61 % (–1,29 a 0,07) a los 12 meses.

RS de ECA 1++

Una revisión más reciente[265] presentó un metaanálisis de los estudios en adultos e identificó un nivel de HbA_{1c} ligeramente menor en usuarios de ISCI que con MDI [DMP –0,18% (IC 95%: –0,27 a –0,10)].

RS de ECA 1++

En otra RS[266], en los estudios que incluyeron participantes mayores de 18 años[267; 268; 269; 270; 271; 272; 273; 274; 275; 276; 277; 278; 279; 280] la diferencia de medias de la HbA_{1c} fue –0,3% (IC 95%: –0,5 a –0,1) a favor de la ISCI, comparada con las MDI.

RS de ECA 1++

Un estudio con diseño antes-después realizado en nuestro entorno sanitario[281], que incluyó 20 pacientes con DM1 y analizó el efecto tras la terapia con ISCI *vs.* la situación anterior, en la que recibieron terapia intensiva, halló un mejor control metabólico (reducción en la incidencia de hipoglucemias sintomáticas, mejorías en los niveles de HbA_{1c} [media (DE) 7,99 (1,76) *vs.* 7,19 (0,51); p=0,001], y mejoría del perfil lipídico sin cambios en el peso y con menores requerimientos de insulina. La satisfacción de los pacientes fue superior con ISCI.

E. Cuasi-experimental 1-

Un estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado[282] analizó la efectividad de los ISCI con sensores (n=244) *vs.* MDI (n=241) y encontró, al año de seguimiento, una disminución significativa desde un nivel basal de HbA_{1c} de 8,3% en ambos grupos a 7,5% en el grupo en tratamiento con bombas y a 8,1% en el grupo con MDI.

ECA 1+

Requerimientos totales de insulina

El metaanálisis de Cummins *et al.*[264], con datos de 4 estudios, encontró una reducción significativa de la dosis media de insulina en usuarios de ISCI, frente a MDI [DMP: –11,90 UI (–18,16 a –5,63)]; diferencia estadísticamente significativa.

RS de ECA 1++

En el metaanálisis de Jeitler *et al.*[235], de los 14 estudios que analizaban los efectos de ISCI sobre los requerimientos de insulina, 7 encontraron que éstos fueron significativamente menores en los pacientes tratados con ISCI que con MDI diarias.

RS de ECA 1++

Un ECA[283] halló que el requerimiento total de insulina al final del estudio fue menor en el grupo con ISCI que en el grupo con MDI [media (DE) 36,2 (11,5) UI/día *vs.* 42,6 (15,5) UI /día].

ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Hipoglucemias

En el metaanálisis de Jeitler *et al.*[235] el número de episodios de hipoglucemia globales fue similar: rango de 0,9 a 3,1 episodios/paciente/semana en el grupo tratado con ISCI, y de 1,1 a 3,3 en el grupo tratado con MDI; la mediana semanal de episodios fue de 1,9 y 1,7, respectivamente. **RS de ECA 1++**

Cummins *et al.*[264] encontraron 8 ECA publicados entre 2002 y 2007 que analizaron el número de episodios de hipoglucemia. El ECA de Doyle *et. al*[284] encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo tratado con ISCI *vs.* el grupo tratado con MDI. **RS de ECA 1++**

Una revisión sistemática[265] con metaanálisis no encontró diferencias significativas en hipoglucemia severa [OR 0,48; (IC 95%: 0,23 a 1)], hipoglucemia nocturna [OR 0,82 (IC 95%: 0,33 a 2,03)] ni hipoglucemia leve [OR –0,08 (IC 95%: –0,21 a 0,06)]. **RS de ECA 1++**

En otra RS[266] se incluyeron 23 estudios que asignaron al azar 976 participantes con DM1 de todas las edades a tratamiento con ISCI o con MDI. No se observaron diferencias obvias entre las intervenciones respecto a la hipoglucemia no grave, pero la hipoglucemia grave pareció reducirse en los pacientes asignados a tratamiento con ISCI. **RS de ECA 1++**

Otros efectos adversos

La evidencia disponible sobre los efectos adversos del ISCI es, en general, escasa y de poca calidad.

En la revisión de Jeitler *et al.*[235], solo 4 de los 22 estudios incluidos informaron de efectos adversos serios distintos de la hipoglucemia y no relacionados con la diabetes o el tratamiento. Las tasas de incidencia fueron generalmente bajas: en 2 estudios[279; 285] no se observaron reacciones adversas graves y en otro estudio[286] sólo se informó de un efecto adverso grave (cetoacidosis) en el grupo de intervención con ISCI. Otro equipo[287] reportó 15 eventos adversos graves (cetoacidosis) en el grupo tratado con MDI, en comparación con 20 eventos en el grupo de ISCI. **RS de ECA 1++**

De 10 estudios que aportaron información sobre episodios de cetoacidosis, solo uno[274] encontró una diferencia significativa entre tratamientos, con mayor incidencia de cetoacidosis en el grupo que utilizó MDI. La calidad metodológica de este estudio fue baja, por lo que los resultados deben de considerarse con prudencia.

Cuatro estudios[278; 285; 287; 275] analizaron los problemas en el lugar de la inyección, que fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ISCI.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Calidad de vida

La revisión sistemática de Barnard *et al.*[288] analizó el efecto del uso de las ISCI en la calidad de vida de pacientes con DM1. De los 2 ECA que incluían pacientes adultos, un estudio encontró beneficios moderados en la calidad de vida[268], aunque hubo una alta tasa de abandonos y en el otro estudio no se encontraron diferencias significativas[280]. **RS de ECA 1++**

Cummins *et al*. encontraron 2 estudios publicados entre 2002 y 2007[284; 289]; ninguno de ellos mostraron diferencias significativas en la calidad de vida entre tratamientos. **RS de ECA 1++**

En la RS de Misso *et al.*[266], las medidas de calidad de vida indicaron mejores resultados con ISCI que con MDI. **RS de ECA 1++**

Costes

Según un estudio realizado en el contexto español[290], los costes medios del tratamiento con ISCI fueron 25.523 € por paciente tratado, considerando datos de 2005. Un análisis coste-utilidad indica que aunque la ISCI es una tecnología más cara que las MDI, es un poco más efectiva que las MDI (asume una ganancia base de control de la HbA_{1c} de –0,51% a favor de las ISCI) con una razón coste/utilidad incremental de 29.947 € /AVAC. **Evaluación económica (análisis coste-utilidad)**

Resumen de la evidencia

Adultos

RS de ECA 1++ **ECA 1+**	En el caso de adultos con diabetes mellitus tipo 1, cuatro revisiones sistemáticas[235; 265; 266; 291], un ECA[282] y un estudio cuasi-experimental[281] encontraron una mejora significativa del control metabólico con el tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) *vs.* múltiples inyecciones diarias de insulina. Sin embargo, una revisión sistemática[264] no ha demostrado diferencias significativas entre ambos tratamientos.
RS de ECA 1++ **ECA 1+**	El tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) disminuye los requerimientos totales de insulina frente al tratamiento con múltiples inyecciones diarias de insulina en adultos con diabetes mellitus tipo 1[235; 264; 283].
RS de ECA 1++	La tasa de hipoglucemias es semejante mediante el tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) o con múltiples inyecciones diarias de insulina en adultos con diabetes mellitus tipo 1[235; 264; 265; 266; 267; 284].
RS de ECA 1++	La evidencia que compara la calidad de vida del tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) *vs.* múltiples inyecciones diarias de insulina no aporta resultados concluyentes en adultos con diabetes mellitus tipo 1[266; 284; 289].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.5.2. Niños y adolescentes

Control metabólico

Un ECA[292] (n=30), en el que se comparó la eficacia de ISCI *vs.* la terapia con MDI en niños y jóvenes con diagnóstico reciente de DM1 recién diagnosticados, encontró menores niveles de HbA_{1c} con ISCI tras 2 años de seguimiento. **ECA 1+**

Otro ECA[293] comparó la efectividad ISCI *vs.* MDI una vez al día, en 14 jóvenes con diagnóstico reciente de DM1, durante los 28 a 62 primeros días de tratamiento. Durante el período de intervención, el tratamiento con ISCI se asoció con menores niveles de HbA_{1c} [media (DE) 10,9 (0,6%) *vs.* 14,6 (0,7%); p<0,005], menores niveles de glucemia en ayunas y de glucosuria; pero, al finalizar el período de intervención sólo persistió la diferencia estadísticamente significativa en HbA_{1c}. **ECA 1+**

En un ECA con jóvenes de 13 a 19 años[294] no se encontraron diferencias en los niveles de HbA_{1c} 1 año después del inicio del tratamiento con ISCI, en comparación con la terapia de inyección de insulina 1 o 2 veces al día (n=14). **ECA 1+**

El metaanálisis de Fatourechi *et al.*[265] no encontró, en niños, una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de HbA_{1c} [DMP –0,20% (IC 95%: –0,43 a 0,03)] entre aquellos que utilizaron ISCI o MDI. **RS de ECA 1++**

En el ECA de Doyle *et al.*[284], tampoco encontró diferencias significativas en los niveles de HbA_{1c} [8,1% vs. 7,2%; (p<0,05)] entre el grupo tratado con ISCI *vs.* el grupo tratado con MDI . **ECA 1+**

El estudio de Opipari-Arrigan *et al.*[295], en niños de edad media de 4,5 años, no encontró diferencias significativas entre el grupo tratado con ISCI, *vs.* el grupo tratado con MDI. **ECA 1+**

Un ECA en niños pequeños con edad media de 4 años[296] encontró que la HbA_{1c} no era distinta en los niños tratados con ISCI *vs.* los niños que recibían terapia con MDI (7,9 *vs.* 7,7 %). **ECA 1+**

En una RS[266], en los estudios que incluyeron participantes de menos de 18 años de edad[284; 297; 298; 299; 300; 301; 302], la diferencia de medias de la HbA_{1c} fue –0,2% (IC 95%: –0,4 a –0,03) a favor de la ICSI, comparada con las MDI. **RS de ECA 1++**

Requerimientos de insulina

Tres estudios[284; 303; 296] encontraron que los requerimientos de insulina eran menores en los pacientes tratados con ISCI; el resultado fue estadísticamente significativo en 2 de ellos, que incluían pacientes adolescentes. **ECA 1+**

Hipoglucemias

La revisión de Fatourechi *et al.*[265] realizó un metaanálisis de ECA de diseño paralelo en niños y encontró una tasa significativamente mayor en usuarios de ISCI [DMP 0,68 (IC 95%: 0,16 a 1,20); p=0,03)]. **RS de ECA 1++**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Un metaanálisis de ECA de diseño cruzado, en adolescentes y adultos[267], no demostró diferencias significativas en cuanto a los episodios de hipoglucemia leve por semana en usuarios de ISCI y MDI.

RS de ECA 1++

Calidad de vida

Tres ECA realizados en niños no encontraron diferencias significativas entre los tratamientos[296; 304; 305], mientras que 2 ECA[271; 301] sí encontraron diferencias significativas a favor de las ISCI.

ECA 1+

Resumen de la evidencia

Niños y adolescentes

RS de ECA 1++ ECA 1+	Los resultados de los estudios realizados en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 no aportan información concluyente sobre los efectos del tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina en relación con el control metabólico, hipoglucemias y calidad de vida comparado con el tratamiento mediante múltiples inyecciones diarias de insulina[265; 266; 284; 292; 293; 294; 295; 296; 297; 298; 299; 300; 301; 302].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.5.3. Embarazadas

RS de ECA 1++

Tres revisiones sistemáticas analizaron el uso de ISCI *vs.* la terapia intensiva convencional en embarazadas: la revisión de Farrar *et al.*[306], el estudio de Nosari *et al.*[307], que incluyó 31 mujeres con DM1 (32 embarazos); y el de Carta *et al.*[308], que incluyó 15 mujeres con DM1 y 14 con DM2.

La RS de Farrar *et al.*[306], que incluyó las otras dos revisiones sistemáticas, indicó que no se han demostrado diferencias significativas en la mortalidad perinatal [RR 2 (IC 95%: 0,20 a 19,91)], en las anomalías fetales [RR 1,07 (IC 95%: 0,07 a 15,54)], en la hipoglucemia materna [RR 3 (IC 95%: 0,35 a 25,87)] o en la hiperglucemia materna [RR 7 (IC 95%: 0,39 a 125,44)].

Resumen de la evidencia

RS de ECA 1++	En mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1, la evidencia disponible no demuestra diferencias entre el tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina o ISCI) *vs.* múltiples inyecciones diarias de insulina en cuanto en la mortalidad perinatal [RR 2 (IC 95%: 0,20 a 19,91)], en las anomalías fetales [RR 1,07 (IC 95%: 0,07 a 15,54)], en la hipoglucemia materna [RR 3 (IC 95%: 0,35 a 25,87)], en la hiperglucemia materna [RR 7 (IC 95%: 0,39 a 125,44)], ni tasa de macrosomía [RR 3,20 (IC 95%: 0,14 a 72,62)][306; 307; 308].

Recomendaciones

√	El tratamiento con bomba de infusión subcutánea continua de insulina no es una opción universal para todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ya que los candidatos a este tratamiento deberán tener un alto nivel de educación en diabetes y contar con el apoyo de un equipo sanitario experto en este tipo de terapia. Por ello, para obtener una mayor rentabilidad del tratamiento se deberá realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos, teniendo en cuenta el control metabólico, el riesgo de complicaciones agudas y el mayor coste económico.
A	Se recomienda el uso de bombas de insulina en pacientes con mal control glucémico o con hipoglucemias incapacitantes que hayan agotado otros tratamientos convencionales (terapia de múltiples dosis de insulina) y que sean capaces de lograr buena adherencia al tratamiento.
√	El nivel de HbA_{1c} no es el único criterio a considerar a la hora de recomendar el tratamiento con ISCI en el embarazo. Se debe considerar esta opción de tratamiento cuando no se logre un objetivo de HbA_{1c} inferior a 7% una vez optimizados previamente los demás aspectos, integrando los datos de control metabólico, la presencia de hipoglucemias de difícil manejo, la calidad de vida de los pacientes y la disponibilidad del recurso en el medio de trabajo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.6. Métodos de administración de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La vía usual de administración de insulinas es la vía subcutánea (SC), excepto en el caso de las descompensaciones diabéticas, en las que se recurre en general a la vía intravenosa (IV) siempre con insulina rápida y con menos frecuencia, se ha utilizado la insulina rápida por vía intramuscular (IM). La administración puede realizarse mediante jeringas desechables o plumas precargadas.

Es de interés conocer si la utilización de estos métodos de administración puede dar lugar a diferentes resultados en salud, así como examinar las preferencias de los pacientes respecto a estas alternativas.

8.6.1. Jeringa desechable *vs*. pluma precargada

8.6.1.1. Adultos

La GPC NICE 2004[7] aporta la siguiente evidencia:

Control metabólico

Cinco ECA realizados con pacientes adultos con DM1[309; 310; 311; 312; 313] no encontraron diferencias significativas entre los pacientes que emplearon jeringas desechables o plumas precargadas, en relación a la HbA_{1c}, a los perfiles de glucemia (excepto en niveles de glucemia previos a la cena, que fueron significativamente menores en el grupo con pluma en el estudio de Murray *et al.*), o en relación a los episodios de hipoglucemia.

ECA 1+

Aceptabilidad y preferencias de los pacientes

La GPC NICE 2004[7] incluyó 6 ECA[310; 311; 312; 313; 314] de diseño cruzado que analizaron las preferencias de los pacientes respecto a las técnicas de inyección y encontraron mayor preferencia por las plumas precargadas *vs.* las jeringas desechables (rango del porcentaje de pacientes que preferían las plumas precargadas: 96-74%).

ECA 1+

Dos ECA[315; 316] y una RS[317] confirmaron la preferencia de los pacientes por las plumas precargadas *vs.* las jeringas, con valores de 82%, 70% y 75% de los pacientes, respectivamente.

ECA 1+

RS de ECA 1++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Otra RS[318], que incluyó 5 estudios, analizó la adhesión de los pacientes a las plumas precargadas de insulina *vs.* las jeringas de insulina; los episodios de hipoglucemia; las visitas a urgencias por episodios de hipoglucemia, y los costes asociados con la diabetes y el cuidado de la salud. Los resultados indicaron que había mayor adhesión al tratamiento con las plumas precargadas de insulina que con las jeringas. Además, con el uso de dispositivos de pluma, el consumo de recursos sanitarios y los costes disminuyeron.

RS de ECA 1++

Un estudio realizado con 79 pacientes con dificultades para inyectarse insulina[315] encontró un mayor porcentaje de pacientes que podían autoadministrarse la insulina sin ayuda de cuidadores o personal de enfermería con las plumas precargadas que con jeringas (53% *vs.* 20%).

ECA 1+

Costes

Una evaluación económica realizada en el contexto español[319] realizó un análisis de minimización de costes al asumir que los 3 sistemas comparados (jeringa, pluma precargada y jeringa precargada) eran igualmente eficaces para controlar el nivel de glucemia. El coste medio estimado para la inyección de insulina fue de 0,383€ con jeringa; 0,341€ con pluma precargada; y 0,329€ con jeringa precargada, resultando las plumas y jeringas precargadas más eficientes que las jeringas.

Evaluación económica

Un estudio realizado en personas con dificultades para inyectarse solas[315] encontró que la utilización de plumas precargadas suponía un ahorro, debido a que con ellas se desperdiciaba menos insulina que con la jeringa convencional y suponía un menor coste relacionado con el tiempo dedicado por el personal de enfermería.

Evaluación económica

8.6.1.2. Niños y adolescentes

La GPC NICE 2004[7] aporta la siguiente evidencia:

Control metabólico

La GPC NICE 2004[7] incluyó un ECA[320] que comparó las plumas precargadas *vs.* las jeringas convencionales en 113 niños y adolescentes con DM1, de entre 8 y 18 años. Este estudio no demostró diferencias entre ambos sistemas en HbA_{1c} [media (DE) 10,58 (2,4%) *vs.* 10,27 (2,6%)], en episodios hipoglucémicos ni en niveles de glucemia inaceptablemente altos.

ECA 1+

Otro estudio realizado con 20 niños y adolescentes con DM1, y edades de entre 8 y 19,6 años[321], comparó unas plumas precargadas específicas (Novopen II®) *vs.* jeringas estándar, y no encontró diferencias entre tratamientos en cuanto al riesgo de episodios de hipoglucemia nocturna.

ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Aceptabilidad y preferencias de los pacientes

La GPC NICE 2004[7] incluyó un ECA[320] en el que se compararon las preferencias de niños con DM1 entre la jeringa convencional y la pluma precargada, y se encontró que el 99,5% de participantes en el estudio preferían las plumas precargadas frente a la jeringa convencional. ECA 1+

En otro estudio[321] todos los niños participantes (n=20) manifestaron preferir la pluma precargada frente a la jeringa convencional. ECA 1+

8.6.2. Comparación entre plumas precargadas

En el estudio de Valk *et al.*[322], de diseño cruzado no ciego, se compararon durante 6 meses 2 plumas precargadas (Innovo® y NovoPen 3®) y no se encontraron diferencias significativas entre ambas opciones en cuanto a niveles de HbA_{1c}, niveles de glucemia, episodios de hipoglucemia o efectos adversos. ECA 1+

Resumen de la evidencia

ECA 1+	La evidencia disponible no demuestra diferencias en efectividad o seguridad entre las plumas precargadas y las jeringas en niños y adultos con diabetes mellitus tipo 1[309; 310; 311; 312; 313; 320; 321]. Desde la perspectiva de las preferencias de los pacientes, la evidencia indica una mayor predilección de los pacientes por las plumas frente a las jeringas[187; 311; 312; 313; 314; 320; 321].

Recomendaciones

A	Se recomienda el uso de las plumas precargadas porque pueden favorecer la adherencia al tratamiento, pero será el paciente el que en última instancia decida el sistema de administración.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.7. Técnicas de administración de insulina

Existe consenso en relación a que la mejor vía de administración de la insulina es la inyección subcutánea (SC). Sin embargo, numerosos factores pueden afectar a la absorción subcutánea de la insulina: tipo de insulina, sexo del paciente, índice de masa corporal, morfología y distribución de la grasa abdominal, zona de inyección, grosor del tejido subcutáneo de la zona elegida y la técnica de inyección. Otros factores a tener en cuenta son la presencia o no de lipodistrofias, el volumen de insulina inyectada, la temperatura de la zona, la toma de medicación vasoconstrictora o vasodilatadora y la existencia de contracción del músculo subyacente a la zona de inyección[323].

8.7.1. Lugar de administración: zona de inyección

La revisión sistemática realizada para la GPC NICE 2004[7] incluyó varios ECA[324; 325; 326; 327] que analizaron la relación entre la zona de inyección de insulina y sus efectos. Todos estos estudios fueron realizados en personas adultas; no se encontró ningún estudio realizado en niños, adolescentes o mujeres embarazadas.

RS de ECA 1++

Un grupo de trabajo compuesto por 127 expertos de todo el mundo[328; 329] elaboró una RS, que incluyó 157 estudios experimentales y observacionales, con recomendaciones sobre la inyección en pacientes diabéticos.

RS de ECA 1++/2++

Resultados sobre la absorción de insulina

Un pequeño estudio observacional (n=7)[325] encontró un significativamente mayor porcentaje de absorción y de velocidad de absorción de la insulina en las inyecciones realizadas en el abdomen, intermedias en el brazo, y menores en el muslo frente a brazo o muslo, por este orden.

E. observacional 2+

Resultados sobre el control glucémico

Tres estudios analizaron los niveles de glucemia y encontraron que los niveles fueron menores cuando la inyección se realizaba en abdomen[325; 326; 327].

ECA 1+

Un ECA con 35 adultos a los que se realizó un seguimiento de 3 meses[324] observó variaciones de glucemia y episodios de hipoglucemias nocturnas significativamente más frecuentes en las personas que se administraron insulina en el muslo *vs.* las que lo hicieron en el abdomen.

ECA 1+

Un grupo de 40 expertos[330] propuso, en base a la evidencia aportada por estudios observacionales, las siguientes recomendaciones para la administración de insulina, en función del tipo de insulina y del momento de administración:

E. observacionales 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Tabla 3. Lugar de administración subcutánea de la insulina en función del tipo de insulina y momento de administración[330]

Tipo de insulina	Cuándo	Dónde	Por qué
NPH, lenta o ultralenta	Cualquier momento	Muslo o nalga	Acción más larga y estable
Insulina de acción rápida	Cualquier momento	Abdomen	Acción más rápida
Combinación de insulina regular y NPH (o lenta o ultralenta)	Por la mañana	Abdomen	Mayor importancia de la acción de la insulina regular
Combinación de insulina regular y NPH (o lenta o ultralenta)	Por la tarde o noche	Muslo o nalga	Mayor importancia de la acción de la insulina de larga duración

Resumen de la evidencia

E. observacional 2+	La velocidad de absorción de la insulina varía en función de la zona de inyección siendo más rápida en el abdomen, intermedia en el brazo y más lenta en el muslo[325].
E. observacional 2+	El porcentaje de absorción de la insulina es mayor en el abdomen que en otras zonas de inyección[326; 327; 325; 326; 327].

Recomendaciones

B	En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 se recomienda la inyección de insulina rápida en el abdomen con el fin de favorecer una rápida absorción, especialmente en casos de descompensación hiperglucémica.

8.7.2. Rotación de puntos de inyección

Un ECA[326] de diseño cruzado, que comparó la administración de insulina mediante rotación de las zonas de inyección (brazo, abdomen y muslo) *vs.* inyección únicamente en el abdomen, en 12 pacientes con DM1, encontró mayores niveles medios de glucemia [media (DE) 66,6 (5,4) *vs.* 48,6 (3,6) mg/dl; p<0,001) y mayor variación media de los niveles de glucemia [media (DE) 313,2 (29,6) *vs.* 165,6 (18) mg/dl; p<0,001) en los pacientes que rotaron los zonas de inyección que en los que se inyectaban únicamente en el abdomen. **ECA 1+**

Un ECA[331] encontró que la rotación del lugar de inyección es un buen método para evitar la lipodistrofia y la hipertrofia, que puede limitar la absorción de insulina. **ECA 1+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

ECA 1+	La rotación de las zonas de inyección de insulina da lugar a mayores niveles de glucosa en plasma y mayor media de variación del nivel de glucosa en plasma que la inyección siempre en el abdomen[326].
ECA 1+	La rotación del lugar de inyección de insulina es un buen método para mantener la piel en buenas condiciones[326; 328; 329; 331].

Recomendaciones

A	Se recomienda la rotación en las zonas de inyección de insulina para evitar la lipodistrofia.
A	Se recomienda cambiar la zona de inyección de insulina si la zona actual presenta síntomas de lipodistrofia, inflamación, edema o infección.
√	Se debe enseñar a los pacientes un esquema de rotación de los lugares de inyección.
√	Se recomienda dividir la zona de inyección en cuadrantes y cambiar de cuadrante semanalmente siguiendo la dirección de las agujas del reloj.
√	Las inyecciones dentro de cada cuadrante han de espaciarse al menos 1 cm con el fin de evitar la repetición del trauma de los tejidos.
√	El profesional sanitario debe verificar en cada visita que se está siguiendo el esquema de rotación y debe ofrecer consejo cuando sea necesario.

8.7.3. Técnica de inyección (ángulo de inyección y pliegue cutáneo)

Un estudio descriptivo[332] valoró en 14 pacientes con DM1 el espesor medio del tejido adiposo subcutáneo y encontró gran variabilidad en función de las zonas del cuerpo y las personas: en el abdomen el espesor medio es 14 mm (rango: 9,74-18,26); en el muslo lateral el espesor medio es 6 mm (rango: 2-19); en el muslo superior el espesor medio es 8 mm (rango: 3-15 mm); y en el muslo medial el espesor medio es 14 mm (rango: 4-25 mm). **E. descriptivo 3**

Un estudio descriptivo[330] indicó un menor riesgo de inyectar en músculo, y por tanto de hipoglucemia, si se realizaba pliegue cutáneo con el dedo pulgar y el índice *vs.* pliegue realizado con todos los dedos. **E. descriptivo 3**

Un ECA[333], que incluyó 28 adultos que se inyectaron insulina con plumas precargadas y pliegue cutáneo, comparó la inyección con ángulos de inyección de 45º *vs.* 90º. No se hallaron diferencias significativas en los niveles de HbA_{1c}, de fructosamina, en las dosis administradas de insulina en ayunas ni en el número de episodios de hipoglucemia moderada y severa. **ECA 1+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

El estudio de Birkenbaek *et al.*[334] analizó en 21 niños (16 varones) y 32 adultos (23 varones) el riesgo de inyección intramuscular con agujas de 4 mm y de 6 mm en pacientes delgados. Se determinó que se logró que la inyección fuera en tejido subcutáneo con mas frecuencia utilizando agujas de 4 mm que con agujas de 6 mm, en el abdomen (p=0,032) y en el muslo (p=0,001), sin necesidad de utilizar pliegue cutáneo. Los autores aconsejan que, en los casos en que se utilicen agujas de 6 mm, se realice un pliegue cutáneo y se utilice un ángulo de 45º. **ECA 1+**

Otro estudio realizado en hombres delgados (IMC<25 kg/m^2)[335] determinó que la inyección en ángulo de 90º con aguja de 8 mm en el muslo alcanza a menudo el tejido muscular. La inyección perpendicular a la piel y sin pliegue, con aguja de 4 mm, favorece la administración subcutánea de insulina. **ECA 1+**

Un ensayo realizado en 72 niños con DM1[336] valoró la inyección en abdomen y muslo con aguja de 6 mm y con pliegue cutáneo y comparó el ángulo de 90º *vs.* un ángulo de 45º. Con la inyección perpendicular y pliegue se llegó a tejido muscular en el 32% de las personas y en un 22% se alcanzó la fascia muscular; con la inyección a 45º y pliegue, la administración de insulina fue siempre subcutánea. **ECA 1+**

Resumen de la evidencia

ECA 1+	En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 el control metabólico no presenta diferencias si la inyección de insulina se realiza con ángulo de 45º o de 90º[333].
ECA 1+	En personas delgadas es preferible inyectar con aguja de 4 mm, perpendicular a la piel y sin pliegue para favorecer la administración subcutánea de insulina[334; 335]. En los casos en que se utilicen agujas de 6 mm es mejor utilizar pliegue cutáneo y ángulo de 45º[334].
ECA 1+	En niños con diabetes mellitus tipo 1, si se utiliza aguja de 6 mm, la inyección a 45º y con pliegue cutáneo favorece la administración subcutánea de insulina[336].

Recomendaciones

√	Es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 a la hora de valorar la técnica de inyección más adecuada ya que este aspecto puede mejorar la adherencia al tratamiento.
C	El pliegue cutáneo debe efectuarse haciendo pinza con los dedos pulgar e índice.
B	En personas delgadas, cuando la inyección se realice sobre extremidades o abdomen con agujas de 4 mm, se aconseja no utilizar pliegue cutáneo inyectando de forma perpendicular con el fin de prevenir posibles inyecciones intramusculares. Si las agujas son de mayor longitud se aconseja inyectar con pliegue y ángulo de 45º.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

B	En personas delgadas las inyecciones con agujas de 6 mm han de realizarse bien con pliegue cutáneo y ángulo de 45º.
B	Los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 que emplean agujas de 8 mm o mayores han de elevar un pliegue cutáneo o aplicar un ángulo de inclinación de 45º grados para evitar las inyecciones intramusculares.
A	En niños y adolescentes que empleen agujas de 6 mm, la inyección se ha de aplicar con una inclinación de 45 º y pliegue cutáneo.
B	En niños y adolescentes que empleen agujas de 4 mm, la inyección se ha de aplicar con una inclinación de 90º, sin pliegue cutáneo. En el caso de personas algunos especialmente delgadas se puede requerir además el pliegue cutáneo.
√	Si los niños o adolescentes solo disponen de agujas de 8 mm (como es el caso de los que emplean jeringas), la inyección se ha de aplicar con pliegue cutáneo y con una inclinación de 45º.

8.7.4. Inyección a través de la ropa

Un ECA[337] comparó el efecto de la inyección a través de la ropa (con una sola capa de diferentes tejidos) *vs.* la inyección subcutánea directa. Este ensayo, con diseño cruzado y 20 semanas de duración, incluyó a 42 adultos de entre 23 y 63 años de edad y analizó un total de 13.720 inyecciones. Los resultados no demostraron diferencias en los niveles de HbA_{1c} ni en la frecuencia de problemas durante la administración de insulina entre ambas formas de inyección. No se observaron casos de eritema, induración o absceso en las zonas de inyección. Las ventajas señaladas por los pacientes de la inyección a través de la ropa fueron mayor comodidad y mayor ahorro de tiempo.

ECA 1+

Resumen de la evidencia

ECA 1+	La inyección de insulina a través de la ropa no se ha asociado a una mayor frecuencia de efectos adversos o a peores resultados en el control metabólico que la inyección subcutánea directa[337].

Recomendaciones

A	Aunque no se considera una práctica óptima, ya que no permite la elevación correcta del pliegue cutáneo ni permite visualizar el lugar de inyección, no se descarta la inyección de insulina a través de una capa de tejido en situaciones concretas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.7.5. Tamaño de las agujas

Un estudio realizado en pacientes adultos obesos (IMC≥30 kg/m^2)[338] comparó la inyección abdominal con agujas cortas (31 gauge × 6 mm) *vs.* largas (29 gauge × 12,7 mm) y no encontró diferencias en cuanto al control metabólico [HbA_{1c} media final (DE) 7,6% (1,20) para las agujas cortas *vs.* 7,9% (1,54) para las largas]. En cuanto a las preferencias de los pacientes, las agujas cortas se valoraron de forma significativamente mejor que las largas. No se demostraron diferencias en cuanto a los efectos adversos.

ECA 1+

Un ensayo publicado en 2010[339] comparó el uso de agujas de 4 mm *vs.* agujas de 5 mm y 8 mm, en 168 pacientes adultos con DM1 (37%) y DM2, y no encontró diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los cambios en los niveles de fructosamina (p=0,878) ni HbA_{1c} (p=0,927), ni en la aparición de efectos adversos. Los pacientes reseñaron menor dolor con las agujas de 4 mm (p<0,005) y preferencia por las agujas de 4 mm antes que por las de 5 mm u 8 mm.

ECA 1+

Otro estudio[340] investigó el control metabólico, la seguridad y las preferencias de los pacientes en función de la longitud de las agujas en 52 pacientes. Las personas de un primer grupo utilizaron durante 13 semanas agujas de 5 mm y luego cambiaron a agujas más largas (8 mm o 12 mm) durante el mismo periodo de tiempo. El segundo grupo siguió el orden inverso. El primer grupo presentó un ligero aumento en la HbA_{1c} tras cambiar de aguja corta a larga (nivel basal 7,67%; 13 semanas 7,65%; 26 semanas 7,87%, p<0,05). El segundo grupo no presentó cambios significativos. No se demostraron cambios en las cantidades administradas de insulina, frecuencia o severidad de hipoglucemias, o rebosamiento de insulina entre ambos grupos. Las agujas de 5 mm se asociaron significativamente con menos sangrado, erosión y dolor (p<0,05) y los pacientes refirieron preferencia por ellas (p<0,05).

ECA 1+

Con el objeto de valorar los efectos sobre el control glucémico al cambiar de una aguja de 12,7 mm a otra de 8 mm en pacientes obesos y no obesos se realizó un estudio prospectivo en 106 pacientes[341] y se observó que los pacientes obesos, al cambiar el tamaño de la aguja de 12,7 mm a 8 mm referían menos dolor. No se demostraron diferencias significativas entre pacientes obesos o no obesos en cuanto a control metabólico ni rebosamiento de insulina.

E. observacional 2+

Han transcurrido más de tres años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Un ensayo[334] realizado en 56 pacientes con DM1 y constitución delgada (21 niños y 36 adultos) comparó la utilización de agujas de 4 mm *vs.* las de 6 mm para la inyección de insulina en el abdomen y en el muslo con inyección perpendicular y sin pliegue cutáneo. Se verificó que un número significativamente mayor de pacientes que se inyectaron con agujas de 4 mm lo hicieron en el tejido subcutáneo en el abdomen (p<0,032) y en el muslo (p<0,001); no se hallaron diferencias en cuanto a la frecuencia de rebosamiento de insulina.

ECA 1+

En niños con peso normal se compararon agujas de 12,7 mm *vs.* agujas de 8 mm y se demostró que las agujas de 8 mm reducían el riesgo de inyección intramuscular en un 58%, sin diferencias significativas en el rebosamiento de insulina[342].

ECA 1+

Resumen de la evidencia

ECA 1+	Las agujas de 5 mm y 6 mm han demostrado efectividad, seguridad y tolerabilidad similares a las de 8 mm y 12,7 mm, incluso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 obesos[334; 338; 339; 340; 341; 342].
ECA 1+	No existe evidencia concordante que indique más fugas de insulina o peor control metabólico con agujas cortas (4 mm, 5 mm, 6 mm)[340]. Por otra parte, se ha demostrado que producen menos dolor y que son mejor aceptadas por los pacientes con diabetes mellitus tipo 1[339].

Recomendaciones

A	En adultos con diabetes mellitus tipo 1 las agujas de 4, 5 y 6 mm pueden ser utilizadas incluso por personas obesas y no requieren generalmente de pliegue cutáneo, en particular las agujas de 4 mm.
B	No hay ninguna razón médica para recomendar agujas mayores de 8 mm. La terapia inicial ha de comenzar con agujas lo más cortas posibles.
A	Los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 han de emplear agujas de 4, 5 o 6 mm. Las personas delgadas o que se inyecten en una extremidad han de elevar un pliegue cutáneo, especialmente cuando agujas de más de 4 mm.
B	No hay ninguna razón médica para recomendar agujas de más de 6 mm en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1.
A	Los niños con peso normal que utilicen agujas de 8 mm deben inyectarse con pliegue y ángulo de 45º.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.8. Indicaciones del tratamiento con metformina añadido a la insulina en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

La metformina, biguanida utilizada hace más de 40 años en el tratamiento de la diabetes, actúa principalmente en la reducción de la producción hepática de glucosa y en la disminución de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos. En los adolescentes con DM1, el control metabólico resulta difícil, debido a la resistencia a la insulina, a los hábitos alimentarios, a la realización de deporte, a una menor adherencia a la medición y a los reajustes de las dosis.

Control metabólico

En dos ECA con 27[343] y 26 pacientes con DM1[344] respectivamente, se administró una dosis de metformina de 2.000 mg/día coadyuvante a la insulina. Después de 3 meses de intervención, el descenso de la HbA_{1c} fue de 0,9% en términos absolutos en el estudio de Hamilton y de 0,6% en el estudio de Samblad, frente a placebo, a favor del grupo tratado con metformina.

ECA 1+

Una RS[345] que incluyó 9 estudios en los que se añadió metformina a la terapia con insulina y se comparó con placebo u otro tratamiento observó una reducción de los requerimientos de insulina (5,7-10,1 U/día en 6 de 7 estudios); de HbA_{1c} (0,6-0,9% en 4 de 6 estudios); peso (1,7-6,8 kg en 3 de 6 estudios y de colesterol total (0,3-0,41 mmol/l en 3 de 7 estudios). El tratamiento con metformina fue bien tolerado, aunque se evidenciaron más episodios de hipoglucemias en estos pacientes.

RS de ECA 1++

Una RS de calidad media que incluyó dos ECA (60 adolescentes con DM1)[346] indicó que el tratamiento con metformina reduce la HbA_{1c} en adolescentes con DM1 con mal control metabólico.

RS de ECA 1++

Efectos adversos

En el estudio de Hamilton *et al.*[343] no se demostraron diferencias significativas en cuanto a la aparición de hipoglucemias severas y de alteraciones gastrointestinales. La hipoglucemia leve fue más frecuente en el grupo de metformina que en el grupo placebo después de 3 meses de tratamiento [media de eventos por paciente y semana (DE) 1,75 (0,8) *vs.* 0,9 (0,4); p=0,03].

ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

RS de ECA 1++	Aunque hay algunos estudios en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 y control metabólico deficiente que agregan metformina al tratamiento con insulina, que indican una mejoría del control metabólico, se requieren pruebas más sólidas aportadas por estudios más amplios para recomendar esta opción[343; 344; 345; 346].

Recomendaciones

√	No se puede recomendar el uso generalizado de metformina asociada al tratamiento insulínico en pacientes adolescentes, si bien en algunos pacientes su utilización puede mejorar el control glucémico.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.9. Trasplante de islotes y de páncreas

El trasplante de tejido pancreático, tanto de todo el órgano como de islotes pancreáticos aislados, se ha convertido en una opción terapéutica a considerar en el tratamiento de los pacientes con DM1**.**

8.9.1. Trasplante de páncreas

Mortalidad y supervivencia del injerto

Si bien los datos de mortalidad varían en función de la técnica quirúrgica utilizada y las características de los pacientes, según datos publicados en 2006[347], la tasa de supervivencia tras un trasplante de páncreas se encuentra entre 95% y 97% al año, entre 91% y 92% a los 3 años, y entre 84% y 88% a los 5 años. La mayor parte de las muertes son debidas a enfermedad cardiovascular y habitualmente ocurren transcurridos 3 años después del alta hospitalaria.

E. descriptivos 3

Las tasas de supervivencia del injerto (definida como la independencia total de la terapia insulínica con niveles normales de glucemia en ayunas y valores normales o ligeramente altos de HbA_{1c}) para trasplante simultáneo de riñón y páncreas son de 86% al año y 54% a los 10 años. Para el trasplante aislado de páncreas, las tasas son de 80% al año y 27% a los 10 años.

Un estudio de cohortes retrospectivas[348] que incluyó 11.572 participantes no demostró diferencias en las tasas de mortalidad entre ambos grupos[349; 350].

E. cohortes 2+

Control metabólico

Según los datos aportados por varios estudios observacionales[351; 352; 353; 354; 355; 356; 357; 358] un trasplante de páncreas realizado con éxito restaura la función pancreática y da lugar a la independencia del tratamiento con insulina exógena, concentraciones normales de glucemia y niveles normales o casi normales de HbA_{1c}. Los pacientes con injertos normofuncionantes tienen respuestas normales a las sobrecargas con glucosa oral y al estímulo con glucagón intravenoso.

E. cohortes 2+

La respuesta hormonal a la hipoglucemia mejora tras el trasplante de páncreas[353; 359; 360].

E. cohortes 2+

Otro estudio observacional[360] expuso que tras el trasplante también mejora el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia).

E. cohortes 2+

Estudios como el de Cottrel *et al.*[361] han descrito la hipoglucemia como una complicación asociada al trasplante de páncreas, pero estos episodios suelen ser leves[362].

E. cohortes 2+

Estudios prospectivos y transversales han demostrado que la mejora del control metabólico se mantiene a lo largo de muchos años. Varios centros informaron de una mejoría persistente a lo largo de 15 años[356; 363; 364].

E. descriptivos 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Complicaciones microvasculares

Tras el trasplante simultáneo de páncreas y riñón, la estructura renal se normaliza tal y como demuestra la disminución de la masa mesangial en los pacientes que recibieron trasplante de páncreas y riñón *vs.* pacientes a los que se les trasplantó solo el riñón[365; 366]. Un estudio[367] describió una mejoría de la estructura del riñón no trasplantado tras 10 años de seguimiento.

E. cohortes 2+

Varios estudios han descrito una mejoría de la velocidad de conducción de los nervios motores y sensitivos, y una estabilización de la evolución de la neuropatía[358; 368; 369; 370; 371; 372; 373].

E. cohortes 2+

Complicaciones macrovasculares

El trasplante combinado de páncreas y riñón en pacientes con DM1 produce un mayor descenso del riesgo cardiovascular que el de trasplante de riñón únicamente, lo que se asocia con cambios significativamente mejores en el control metabólico, en los niveles posprandiales de homocisteína y en menor nivel del factor von Willebrand[374].

E. descriptivo 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.9.2 Trasplante de islotes pancreáticos

Cuatro RS han analizado los resultados de efectividad y seguridad del trasplante de islotes pancreáticos[129; 375; 376; 377]. En esta GPC se tendrá en cuenta principalmente la última revisión de Guo *et al.*[129], ya que incluye las tres anteriores. Esta revisión incluye 11 series de casos[378; 379; 380; 381; 382; 383; 384; 385; 386; 387; 388], con un total de 208 pacientes (edad media, 33-50 años), con períodos de seguimiento desde 1 hasta 5,6 años.

RS de ECA
1++

Independencia de la insulina: los porcentajes de las personas con buen control metabólico sin insulina variaron en los 11 estudios mencionados desde el 30% al 69% en el primer año; desde 14% al 33% el segundo año; y hasta el 7,5% a los 5 años postrasplante.

Serie de casos
3

En el estudio de Edmonton con 7 pacientes con DM1[389] que recibieron tratamiento con trasplante y fármacos inmunosupresores, todos los pacientes presentaron niveles normales de HbA_{1c} sin necesidad de aporte exógeno de insulina tras 1 año de seguimiento.

En un seguimiento de 5 años de 65 pacientes con DM1[381] del programa de Edmonton, 47 pacientes (72%) alcanzaron independencia de la insulina. La mediana de esta independencia fue de 15 meses y solo un 10% permanecieron independientes de la insulina a los 5 años. Sin embargo, el 80% presentaron secreción de péptido-C y requirieron la mitad de la dosis de insulina que recibían antes del trasplante y presentaron menor labilidad de la glucemia.

Hipoglucemia: nueve estudios analizaron resultados relativos a la hipoglucemia. Todos los pacientes con independencia insulínica estuvieron totalmente libres de episodios de hipoglucemia. Los episodios de hipoglucemia de los pacientes con dependencia insulínica que los tuvieron fueron de carácter leve.

Calidad de vida: Solo 2 estudios[388; 390] contemplaron resultados en calidad de vida. Ambos estudios mostraron una reducción del miedo a la hipoglucemia tras el trasplante. Sin embargo, los resultados fueron inconsistentes en términos totales de calidad de vida relacionada con la salud.

Efectos adversos: El trasplante de islotes está asociado con complicaciones relacionadas con el procedimiento y con la inmunosupresión. Ninguno de los estudios mencionados refirieron ninguna muerte perioperatoria o postoperatoria, como consecuencia directa del procedimiento.

Serie de casos
3

Sin embargo, se registraron 38 efectos adversos graves en 36 pacientes y de ellos 18 requirieron hospitalización. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento fueron principalmente el sangrado intraperitoneal (9% como valor medio, 23% en el estudio de Edmonton); la trombosis portal, que en la mayoría de los casos fue parcial (descrita en 6 de los 11 estudios, con porcentajes entre el 6 y el 17%); y alteraciones hepáticas (descritas en 8 de los 11 estudios, oscilando entre el 10 y el 100%).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En cuanto a los efectos adversos derivados del tratamiento inmunosupresor, 7 de los 11 estudios refirieron afectación de la función renal entre el 17% al 50% de los pacientes, lo que obligó a cambiar el régimen de inmunosupresión a entre el 10% y el 37% de los casos.

Otras complicaciones observadas en un estudio multicéntrico internacional[227] fueron úlceras bucales (92%), anemia (81%), leucopenia (75%), diarrea (64%), cefalea (56%), neutropenia (53%), náuseas (50%), vómitos (42%), y acné (39%).

8.9.3. Trasplante de islotes *vs*. terapia intensiva con insulina

Un estudio observacional prospectivo[391] comparó durante de 29 meses el control metabólico de 44 pacientes que recibieron terapia intensiva con insulina *vs.* 21 pacientes que recibieron trasplante de islotes, encontrando niveles de HbA_{1c} estadísticamente menores en el grupo de trasplante.

E. observacional 2+

8.9.4. Trasplante de islotes pancreáticos *vs.* trasplante de páncreas

En un estudio retrospectivo de series de casos[392] se comparó el trasplante de islotes con el trasplante de órgano completo. En dicho estudio, 30 pacientes recibieron trasplante de páncreas y 13 pacientes trasplante de islotes; sin embargo, ambas poblaciones fueron escasamente comparables en términos de funcionalidad renal (grupo de trasplante de páncreas: 73% antecedentes de diálisis renal; grupo de trasplante de islotes: 0%). No se observó diferencia significativa en cuanto a la supervivencia entre ambos grupos. El trasplante de páncreas obtuvo mejores resultados en términos de niveles de péptido C, HbA_{1c} y requerimientos de insulina; sin embargo, en este grupo se registraron también resultados negativos, como estancias hospitalarias más prolongadas, mayores tasas de reingresos y mayor morbilidad postoperatoria.

Serie de casos 3

Resumen de la evidencia

E. cohortes 2+	El trasplante aislado de páncreas y el trasplante simultáneo de riñón y páncreas son efectivos para la restauración de la secreción endógena de insulina, ya que mantienen a largo plazo la homeostasis glucémica y, con ello, previenen las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes, lo que mejora la calidad de vida en personas con diabetes mellitus tipo 1 en relación al miedo a la hipoglucemia[351; 352; 353; 354; 355; 356; 357; 358].
Serie de casos 3	Aunque el trasplante de islotes parece reducir a corto plazo las necesidades de insulina, no está demostrada su efectividad a largo plazo ni sus efectos sobre las complicaciones de la diabetes[392].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

B	Se debe ofertar el trasplante simultáneo de páncreas y riñón a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 jóvenes (menos de 45 años), bien informados y motivados, con insuficiencia renal terminal y sin factores de riesgo cardiovasculares.
B	Los criterios para el trasplante único de páncreas son los siguientes: • Fallo persistente en el tratamiento con insulina en relación al control glucémico y a la prevención de complicaciones. • Problemas clínicos y emocionales incapacitantes para el tratamiento con insulina.
C	En la atualidad, solo se recomienda el trasplante de islotes en el contexto de ensayos controlados.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9. Manejo de la diabetes mellitus tipo 1 en situaciones especiales

9.1. Pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son las pautas de tratamiento insulínico durante la hospitalización del paciente con diabetes mellitus tipo 1: paciente quirúrgico, paciente crítico y paciente estable?

Los individuos con diabetes constituyen un importante porcentaje de los pacientes hospitalizados, ya que conforman un 30-40% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios, un 25% de los hospitalizados, tanto en áreas médicas como quirúrgicas, y alrededor del 30% de los pacientes sometidos a cirugía de derivación aorto-coronaria. Ello es consecuencia del aumento en la prevalencia de la DM, así como de la comorbilidad asociada y de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que requieren de la hospitalización. Además, los pacientes con diabetes permanecen en el hospital una media de 1 a 3 días más que los no diabéticos, y los pacientes con hiperglucemia al ingreso es más probable que requieran la utilización de la UCI.

Los requerimientos de insulina para mantener la glucemia dentro de límites aceptables durante la hospitalización oscilan de forma notable según las modificaciones del aporte de nutrientes (ayuno o reducción de nutrientes, glucosa IV, nutrición enteral o parenteral), liberación de hormonas de contrarregulación como respuesta al estrés, o la utilización de fármacos con efecto hiperglucemiante. En los pacientes críticamente enfermos, se produce una situación de sobrecarga metabólica al liberarse una serie de hormonas contrarreguladoras, como respuesta al estrés, que generan hiperglucemia y activan rutas metabólicas que liberan aminoácidos y ácidos grasos, aumentando la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. Además, en las unidades de cuidados intensivos estos efectos se potencian con la administración exógena de drogas adrenérgicas y de glucocorticoides. Por añadidura, los pacientes críticos tienen alterada la capacidad de detectar los síntomas de hipoglucemia, lo cual resulta especialmente peligroso.

En los pacientes con DM1 que precisan hospitalización puede verse alterado su control glucémico entre otras causas por la enfermedad de base que ha motivado la hospitalización, los cambios en la alimentación y en los horarios, los periodos forzosos de ayuno, la realización de pruebas, la inmovilización al menos parcial, los fármacos con potencial hiperglucemiante, el estrés psicológico y por la pérdida absoluta del control sobre la administración de insulina. Este último aspecto puede ser variable en función del área de hospitalización y de

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

la frecuencia con que atiendan pacientes con DM1 y de su conocimiento. No es infrecuente la pauta de insulinización a demanda, según niveles de glucosa, antes de cada comida o cada 4-6-8 horas (siempre por debajo de sus necesidades previas), así como el aporte insuficiente de hidratos de carbono que provocan grandes oscilaciones en los niveles de glucemia, prolongan estancias y ponen al paciente en situación de mayor riesgo de infecciones. Por todo ello, resulta imprescindible la puesta en marcha de protocolos dirigidos a pacientes estables, con pautas de tratamiento en función de las variables más frecuentes, para que la hospitalización en sí misma no sea un riesgo añadido en el control de la diabetes.

9.1.1. Paciente quirúrgico

La GPC NICE 2004[7] aporta la siguiente evidencia en pacientes adultos:

Un estudio de cohortes[393] en población con diabetes, mostró que los niveles de glucemia en el día de la operación y tres días después de ésta, eran significativamente menores (p<0,0001) con la infusión continua intravenosa (IV) de insulina en comparación con la inyección de insulina subcutánea (SC).

E. de cohortes 2+

Dos ensayos compararon la insulina IV con la inyección subcutánea en procedimientos de cirugía menor[394] y mayor[395] encontrando que la mediana de glucemia puede ser reducida durante el primer día después de la operación con la administración IV de insulina. Además, la relación insulina/glucosa y el número de dosis de ajuste requerido fueron significativamente menores en las personas que recibieron insulina IV en comparación con el grupo en el que se utilizó la vía SC de insulina.

ECA 1+

Otro estudio[396] comparó dos regímenes de insulina por vía IV en 58 pacientes consecutivos que requirieron infusiones de insulina perioperatoria. Los pacientes fueron asignados al azar a una infusión de glucosa-insulina-potasio (GIK) o a un protocolo más complejo, que requirió de dos bombas de infusión de insulina. Ambos métodos proporcionaron resultados similares en cuanto a control glucémico. Sin embargo, el régimen de dos bombas presentó un porcentaje mayor de pacientes con glucemia dentro de los rangos objetivo, tanto antes de la operación (47,4% *vs.* 60,1%) como en el postoperatorio (52,0% *vs.* 66,4%). La duración de la estancia (15 *vs.* 16 días), duración de la infusión (15 *vs.* 16 horas) fueron similares para ambos grupos.

ECA 1+

En un estudio de cohortes prospectivo[397] se valoraron 3.554 pacientes con hiperglucemia a los que se realizó cirugía cardiaca (bypass aorto-coronario) que fueron tratados bien con insulina subcutánea o con infusión continua. La mortalidad esperada y observada fue comparada mediante modelos de análisis multivariante, observándose una mortalidad significativamente menor en los pacientes con infusión continua (2,5%) que los que recibieron insulina subcutánea (5,3%; p<0,0001). El control glucémico fue significativamente mejor en el grupo con infusión continua [media (DE) 177 mg/dL (30) *vs.* 213 mg/dL (41); p<0,0001].

E. de cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La RS y metaanálisis de Gandhi *et al.*[398] evaluó los efectos de la insulina preoperatoria en la morbilidad y mortalidad quirúrgica. Se incluyeron 34 ECA que valoraban los efectos de la infusión de insulina preoperatoria en pacientes bajo cualquier tipo de cirugía. Los grupos de tratamiento podían recibir cualquier tipo de infusión de insulina intravenosa (GIK; glucosa e insulina; insulina sola). Los grupos control podían recibir infusión de insulina, insulina subcutánea u otras formas de tratamiento estándar para un valor específico de glucosa siempre y cuando este valor fuera mayor que el requerido para estas intervenciones en el grupo de tratamiento. Esta RS indica que la infusión de insulina preoperatoria reduce la mortalidad e incrementa la hipoglucemia en pacientes quirúrgicos. El total de los datos disponibles de mortalidad representa tan solo el 40% del tamaño óptimo de información requerido para hallar un posible efecto del tratamiento. En los 14 ECA que valoraron la mortalidad se registraron 68 muertes en 2.192 pacientes asignados a infusión de insulina comparado con 98 muertes registradas en 2.163 pacientes del grupo control [RR 0,69 (IC 95%: 0.51 a 0.94)] El riesgo de hipoglucemia fue mayor en el grupo con tratamiento intensivo [RR 2,07 (IC 95%: 1,29 a 3.32)]. Sin embargo, este estudio presentó problemas metodológicos que debilitan la inferencia de estos resultados.

RS de ECA 1++

Resumen de evidencia

E. de cohortes 2+	La infusión continua de insulina durante y después de la cirugía se relaciona con menores niveles de glucemia y menor mortalidad que la inyección de insulina subcutánea[393; 397; 398].
ECA 1+	La administración de insulina intravenosa en cirugía mayor y menor permite alcanzar una menor relación insulina/glucosa y menor número de dosis de ajuste en comparación con la vía subcutánea[394; 395].

Recomendaciones

A	El sistema de infusión intravenosa continua de insulina es el método ideal para conseguir un buen control metabólico y evitar complicaciones como la acidosis metabólica o la hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que van a someterse a cirugía mayor y menor.
√	Los hospitales deberían asegurar la existencia de un protocolo adecuado para la cirugía en pacientes con diabetes insulinodependiente. Este protocolo ha de asegurar el mantenimiento de niveles de normoglucemia mediante determinaciones de glucosa frecuentes que permitan el ajuste de la insulina IV, sin riesgo de complicaciones agudas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.1.2. Paciente crítico

La GPC NICE 2004[7] incluye la siguiente evidencia sobre el manejo de pacientes críticos con DM1:

Un ECA realizado en 620 pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM), de los cuales 20% presentaban DM1[399], contrastó el efecto de la infusión IV de insulina y glucosa frente a un grupo control con terapia convencional. Este estudio demostró una menor incidencia de muertes y reinfartos cardiacos en los pacientes que recibieron la infusión IV de glucosa-insulina en comparación con los controles a los 3 meses, al año y a los 3 años y medio de seguimiento. La HbA_{1C} decreció significativamente en ambos grupos, pero este descenso fue más importante en el grupo con infusión IV de insulina a los 3 meses (p<0,0001) e incluso a los 3 años (p<0,05).

ECA 1+

Un ensayo controlado realizado en una población con diabetes (19% DM1) de edad avanzada que habían sufrido un IAM[400] comparó la infusión IV de insulina durante las primeras 24 horas de ingreso con el tratamiento convencional, lo que permitió observar una disminución significativa de los niveles de glucosa en el grupo con infusión IV frente al grupo con tratamiento convencional [media (DE) 262,8 mg/dl (52,2) a 165,6 mg/dl (52,2) *vs.* 284,4 mg/dl (77,4) a 216 mg/dl (79,2) respectivamente; p<0,001). Como efectos adversos, en el grupo con infusión IV 28 pacientes (17%) sufrieron un episodio de hipoglucemia (nivel de glucosa<54 mg/dl) mientras que ningún paciente del grupo control los sufrió (p<0,001).

ECA 1+

Otro ECA[401] realizado en pacientes con DM1 y DM2, comparó la infusión IV de insulina siguiendo unos algoritmos de decisión predefinidos frente a un método lógico indefinido. Este último método permitió obtener un descenso de la glucemia (por debajo de 180 mg/dl) en menos tiempo [media (DE) 7,8 horas (0,7) *vs.*13,2 horas (1,5); p<0,02] que la infusión IV, probablemente por un mayor número de ajustes en la dosis.

ECA 1+

Un ECA[402] realizado en 763 pacientes críticos (4% con DM1 en el grupo con tratamiento convencional y 5% en el grupo con tratamiento intensivo) demostró que el control estricto de la glucosa (entre 80 y 110 mg/dl) se asociaba a una menor mortalidad 4,6 % *vs.* 8% (p<0,05) que en el grupo con control convencional. La glucemia matinal se mantuvo más baja en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de tratamiento convencional [media (DE) 103 (19) mg/dl *vs.* 153 (33) mg/dl; p<0,001]. La diferencia de episodios de hipoglucemia no fue significativa.

ECA 1+

En un estudio observacional[403] se encontró que la aplicación de un protocolo dirigido a mantener glucemias por debajo de 140 mg/dl en pacientes críticos se asociaba a una reducción de mortalidad del 29,3% (p<0,02) y a una reducción de la estancia en la UCI del 10,3% (p<0,01) sin un aumento significativo en el riesgo de hipoglucemia.

E. observacional prospectivo 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En una RS con metaanálisis[404] se analizaron 29 ECA con un total de 8.342 pacientes ingresados en UCI con diferentes patologías, entre los cuales variaban mucho los porcentajes de pacientes con diabetes. La mortalidad hospitalaria no varió en el grupo con control estricto de glucemia *vs.* el grupo que recibió cuidados habituales [21,6% *vs.* 23,3%; (RR IC 95%: 0,85 a 1,03)]. Tampoco se demostraron diferencias significativas cuando los objetivos de glucemia fueron muy estrictos (hasta 110 mg/dl) o moderadamente estrictos (hasta 150 mg/dl), o si el tratamiento se realizaba en una UCI quirúrgica, médica o médico-quirúrgica. El control estricto se asoció con un menor riesgo de septicemia [10,9% *vs.* 13,4% (RR IC 95%: 0,59 a 0,97) y un riesgo significativamente mayor de hipoglucemia (RR IC 95%: 4,09 a 6,43). **RS de ECA 1++**

En el estudio NICE-SUGAR[405], 3.015 pacientes (50 de ellos con DM1) fueron tratados con tratamiento intensivo con insulina IV con un objetivo de control glucémico entre 81 y 108 mg/dl y 3.014 (42 de ellos con DM1) con tratamiento convencional, con un objetivo de glucemia menor o igual a 180 mg/dl. En el grupo control, la insulina se administró únicamente en el caso de glucemias superiores a 180 mg/dl, y la infusión se detuvo si la glucemia bajaba de 144 mg/dl. La mortalidad fue significativamente superior en el grupo tratado de forma intensiva [OR 1,14 (IC 95%: 1,02 a 1,28)], tanto en pacientes posquirúrgicos como con patología médica. Sin embargo, en los pacientes con DM1 no se demostró diferencia en la mortalidad a los 90 días. La hipoglucemia grave (<40 mg/dl) apareció en el 6,8% de los pacientes tratados de forma intensiva comparado con el 0,5% de los tratados de forma conservadora. **ECA 1+**

Resumen de la evidencia

RS de ECA 1++ **ECA 1+**	Estudios preliminares en pacientes críticos con diabetes mellitus tipo 1 mostraron que un mayor control de las glucemias se traducía en mejores resultados en salud[397; 402; 406]. Sin embargo, estudios posteriores no han logrado reproducir esos resultados y han encontrado que el tratamiento intensivo con insulina para obtener la normoglucemia aumenta el riesgo de hipoglucemia, cuya aparición constituye un factor pronóstico independiente de mortalidad[404; 407; 408]. En un ensayo clínico con un diseño antes-después[403] se encontró que la aplicación de un protocolo dirigido a mantener glucemias entre 80 y 110 mg/dl en pacientes críticos se asociaba a una reducción de la mortalidad, la morbilidad y la estancia en la UCI sin un aumento significativo en el riesgo de hipoglucemia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

A	En el caso de hiperglucemia persistente en pacientes críticos el tratamiento debe de iniciarse con un umbral no mayor de 180 mg/dl (10 mmol/l). Una vez que se ha iniciado el tratamiento los objetivos de glucemia deben de establecerse en un rango entre 140-180 mg/dl (7,8 a 10 mmol/l) para la mayoría de los pacientes críticos.
√	Es necesario establecer un protocolo efectivo y seguro de forma que permita alcanzar el rango de glucemia adecuado sin un incremento de episodios graves de hipoglucemia.

9.1.3. Paciente estable

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia sobre esta cuestión.

En el estudio RABBIT 2[409] la utilización de una pauta basal-bolus consiguió mejor control glucémico que la *sliding scale* o pautas de insulina rápida cada 6 horas en pacientes sin tratamiento insulínico previo. En este estudio, la glucemia media durante la hospitalización fue inferior [media (DE): 166 (32) *vs.* 193 (54) mg/dl] y el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de glucemia menor de 140 mg/dl fue superior (66 *vs.* 38%) con la pauta bolus-basal que con la pauta *sliding scale*, sin incrementar la incidencia de hipoglucemias (p<0,05). Este estudio fue realizado en pacientes con DM2 y se ha tenido en cuenta en esta GPC como fuente de evidencia indirecta para pacientes con DM1.

ECA 1+

Durante la hospitalización del paciente estable la *American Diabetes Association*[410] considera razonables unos objetivos de glucemia basal menores de 128 mg/dl y glucemia posprandial menor de 180-200 mg/dl si se consiguen de forma segura.

GPC 4

El documento de consenso de la SED[411] recomienda que, a la espera de nuevas evidencias, el objetivo de glucemia durante el ingreso hospitalario debería ser el de la normoglucemia.

Consenso de expertos 4

Resumen de evidencia

Consenso de expertos 4	Durante la hospitalización de los pacientes estables con DM1 los objetivos para la glucemia deben ser semejantes a la de los pacientes con diabetes no hospitalizados[409; 410; 411].
ECA 1+	La utilización de una pauta basal-bolus consigue mejor control glucémico que la *sliding scale* o pautas de insulina rápida cada 6 horas en pacientes sin tratamiento insulínico previo[409].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

√	Todos los pacientes con diabetes ingresados en un centro sanitario deberán tener claramente identificado este diagnóstico en su historia clínica.
√	A todos los pacientes con diabetes deberá monitorizarse la glucemia y esta información debe estar disponible para el equipo sanitario.
B	Se deberá iniciar monitorización en cualquier paciente no diabético conocido al que se administre algún tratamiento con alto riesgo de hiperglucemia, incluyendo dosis altas de glucocorticoides, iniciación de nutrición enteral o parenteral u otras medicaciones tales como octreótida o inmunosupresores.
√	Si la hiperglucemia es identificada y persistente, se necesita tratamiento. Estos pacientes deberán ser tratados con los mismos objetivos glucémicos que los pacientes con diabetes conocida.
√	Deberá establecerse un plan de tratamiento de la hipoglucemia para cada paciente. Los episodios de hipoglucemia en el hospital deberían ser registrados.
√	Todos los pacientes ingresados en un hospital deberían tener una determinación de HbA_{1C} si no existen datos disponibles de los 2-3 meses anteriores al ingreso.
√	Los pacientes con hiperglucemia en el hospital que no tienen un diagnóstico previo de diabetes debieran tener un protocolo de seguimiento de diagnóstico y cuidado al alta.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.2. Medidas preventivas y de tratamiento en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son las medidas preventivas y de tratamiento en el caso de enfermedades intercurrentes agudas ambulatorias?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Las enfermedades intercurrentes en pacientes con DM1 pueden afectar los requerimientos de insulina, debido a que se pueden asociar a una menor ingesta calórica por disminución del apetito, a la pérdida de nutrientes por vómitos y/o diarrea y a un aumento variable de las hormonas contrarreguladoras por el estrés de la enfermedad.

Las enfermedades que cursan con fiebre tienden a incrementar la glucemia debido al nivel de hormonas de estrés, causando un aumento de la resistencia a la insulina y un aumento de la glucogenolisis y de la gluconeogénesis, lo cual incrementa el riesgo de cetoacidosis. Las enfermedades asociadas que cursan con vómitos y diarrea podrían contribuir a disminuir la glucosa en sangre y por tanto a un mayor riesgo de hipoglucemia.

La disminución de las calorías por disminución del aporte (anorexia) o aumento de pérdidas (vómitos) pueden causar hipoglucemia. En niños mayores, especialmente en la pubertad, una enfermedad estresante se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina e hiperglucemia.

Adultos

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia sobre esta cuestión pero ha publicado recomendaciones basadas en el consenso, al igual que el documento de la *American Diabetes Association*[51], y la GPC del Gobierno australiano[412]. **Consenso de expertos 4**

Si bien los problemas más habituales en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 asociados a enfermedades intercurrentes son la hiperglucemia y el riesgo de descompensaciones cetoacidóticas, no se han encontrado estudios relevantes al respecto en adultos. La evidencia encontrada hace referencia principalmente al manejo de la hipoglucemia y ésta se resume en el correspondiente apartado de esta GPC.

Niños y adolescentes

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia sobre esta cuestión.

La guía de consenso de ISPAD del año 2009[413] ofrece las siguientes recomendaciones: **GPC consenso 4**

- El equipo sanitario responsable del paciente debe proporcionar a los pacientes y a los familiares recomendaciones claras sobre el manejo de la enfermedad cuando existan enfermedades intercurrentes con el fin de evitar complicaciones como:
    - o Cetoacidosis.
    - o Deshidratación.
    - o Hiperglucemia incontrolada o sintomática.
    - o Hipoglucemia.
- Nunca se ha de cesar la administración de insulina.
- La dosis de insulina se ha de aumentar o disminuir según los requerimientos.
- Cuando los niños con diabetes vomiten siempre se ha de considerar como una señal de deficiencia insulínica hasta que se compruebe lo contrario.
- En un niño con una enfermedad intercurrente se ha de solicitar consulta sanitaria urgente en los siguientes casos:
    - o Cuando la condición subyacente no esté clara.
    - o Cuando continúe la pérdida de peso, sugiriendo empeoramiento de la deshidratación.
    - o Cuando los vómitos persistan durante dos horas (especialmente en niños pequeños).
    - o Cuando la glucemia continúe aumentando pese a la insulina extra.
    - o Cuando los padres no sean capaces de mantener la glucosa en sangre por encima de 60 mg/dl (3,5 mmol/l).
    - o Cuando la cetonuria se incremente o persista elevada o cuando la cetonemia sea >1-1,5 mmol/l.
    - o Cuando el niño esté muy cansado, confundido, hipervigilante, deshidratado o cuando tenga dolor abdominal.
    - o Cuando el niño sea muy joven (menor de 2 o 3 años) o tenga otra enfermedad además de la diabetes.
    - o Cuando los pacientes o familiares estén exhaustos, por ejemplo, por el despertar nocturno.
    - o Cuando los problemas de lenguaje hagan difícil la comunicación con la familia, se ha de considerar la posibilidad de acudir a las urgencias hospitalarias si la situación no mejora rápidamente o si no se puede obtener consejo profesional.
    - o Cuando el nivel de cetonemia sea 3 mmol/l existe un riesgo inmediato de cetoacidosis, siendo por tanto urgente el tratamiento con insulina y debe de valorarse la consulta a los servicios de urgencia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Una GPC australiana[412] ha propuesto las siguientes recomendaciones: GPC

- Las familias han de ser informadas de que las enfermedades intercurrentes pueden causar niveles de glucosa en sangre o muy elevados o muy bajos [Fuerza de recomendación: D].
- Todas las familias han de recibir educación acerca del manejo de la diabetes en días de enfermedad y han de tener a mano un equipo con insulina de acción rápida/ultrarápida, tiras de medición de glucosa capilar, lancetas, tiras de medición de glucosa o cetonas en orina o tiras para la medición de cetona en sangre, teléfono del médico o del hospital de referencia, refrescos/zumos de frutas/limonadas u otras bebidas similares, glucagón, guías de emergencia o manuales de diabetes, termómetro, y paracetamol o ibuprofeno [Fuerza de recomendación: D].
- Nunca se ha de omitir la insulina, incluso si no es capaz de comer [Fuerza de recomendación: D].
- La glucosa en sangre y las cetonas se han de monitorizar con frecuencia [D].
- Cualquier enfermedad que se encuentre ha de ser tratada de inmediato [Fuerza de recomendación: D].
- Se han de fomentar los fluidos orales extra, especialmente si la glucosa en sangre es alta o hay presencia de cetonas [Fuerza de recomendación: D].
- Se han de dar bolos adicionales de insulina de acción rápida/ultrarápida en una cantidad igual o superior al 10-20% del total de la dosis diaria, cada 2-4 horas si la glucosa en sangre es alta o hay presencia de cetonas [Fuerza de recomendación: D].
- Los padres/cuidadores han de ofrecer asistencia inmediatamente si, tras los bolos extra de insulina, la glucosa en sangre permanece alta, persisten las cetonas, tiene náuseas, vómitos o dolor abdominal [Fuerza de recomendación: D].
- La hipoglucemia severa se ha de tratar con dextrosa intravenosa (en el contexto hospitalario)[414,415] [Fuerza de recomendación: A].
- Si el acceso venoso es difícil o si el paciente se encuentra fuera del contexto hospitalario, se ha de emplear glucagón intramuscular para tratar la hipoglucemia severa [Fuerza de recomendación: D].
- Bajo la supervisión de un médico o de un educador en diabetes, se pueden emplear pequeñas dosis de glucagón subcutáneo para prevenir o tratar la hipoglucemia media en el contexto ambulatorio[416] [Fuerza de recomendación: B].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Documento de la *American Diabetes Association*[417]

GPC consenso 4

- Las metas del manejo de la enfermedad son la prevención y el tratamiento temprano de la hipoglucemia, la hiperglucemia significativa, la cetosis y la prevención de la cetoacidosis aguda.
- El manejo en los días de enfermedad requiere de la monitorización frecuente de la glucemia y de los niveles de cetonas en orina (o en sangre), monitorización de la ingesta de comida y fluidos y supervisión por un adulto.
- El manejo de un día de enfermedad nunca se ha de dejar a cargo de un niño, siendo necesaria la implicación de los padres y la disponibilidad de contacto telefónico con un médico.
- El clínico de atención primaria del niño debe de evaluar no solo la diabetes, sino también la enfermedad intercurrente.
- Los efectos de la enfermedad sobre los requerimientos de insulina son variables. La falta de apetito supone una disminución de la ingesta de calorías, además, la presencia de vómitos y diarrea puede llevar a la disminución de las necesidades de insulina. Por otro lado, el estrés de la enfermedad puede provocar un aumento de las hormonas contrarreguladoras, resultando en un incremento de la necesidad de insulina. En niños muy pequeños (<6 años), en los que las respuestas reguladoras rápidas pueden no estar bien desarrolladas, la disminución de las calorías y el exceso de la acción de la insulina pueden causar hipoglucemia. Sin embargo, en niños mayores, especialmente en la pubertad, una enfermedad estresante se caracteriza por una deficiencia relativa de insulina e hiperglucemia.
- La monitorización frecuente puede ayudar a determinar la acción a realizar. Las cetonas han de monitorizarse independientemente del nivel de glucosa en sangre, ya que la acidosis puede ocurrir sin niveles elevados de glucosa, especialmente si la ingesta oral es pobre.
- En niños con náuseas y vómitos pueden ser útiles los líquidos azucarados y dosis pequeñas de glucagón. Si los vómitos persisten y si el tratamiento en casa no logra corregir la hipoglucemia, la hiperglucemia significativa o la cetoacidosis será necesario acudir a los servicios de urgencias.

Resumen de evidencia

Consenso de expertos 4	No se ha encontrado evidencia científica relevante sobre el manejo de la diabetes mellitus tipo 1 con enfermedades intercurrentes. Las recomendaciones se basan principalmente en el consenso de entidades científicas de prestigio.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

D	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 y/o sus familias o cuidadores han de ser informadas de que las enfermedades intercurrentes pueden causar hiperglucemia. Además pueden dar lugar a cetosis e hipoglucemia, siendo ésta última más frecuente en niños menores de 6 años.
D	Todas las personas con diabetes mellitus tipo 1 y/o sus familiares o cuidadores han de recibir educación acerca del manejo en caso de enfermedad intercurrente y han de tener a mano insulina de acción rápida, tiras de medición de glucosa en sangre, glucómetros, lancetas, tiras y medidores para la medición de cuerpos cetónicos en orina o en sangre, refrescos/zumos de frutas/limonada u otras bebidas similares, saber utilizar el glucagón, termómetro, paracetamol o ibuprofeno, guías de emergencia o manuales de diabetes y un teléfono de contacto con el médico o el hospital.
D	Nunca se ha de omitir la administración de insulina, incluso si el paciente no puede comer.
D	La glucosa en sangre y los cuerpos cetónicos en orina (cetonuria) o en sangre (cetonemia) se han de monitorizar con frecuencia.
D	Cualquier enfermedad ha de ser tratada de inmediato.
D	Se ha de estimular la ingesta de líquidos orales extra, especialmente si la glucosa en sangre es alta o hay presencia de cuerpos cetónicos.
D	Se han de dar bolos adicionales de insulina de acción rápida en una cantidad igual o superior al 10-20% del total de la dosis diaria, cada 2-4 horas si la glucosa en sangre es alta o hay presencia de cuerpos cetónicos.
D	Los pacientes/cuidadores han de solicitar asistencia sanitaria inmediatamente si, tras los bolos extra de insulina, la glucemia permanece alta, persisten los cuerpos cetónicos, tiene náuseas o aparecen vómitos o dolor abdominal.
B	En niños pequeños se pueden emplear pequeñas dosis de glucagón subcutáneo para prevenir o tratar la hipoglucemia. Para la hipoglucemia severa se recomienda el glucagón intramuscular. El tratamiento con glucosa vía intravenosa debe realizarse en el contexto hospitalario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.3. Trastornos psicológicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Son más frecuentes los trastornos psicológicos en las personas con diabetes mellitus tipo 1?

La diabetes es considerada como un posible factor desencadenante de trastornos psicológicos. Es de interés conocer la prevalencia de este tipo de problemas en los pacientes con DM1 de cara a mejorar su atención.

9.3.1. Trastornos afectivos

La GPC NICE 2004 aporta la siguiente evidencia[7]:

En un estudio de casos y controles[418], un número significativamente mayor de pacientes con DM (12,8%) que aquellos sin DM (7,4%) recibieron tratamiento con antidepresivos durante los 12 meses anteriores al estudio [OR 1,59 (IC 95%: 1,43 a 1,76)]. **E. casos controles 2+**

En una RS de estudios de prevalencia[419] la presencia de depresión en pacientes con DM1 registrada fue de 21,7% frente al 8,6% en los sujetos controles no diabéticos [OR 2,9 (IC 95%: 1,6 a 5,5)]. **RS de E. Descriptivos 3**

Barnard *et al.*[420] realizaron una RS de estudios de prevalencia en adultos que incluyó 14 estudios. La prevalencia de depresión encontrada en los estudios con grupo control fue del 12% en personas con DM1 y del 3,2% en población sin diabetes. **RS de E. Descriptivos 3**

La RS de Kaneer *et al.*[421] incluyó cuatro estudios observacionales en población infantil y adolescente, indicando que la prevalencia de sintomatología depresiva es mayor en la población con DM1 en comparación con un grupo control siendo la prevalencia del 12% en niños con edades entre 8-12 años y del 18% en adolescentes, es decir 2 a 3 veces mayor que en personas sin DM de la misma edad. **RS de E. Descriptivos 3**

Kessing *et al.*[422] compararon el riesgo de desarrollar depresión en una muestra de personas con DM1 y DM2 (n=91.507) frente al de un grupo de pacientes con otra enfermedad crónica como la osteoartritis (n=108.407). No se demostraron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar formas severas de depresión entre ambas enfermedades crónicas (p=0,07). **E. descriptivo 3**

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Otros estudios descriptivos encontraron diferencias significativas entre personas con diabetes frente a la población general, aunque existió variabilidad en las tasas de prevalencia de depresión encontradas: 5,8% *vs.* 2,7% (p=0,003)[423]; sintomatología depresiva moderada/ severa 6% *vs.* 3% (p=0,04)[424]; 12,6% de depresión clínica *vs.* 6,3%[425]; en el estudio de Al-Ghamdi[426] 34% *vs.* 13% (p=0,04) y en el estudio de Khamseh[427] 64% *vs.* 36% (p=0,0001).

E. descriptivos 3

El estudio retrospectivo publicado por Ali *et al.*[428] tuvo como objetivo examinar la prevalencia de la depresión de la población con diabetes y las diferencias entre grupos étnicos en los factores de riesgo de diagnóstico de depresión mediante regresión logística multivariante. Los resultados mostraron que en la población con DM1 (n=1.405) la prevalencia de depresión fue de 7,3 a 11,3%, no encontrando diferencias significativas entre grupos étnicos (10% surasiáticos *vs.* 7,9% europeos; p=0,355), lo cual es consistente con la literatura previa que muestra tasas similares de prevalencia. Asimismo, la tasa de prevalencia fue mayor en mujeres (mujeres 11% *vs.* hombres 5,8%; p<0,001), también consistente con la literatura previa. Igualmente la prevalencia fue significativamente mayor en pacientes con otras comorbilidades (12% *vs.* 6,6% sin ellas; p=0,02) y en aquellos pacientes que tenían complicaciones asociadas a la diabetes (9,4% *vs.* 6%; p=0,021). No se encontraron diferencias significativas por edad (hasta 59 años 7,8% *vs.* mayores de 60 años 9%; p=0,460); años de evolución de la diabetes (entre 0 y 5 años: 8,8%; entre 6 y 14 años: 6,9% y de más de 15 años: 8,1%; p=0,663) ni por niveles de HbA_{1C} (HbA_{1C}>7%: 8,6%; HbA_{1C}< 7%: 5,1%; p=0,101).

E. descriptivo 3

Resumen de la evidencia

E. descriptivos 3	La DM1 se asocia con tasas superiores de depresión que en la población general, independientemente de la edad, la raza y del tiempo de evolución de la DM1, pero no superiores a la que presentan poblaciones con otras enfermedades crónicas[420; 421; 423; 424; 425; 426; 427].
E. descriptivo 3	La presencia de depresión se asocia con la presencia de otras enfermedades y con la presencia de complicaciones asociadas a la diabetes[422].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.3.2. Trastornos de ansiedad

Un estudio descriptivo[423] no demostró diferencias significativas en la prevalencia de ansiedad en pacientes recién diagnosticados frente a una población de referencia (7,7% *vs.* 9,5%; p=0,513). **E. descriptivo 3**

Hermanns *et al.*[425] compararon un grupo de pacientes con DM1 o DM2 (n=420) con una muestra obtenida de la población general. Las prevalencias de trastornos de ansiedad observadas fueron de 5,9% frente 9% en población sin DM. **E. descriptivo 3**

Un estudio observacional[424] comparó un grupo de pacientes con DM1 con otro de población sin DM y no encontró diferencia en la tasa de prevalencia de trastornos de ansiedad entre ellos (p=0,31). **E. casos y controles 2+**

Un estudio transversal sin grupo control[429] señaló que un 35,5% de adultos jóvenes con DM1 refieren estrés, no encontrándose diferencias en función del género, edad o duración de la diabetes. El uso de bombas de ISCI está significativamente asociado con puntuaciones más altas en estrés medido por la escala de Achenbach (p=0,01). **E. descriptivo 3**

Otros estudios descriptivos indicaron que el uso de ISCI está asociado con mayor nivel de ansiedad[429]. Sin embargo, ni la duración de la enfermedad, ni la edad parecen tener un efecto significativo sobre este trastorno[425; 429]. **E. descriptivo 3**

Resumen de evidencia

E. casos y controles 2+ E. descriptivos 3	La ansiedad no está relacionada con el hecho de padecer diabetes mellitus tipo 1[423; 424; 425; 429], pero el uso de bombas de infusión subcutánea continua de insulina se asocia con un mayor el nivel de ansiedad de los pacientes[425; 429].

Recomendaciones

B	Los profesionales dedicados al cuidado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deberían estar atentos ante la posible aparición de sintomatología depresiva y/o ansiosa, en particular cuando la persona señala tener problemas con su autocuidado.
√	Los profesionales de la salud deben disponer de las habilidades necesarias para la detección y el manejo de formas no severas de trastornos psicológicos y estar familiarizados con técnicas de orientación psicológica y administración de psicofármacos.
√	Los casos moderados o severos deben de ser remitidos a especialistas en salud mental.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.3.3. Trastornos de la conducta alimentaria

La GPC NICE 2004[7] incluye los siguientes estudios relacionados con esta cuestión:

Un estudio prospectivo[430] comparó posibles trastornos de alimentación, cambios ponderales o mal uso de la insulina en pacientes con y sin diabetes, no encontrando una mayor incidencia de trastornos de la conducta alimentaria (TCA), aunque si se observó mayor IMC y mayor preocupación por el peso en personas con DM que en población sin diabetes de la misma edad.

E. descriptivo 3

Una revisión de estudios transversales[431] halló una prevalencia mayor de bulimia en mujeres con DM1 que en la población general [OR 2,9 (IC 95%: 1,03 a 8,4)]. El mal uso de insulina estaba incrementado cuando los TCA coexistían con la DM1 [OR 12,6 (IC 95%: 7,8 a 21,1)].

RS de E. descriptivos 3

En un estudio descriptivo se identificó una tasa de 5,3% de TCA en pacientes con DM1[432].

E. descriptivo 3

En un estudio de casos-control[433] se compararon 356 mujeres con DM1 frente a 1.098 controles encontrando mayor prevalencia (10% *vs.* 4%) de TCA en el grupo con diabetes (p<0,001).

E. casos-control 2+

Según los resultados de un estudio en el que participaron 91 mujeres jóvenes con DM1[434], aquellas con TCA presentaban peor control metabólico que las que no los padecían (p<0,001): HbA_{1C} basal en el grupo con TCA severo: media (DE) 11,1% (1,2); en el grupo con TCA leve media (DE) 8,9% (1,7), y sin TCA media (DE) 8,7% (1,6). Los TCA al comienzo del estudio se asociaron con la presencia de retinopatía cuatro años más tarde (p=0,004), presentándose en el 86% de las mujeres con TCA severo, 43% de las que tenían TCA leve y 24% sin TCA.

E. cohortes 2+

Un estudio de cohortes[435] que incluyó 234 mujeres detectó restricciones de insulina en el 30% de ellas. Esto se relacionó con la presencia de TCA (p<0,05), mayor mortalidad (p<0,05), mortalidad más precoz (45 *vs.* 58 años, p<0,01) y mayor riesgo de nefropatía y de pie diabético, durante un seguimiento de 28 años.

E. cohortes 2+

Petrack *et al.*[423] compararon un grupo de pacientes recién diagnosticados de DM1 (n=313) con un grupo de referencia de población general (n=2.046) no encontrando diferencias significativas en la prevalencia de trastornos de alimentación en el momento del diagnóstico (1% *vs.* 0,3%).

E. descriptivo 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Grylli *et al.*[436] llevaron a cabo un estudio en 199 adolescentes con DM1 (103 hombres/93 mujeres) y encontraron una prevalencia de TCA mayor en mujeres que en hombres durante esta etapa de la vida: un 11,5% de las mujeres frente a un 1% en varones. Los TCA más habituales fueron la bulimia nerviosa y los trastornos de conducta alimentaria no específicos, con una incidencia muy baja de casos de anorexia nerviosa.

E. descriptivo 3

Otro estudio comparativo[437] indicó que la prevalencia de TCA en pacientes con DM1 es cuatro veces mayor que en la población general (p<0,001). El comportamiento de control de peso encontrado más habitualmente fue la restricción de la dieta (75%) y la manipulación de insulina (40%).

E. descriptivo 3

Resumen de evidencia

E. descriptivos 3	Los trastornos de la conducta alimentaria parecen ser más frecuentes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que en la población general[423; 437], especialmente en chicas adolescentes[436].
E. cohortes 2+	Las personas con diabetes mellitus tipo 1 que padecen trastornos de la conducta alimentaria en la adolescencia presentan más complicaciones microvasculares a medio plazo[434; 435] y una mayor mortalidad a largo plazo[435] que aquellas que no padecen estos trastornos.

Recomendaciones

C	Los miembros del equipo profesional involucrados en el cuidado de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 deben estar atentos ante la posibilidad de aparición de casos de bulimia nerviosa, anorexia nerviosa y manipulación de insulina, especialmente en pacientes que manifiesten preocupación sobre su peso o imagen corporal, presenten un índice de masa corporal bajo o un pobre control glucémico.
D	Dado el riesgo de mayor morbilidad y mortalidad asociado a un pobre control metabólico en personas con trastornos de la conducta alimentaria, se recomienda que en caso de sospecha, se lleven a cabo las tareas diagnósticas pertinentes y se contacte con el departamento de psiquiatría con objeto de llevar a cabo la terapia oportuna.
B	Se debe proveer regularmente de información sobre estilos de vida saludable y particularmente sobre dieta a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, especialmente en la edad adolescente, por parte de los profesionales sanitarios cualificados para ello.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.4. Riesgos de descompensación de la diabetes mellitus tipo 1 durante la adolescencia

Preguntas para responder

- ¿La adolescencia supone un riesgo para las descompensaciones en la diabetes mellitus tipo 1?

La adolescencia es un periodo que implica importantes cambios físicos, psicológicos y sociales. Estos cambios pueden conllevar riesgos para el adolescente con diabetes y provocar descompensaciones metabólicas importantes, que pueden tener consecuencias a largo plazo en su salud, incluyendo enfermedad renal, riesgo cardiovascular, retinopatía, etc.[438].

En este capítulo se han analizado los siguientes aspectos:

1. Riesgo de descompensación durante la adolescencia.
2. Factores psicológicos que influyen en el control metabólico durante la adolescencia.
3. Adherencia al tratamiento durante la adolescencia.

9.4.1. Riesgo de descompensación diabética durante la adolescencia

La GPC NICE 2004[7] incluye los siguientes estudios:

Un estudio de cohortes realizado en 42 niños y jóvenes con DM1 (edad promedio 12,9 años) analizó si el desarrollo puberal tenía un efecto sobre el control metabólico y la adaptación a la diabetes a lo largo de 4 años[439]. El buen control de la enfermedad se correlacionó con la cohesión familiar (r=0,38; p<0,01). En los jóvenes prepuberales la cohesión familiar presentó buena correlación con la variable relaciones de pares (p=0,008), la actitud ante la diabetes (p=0,03), y las preocupaciones de la imagen corporal (p=0,05) en comparación con otros jóvenes.

E. cohortes 2+

Un estudio realizado en jóvenes con DM1 entre 11 y 18 años analizó el efecto del estado psicológico, del comportamiento y de la autoestima sobre el control glucémico mediante un seguimiento de 8 años[430]. Los problemas de conducta en la adolescencia se asociaron significativamente con niveles más elevados de HbA_{1C}. El estado psicológico en el seguimiento fue un predictor significativo del ingreso recurrente por cetoacidosis diabética.

E. descriptivo 3

En otro estudio descriptivo[56] se encontró una asociación positiva entre el conocimiento que la familia tiene acerca de la DM1, las buenas relaciones familiares y la menor edad del adolescente con el buen cumplimiento con el régimen de insulina.

E. descriptivo 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En un estudio observacional prospectivo realizado sobre 15.967 jóvenes con DM1[440] con un seguimiento medio de 15,8 años, se identificaron 9 fallecimientos relacionados con la diabetes durante la adolescencia (6 por complicaciones agudas y 3 por neuropatía). El riesgo de mortalidad fue superior en la adolescencia que en la infancia [RR 3,90 (IC 95%: 1,14 a 13,39)].

E. observacional 2+

9.4.2. Factores psicológicos que influyen en el control metabólico durante la adolescencia

La GPC NICE 2004[7] incluye los siguientes estudios:

Un estudio de cohortes[441] demostró que los pacientes con edades entre 14 y 16 años con sintomatología depresiva tenían unos niveles medios de HbA_{1c} significativamente más altos que los pacientes sin sintomatología depresiva [media (DE): 9,0 % (0,85) *vs.* 8,3 % (1,4); p=0,03].

E. cohortes 2+

En un pequeño estudio descriptivo[442] (n=16) de jóvenes con DM1 (rango de edad: 15 a 18 años) la depresión se correlacionó positivamente con el deterioro del control glucémico (r=0,51; p<0,05).

E. descriptivo 3

Un estudio transversal sin grupo control[443] demostró que la sintomatología depresiva en niñas y en los adolescentes de más edad, predice la mala adherencia al tratamiento (p<0,01).

E. descriptivo 3

Un estudio transversal multicéntrico[444] evidenció que la sintomatología depresiva se asoció a un mayor nivel de HbA_{1C} y a mayor número de visitas a urgencias, mientras que no se demostró una relación significativa con el número de hospitalizaciones, el número de episodios de hipoglucemia y/o cetoacidosis.

E. descriptivo 3

Un estudio observacional longitudinal[445] reveló que la presencia de sintomatología depresiva al inicio del estudio predijo el riesgo de hospitalización durante los siguientes 24 meses [OR 2,58 (IC 95%: 1,12 a 5,98)].

E. observacional longitudinal 2+

En el estudio de Pinar *et al.*[437] se demuestra que la presencia de TCA predice peor control glucémico (p<0,001).

E. descriptivo 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.4.3. Adherencia al tratamiento

La GPC NICE 2004[7] incluye los siguientes estudios:

Un estudio realizado en Escocia[446] evidenció que personas de edades entre 10 y 20 años presentan niveles significativamente más altos de HbA_{1c} (p=0,01) y menor adherencia al tratamiento insulínico (p<0,001) que los niños menores o mayores de esa franja de edad.

E. descriptivo 3

En un estudio longitudinal[445] se halló que los datos referidos por los propios pacientes con DM1 respecto a la HbA_{1C} es el mejor predictor de HbA_{1C}, explicando el 30% de la varianza en el caso de los adolescentes y 19% en el caso de los progenitores. La correlación entre el autocuidado referido y el control glucémico fue significativa (p<0,01).

E. descriptivo 3

Naar-King *et al.*[447] examinaron la relación entre la adherencia y el control metabólico, teniendo en cuenta el papel de la presencia de trastornos psicológicos. La presencia de sintomatología de ansiedad y problemas de comportamiento se asociaron con peor adherencia, pero en ultima instancia solo los problemas de comportamiento predijeron peor control metabólico (p<0,01).

E. descriptivo 3

Resumen de evidencia

E. descriptivo 3	La adolescencia se asocia con un peor control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1[446] especialmente si se asocia con problemas de conducta[430; 439].
E. descriptivo 3	El buen control de la enfermedad se correlaciona con la cohesión familiar y el conocimiento que la familia tiene acerca de la diabetes mellitus tipo 1[56].
E. descriptivo 3	Los pacientes con edades entre 14 y 16 años con sintomatología depresiva presentan unos niveles medios de HbA_{1C} significativamente más altos que los pacientes sin sintomatología depresiva[441; 442; 443; 444; 445].
E. descriptivo 3	La presencia de trastornos de la conducta alimentaria predice peor control glucémico (p<0,001)[437].
E. descriptivo 3	Las personas de edades entre 10 y 20 años presentan niveles significativamente más altos de HbA_{1C} (p=0,01) y menor adherencia al tratamiento insulínico (p<0,001) que los niños menores o mayores de esa franja de edad[446].
E. descriptivo 3	La presencia de sintomatología de ansiedad y problemas de comportamiento está asociada con peor adherencia, pero solo los problemas de comportamiento predicen peor control metabólico (p<0,01)[447].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

C	La adherencia al tratamiento es un factor clave en el manejo de la diabetes, por lo que es importante trabajar este aspecto con el paciente adolescente en conjunto con su familia, y analizar las barreras que impiden una adherencia adecuada (ansiedad, depresión, trastornos de la conducta alimentaria y problemas de comportamiento).
C	Los profesionales a cargo de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 deben tener presente que pueden desarrollar trastornos de depresión y/o ansiedad, particularmente cuando hay dificultades de control de la enfermedad o si la enfermedad es de larga duración.
√	En niños y adolescentes con mal control glucémico persistente debe evaluarse el nivel de ansiedad y depresión.
√	Los niños y adolescentes en los que se sospeche la presencia de trastornos de ansiedad o depresión deben ser referidos a profesionales de salud mental.
C	Dada la elevada presencia de trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes con diabetes, especialmente en mujeres, se recomienda estar alerta ante la presencia de sintomatología que pueda indicar la presencia de algún trastorno de la conducta alimentaria o manipulación de insulina. En caso de sospecha se debe contactar y trabajar con el departamento de psiquiatría para realizar el diagnóstico y la terapia oportuna.
√	Se recomienda abordar el tema del uso de alcohol, tabaco y otras drogas con el adolescente con diabetes mellitus tipo 1 a fin de evitar su consumo y de proporcionarle estrategias adecuadas para prevenir episodios de hipoglucemia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.5. Planificación del embarazo

Preguntas para responder

- ¿Es importante planificar el embarazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 1?

La diabetes puede favorecer la aparición de determinados eventos en la mujer embarazada, (infecciones urinarias, candidiasis vaginal, polihidramnios, estados hipertensivos del embarazo y prematuridad) y en el feto o en el neonato (malformaciones y/o abortos, crecimiento intrauterino retardado, macrosomía, miocardiopatía hipertrófica e inmadurez fetal). Además, el embarazo puede afectar al control glucémico en las mujeres con diabetes, incrementando la frecuencia de hipoglucemia y su inadvertencia, o de hiperglucemia por el aumento del lactógeno placentario especialmente a partir de la semana 20 de gestación. La progresión de ciertas complicaciones en la diabetes, especialmente la retinopatía y la nefropatía diabéticas, también pueden verse afectadas durante este periodo.

Se considera de interés analizar los beneficios que puede tener la planificación del embarazo en las mujeres con DM1, en cuanto a la reducción de resultados adversos perinatales (abortos, malformaciones fetales, eclampsias, muerte perinatal u otras complicaciones).

La planificación del embarazo en mujeres gestantes con DM1 consiste en utilizar métodos anticonceptivos para decidir el momento más adecuado para que éste se produzca. Para ello es necesario determinar, en función de las complicaciones maternas secundarias a la DM, el riesgo que conlleva una gestación, y reducir las complicaciones maternofetales con un adecuado control metabólico y vigilancia médica antes de la concepción. Esto se lleva a cabo informando a la pareja de la mutua repercusión entre DM y embarazo, así como de los métodos para prevenir las posibles complicaciones.

La GPC NICE sobre embarazo 2008[9] incluye los siguientes estudios:

Un estudio[449] realizado en 442 mujeres gestantes con DM (73% con DM1) encontró una asociación entre la falta de información acerca de los riesgos fetales antes del embarazo y el riesgo de parto por cesárea [OR 2,9 (IC 95%: 1,1 a 8,2)] y de aumento de la mortalidad neonatal ajustados por la edad de la madre y situación social desfavorable [OR 2,4 (IC 95%: 1,0 a 5,8)].

E. descriptivo 3

Una RS con metaanálisis de 16 estudios observacionales[450] evaluó la influencia de los programas de cuidados preconcepcionales (PCP) en mujeres con diabetes en la reducción del riesgo de anomalías congénitas mayores. Los PCP consistieron en una planificación del control glucémico de manera previa al embarazo. Los resultados obtenidos señalan que de los 2.104 nacimientos, la tasa ponderada de anomalías mayores y menores fue del 2,4% para las mujeres incluidas en los PCP frente al 7,7% para el grupo sin PCP. Los valores relativamente bajos de HbA_{1C} durante el primer trimestre en el grupo con PCP sugieren que el control glucémico durante las primeras semanas del embarazo juega probablemente un papel importante en la prevención de malformaciones.

RS de E. observacionales 2++

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

El estudio de cohortes de McElvy *et al.*[451] evaluó el impacto de un programa sobre cuidados preconcepcionales realizado durante 5 años en tres etapas (PPG I, PPG II, PPG III). Durante el periodo antes del primer programa (PPG I) (1973-1978) n = 79 reveló una tasa de mortalidad perinatal de 7% y una tasa de malformación congénita del 14%. La tasa de mortalidad perinatal se redujo de 3% con el PPG I y el 2% con el PPG II, al 0% en PPG III. La tasa de malformaciones congénitas disminuyó a un mínimo de 2,2% por PPG III.

E. de cohortes 2+

En un ensayo[452] se educó a 84 mujeres con DM (68% DM1) durante 17 semanas antes y durante el embarazo sobre conceptos relativos a la monitorización de niveles de glucosa, dieta y ejercicio, ajustes de dosis de insulina y complicaciones de la diabetes y se les comparó con un grupo de 110 mujeres (60% DM1) a las que se educó sólo durante el embarazo. En el grupo en el que se realizó la educación preconcepcional, se encontró una tasa de anomalías de 1,2% frente al 10,9% que se halló en el grupo en el que se realizó solo la educación en el periodo postconcepcional (p=0,01).

ECA 1+

Un estudio de cohortes prospectivo realizado en 160 mujeres con DM1[453] analizó el control glucémico y la frecuencia de hipoglucemia severa en función de la planificación del embarazo. Los resultados del estudio fueron los siguientes:

E. cohortes 2+

- 68,8% de los embarazos fueron planificados *vs.* 33,8% no planificados.
- 29,4% de las mujeres con DM1 presentaron hipoglucemia severa durante el embarazo, 21,9% en el primer trimestre; 18,1% en el segundo trimestre y 10,6% en el tercer trimestre.
- La duración de la diabetes se asoció a un incremento en el riesgo de padecer hipoglucemia severa durante el embarazo (p=0,012).
- La duración de la diabetes estuvo correlacionada con el número total de episodios de hipoglucemia severa durante el embarazo (r=0,191; p=0,017) y durante el primer trimestre (r=0,16; p=0,05). La duración de la diabetes en las mujeres que tuvieron un episodio de hipoglucemia severa fue de media (DE) 19,2 años (7,2).
- El número total de episodios de hipoglucemia severa durante el embarazo se asoció con la media de HbA_{1C} en el primer trimestre (r=0,17; p=0,043).
- El 56% de las mujeres usó 4 o más inyecciones al día durante el periodo previo al embarazo, aumentando al 77% y el 83% en los trimestres 1 y 3 respectivamente y esto no se asoció con un aumento de la hipoglucemia.
- Las mujeres que consiguieron un HbA_{1C} menor de 6,5% (n=41) durante el primer trimestre tuvieron menos probabilidades de experimentar hipoglucemia severa en el segundo trimestre (7,3 *vs.* 25%;

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

p=0,019) y en el tercer trimestre (0 *vs.* 16%; p=0,003) que aquellas mujeres con un HbA_{1C} mayor en el primer trimestre. Estas mujeres tuvieron una menor duración media de la diabetes, aunque esta diferencia no es significativa.

- La disminución de HbA_{1C} entre el periodo previo al embarazo y el primer trimestre no se asoció con hipoglucemia severa en el primer trimestre. Sin embargo, una mayor disminución de HbA_{1C} entre los trimestres 1 y 2 si estuvo correlacionada con el número de episodios de hipoglucemia severa en el segundo trimestre (r=0,194; p=0,021).
- Se observó una diferencia significativa en el HbA_{1C} entre embarazos planificados y no planificados. Además, en los embarazos planificados hubo un mayor número de hipoglucemias severas que en los no planificados (p=0,047).
- No hubo diferencias significativas en el control glucémico o en el riesgo de hipoglucemia severa entre mujeres que usaban análogos de insulina y las que no en ningún momento del embarazo, aunque si hubo una tendencia a la significatividad en el tercer trimestre (HbA_{1C} 6,4 *vs.* 6,7%; p=0,06).
- La caída en la media de HbA_{1C} entre la etapa previa al embarazo y el primer trimestre fue significativamente mayor (1,0 *vs.* 0,5%) en aquellas mujeres que usaban análogos de insulina en él (n=43; p=0,005), pero sin que se diera un incremento en el número de hipoglucemias severas.

Las mujeres fumadoras (n=40) y aquellas con retinopatía previa al embarazo (n=36) tuvieron 3 veces más probabilidades de sufrir un episodio de hipoglucemia severa en el tercer trimestre (p=0,029; p=0,03). Aunque aquéllas con retinopatía previa al embarazo tenían un duración de la diabetes (19,8 *vs.* 12,3 años, p=0,001), la duración de la diabetes no se asoció con hipoglucemia severa en el tercer trimestre.

E. cohortes 2+

Un estudio de cohortes[454], que incluyó 46 mujeres con DM1 y nefropatía antes del embarazo, analizó las complicaciones durante la gestación incluyendo aborto en el primer trimestre, preclampsia, parto prematuro, peso y longitud del bebé, admisión a la UCI neonatal y pérdida fetal. Como resultados se observó que 31 mujeres (67%) tuvieron al menos una complicación durante el embarazo. El IMC fue el único parámetro con diferencia significativa entre los grupos, siendo mayor en las mujeres con un embarazo complicado frente a las que no tuvieron complicaciones [media (DE) 27 (9) *vs.* 24 (3); p=0,027]. No se hallaron diferencias entre los grupos en relación al consejo preconceptivo (60% *vs.* 67%), el control glucémico previo al embarazo (HbA_{1C} 7,5 *vs.* 7,1%), la prevalencia de los pacientes que presentaron un correcto control glucémico (44% *vs.* 42%), la ganancia de peso durante el embarazo (12,4 *vs.* 10,6 kg), la duración de la DM (18 *vs.* 19,7 años) y la proporción de pacientes tratados con IECA antes del embarazo (26 *vs.* 33%). Los autores concluyeron que el sobrepeso está asociado con malos resultados en el embarazo en pacientes con DM1 y diferentes grados de nefropatía.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RS ECA y observacionales 2++

Una RS con metaanálisis[455] que incluyó un ECA y 19 estudios observacionales en pacientes con DM1 y DM2, analizó los efectos del control glucémico con niveles de glucemia en ayunas ≤ 5,7 mmol/l o glucemia posprandial ≤ 7,8 mmol/l y/o HbA_{1C} ≤ 7,0%, asesoramiento o educación sobre la diabetes, el uso de anticonceptivos hasta la optimización de control de la glucemia, el consumo de multivitaminas y/o ácido fólico en el periodo de preconcepción sobre las complicaciones durante el embarazo. Los resultados del metaanálisis sugieren que el cuidado preconceptivo es efectivo en la reducción de las malformaciones congénitas, [RR 0,25 (IC 95%: 0,15 a 0,42)], [NNT 17 (IC 95%: 14 a 24)], parto prematuro, [RR 0,70 (IC 95%: 0,55 a 0,90)], [NNT 8 (IC 95%: 5 a 23)] y en la mortalidad perinatal [RR 0,35 (IC 95%: 0,15 a 0,82)], [NNT 32 (IC 95%: 19 a 109)]. En estas pacientes, el cuidado preconceptivo disminuyó los niveles de HbA_{1C} en el primer trimestre de embarazo en una media de 2,43% (IC 95%: 2,27 a 2,58).

Resumen de evidencia

E. cohortes 2+	En mujeres con diabetes mellitus tipo 1 los embarazos planificados tienen un mejor control metabólico y un mayor riesgo de hipoglucemia[453].
ECA 1+ E. cohortes 2+ RS de e. observacionales 2++	El cuidado preconceptivo es efectivo en la reducción de las malformaciones congénitas[450; 454; 455], parto prematuro[455] y en la mortalidad perinatal[449; 451; 452; 455].
RS de e. observacionales 2++	El cuidado preconceptivo disminuye los niveles de HbA_{1C} en el primer trimestre de embarazo[455].
E. cohortes 2+	El sobrepeso está asociado con malos resultados en el embarazo en pacientes con DM1 y diferentes grados de nefropatía[454].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

B	Al igual que todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, las adolescentes y mujeres en edad fértil deberían participar en programas de educación diabetológica con objeto de favorecer el control de su enfermedad y fomentar su autocuidado. Estos programas deberían incluir específicamente nociones sobre la importancia del control previo a la concepción, así como las recomendaciones generales para el embarazo (suplementos vitamínicos, supresión de fármacos teratógenos, etc.). Es conveniente su recuerdo en consultas sucesivas para asegurar un embarazo en óptimas condiciones.
B	En mujeres que planifican quedarse embarazadas se considera relevante la realización de una consulta preconcepcional para establecer los objetivos de control, instaurar el tratamiento correspondiente (ácido fólico, yodo, etc.), revisar las posibles complicaciones y dar «luz verde» para el embarazo.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.6. Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1 durante el embarazo

Preguntas para responder

- ¿Cómo afecta el embarazo a la evolución de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 1?

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.6.1. Evolución de la retinopatía durante el embarazo

La GPC NICE sobre embarazo 2008[9] aporta evidencia sobre este tema.

En un estudio de cohortes prospectivo[456] se valoró la progresión de la retinopatía durante el embarazo de 180 mujeres (270 embarazos) frente a 500 mujeres no embarazadas durante 6,5 años de seguimiento. Se observó que las mujeres embarazadas tenían un riesgo 1,63 veces mayor de empeoramiento de la retinopatía en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con las no embarazadas (p<0,05). El OR alcanzó su punto máximo durante el segundo trimestre (OR 4,26; p=0,001) y persistió hasta 12 meses después del embarazo (OR 2,87; p=0,005).

E. de cohortes 2+

En un estudio observacional[457] se evaluó la incidencia, prevalencia, progresión y factores de riesgo de la retinopatía diabética durante el embarazo. Un total de 65 mujeres embarazadas y con DM1 fueron evaluadas antes del embarazo, en cada trimestre del embarazo, y a los 12 meses tras el parto. La progresión de la retinopatía se produjo en el 73,5% de las pacientes que presentaban retinopatía antes de la concepción y en 22,5% se produjo retinopatía diabética proliferativa. Sólo el 26% de las mujeres que no presentaban retinopatía al comienzo del embarazo presentaron progresión de la misma. La duración de la diabetes (p=0,007) y la HbA_{1c} fueron superiores en el grupo con progresión que en el grupo sin progresión en todos los momentos en los que se evaluó, pero sólo en el tercer trimestre la diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,04).

E. observacional longitudinal 2+

Un estudio de cohortes analizó la progresión de la retinopatía en 154 mujeres con DM1 durante el embarazo y a las 6 y 12 semanas después del parto[458] encontrando que 51 mujeres (33,11%) presentaron progresión de la retinopatía durante el embarazo y se observó regresión postparto en 13 mujeres (8,44%). La progresión de la retinopatía se asoció significativamente con los cambios en el control glucémico al principio del embarazo, la hipertensión crónica y la hipertensión inducida por el embarazo.

E. de cohortes 2+

9.6.2. Evolución de la nefropatía durante el embarazo

No se han encontrado estudios que analicen esta cuestión.

Resumen de evidencia

E. de cohortes 2+	La retinopatía diagnosticada antes del embarazo tiende a empeorar durante el mismo[456; 282], especialmente durante el segundo trimestre[456].
E. de cohortes 2+	La progresión de la retinopatía se asocia con los cambios en el control glucémico al principio del embarazo, la hipertensión crónica y la hipertensión inducida por el embarazo[458].

Recomendaciones

B	Se recomienda planificar el embarazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 hasta lograr un adecuado control glucémico y realizar la valoración de la posible retinopatía y nefropatía antes y durante el embarazo.
√	Se recomienda comunicar a la pareja la mutua repercusión entre diabetes mellitus tipo 1 y embarazo, haciendo referencia expresa a las posibles complicaciones que pueden surgir, así como a los métodos para prevenirlas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.7. Control metabólico durante el embarazo

Preguntas para responder

- ¿Cuál debería ser el control metabólico previo y durante el embarazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 1?

Si bien existe acuerdo en relación a la necesidad de informar a las mujeres con DM1 sobre la necesidad de llevar un adecuado control glucémico de manera previa al embarazo y durante el mismo, no hay acuerdo en relación a lo que se entiende por un control glucémico adecuado durante esta etapa y cuáles son las metas que se han de establecer para estas mujeres con el objetivo de obtener mejores resultados para ellas y menor morbimortalidad perinatal.

La GPC NICE 2008[9] incluyó 23 estudios de cohortes[459; 460; 461; 462; 463; 464; 465; 466; 467; 468; 469; 470; 471; 472; 473; 474; 475; 476; 477; 478; 479; *480*] y estableció una asociación entre el control preconcepcional y la incidencia de abortos y malformaciones congénitas.

• Riesgo de malformaciones congénitas:

Un estudio de cohortes[459] en 488 mujeres con DM1 relacionó la HbA_{1C} del primer trimestre y la aparición de malformaciones (p=0,02), demostrando que el riesgo aumenta paulatinamente a mayores niveles de HbA_{1C} en el primer trimestre de embarazo

E. de cohortes 2+

Asimismo otro estudio de cohortes[474] encontró que la tasa de malformaciones mayores aumentaba significativamente en las mujeres cuyo nivel de HbA_{1C} en el primer trimestre de embarazo superaba los valores de 12,7%.

E. de cohortes 2+

Un estudio[460] que incluyó 435 mujeres embarazadas (289 con DM1 y 146 con DM2) comparó mujeres con niveles de HbA_{1C} superiores a 8% durante el primer trimestre frente mujeres con HbA_{1C} inferiores este valor, observando mayores tasas de malformaciones congénitas en el primer grupo [(8,3% *vs.* 2,5%; OR 3,5 (IC 95%: 1,3 a 8,9); p<0,01].

E. de cohortes 2+

Otro estudio de cohortes que estudió 142 embarazos en mujeres con DM1[476] detectó malformaciones congénitas en 17 neonatos (seis menores y 11 mayores). La HbA_{1C} basal fue significativamente mayor en el grupo con malformaciones menores [media (DE): 9,3% (1,9); p<0,05)] y en el grupo con malformaciones mayores [media (DE): 9,6% (1,8); p<0,001)] que en el grupo sin malformaciones [media (DE): 8,0% (1,4)].

E. de cohortes 2+

Se detectaron malformaciones congénitas en el 48% (3/63) de las mujeres con HbA_{1C} menor de 8%, 12,9% (8/62) en aquellas con HbA_{1C} de 8 a 8,9% y 35,3% (6/17) en las que presentaban niveles medios igual o mayores a 10%.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Un estudio realizado por Miller *et al.* en 116 mujeres con DM1[470] demostró que no aparecieron malformaciones (0/19) en la descendencia de mujeres con nivel de HbA_{1C} de 6,9% o menor. En las mujeres con HbA_{1C} en el rango de 7,0 a 8,5%, el porcentaje que presentaron malformaciones fue del 5,1% (2/39). E. de cohortes 2+

Un estudio de cohortes que realizó seguimiento a 83 mujeres embarazadas[466], 63 con DM1 y 20 con DM2, examinó la relación entre los niveles de HbA_{1C} durante el primer trimestre y la aparición de malformaciones congénitas. En 9 casos aparecieron malformaciones congénitas, todas ellas con niveles de HbA_{1C} superiores a 9,5% durante el primer trimestre (7 con HbA_{1C} superior a 11,5% y 6 con HbA_{1C} superior a 13,5%). E. de cohortes 2+

En otro estudio de cohortes[471] en una muestra de 229 mujeres con DM1 embarazadas se observó que el valor umbral para aumentar el riesgo de aborto o malformaciones es una glucemia en el primer trimestre entre 120 a 130 mg/dL o una HbA1c de entre 12 a 13%. Debajo de estos niveles de glucemia el riesgo es comparable al de las mujeres no diabéticas. E. de cohortes 2+

• Riesgo de abortos espontáneos:

Un estudio de cohortes con una muestra de 105 mujeres con DM1[477] informó de abortos espontáneos en 18 mujeres. La HbA_{1C} durante el primer trimestre fue [media (DE) 9,4% (2,3)] lo que no fue significativamente diferente de la media de HbA_{1C} de los embarazos que culminaron en bebé con malformación [media (DE) 10,3 (1,9)] o ningún resultado adverso [media (DE) 8,9% (2,3)]. E. de cohortes 2+

En un estudio de cohortes[466] en 83 mujeres (63 mujeres con DM1 y 20 con DM2), la tasa de abortos espontáneos fue del 26,5% (22 embarazos). No se produjeron abortos espontáneos en mujeres con HbA_{1C} inferior al 7,5% durante el primer trimestre. Un aborto ocurrió en una mujer con HbA_{1C} entre 7,5 y 9,4%, 21 en mujeres con HbA_{1C}>11,5% y dos de ellas >13,5%. E. de cohortes 2+

Un estudio de cohortes en 303 mujeres con DM1[474] encontró que las tasas de abortos espontáneos fueron significativamente mayores cuando la HbA_{1C} en el primer trimestre era mayor de 11,0% frente a media normal en mujeres no diabéticas de [media (DE) 5,9% (0,57)]. E. de cohortes 2+

Un estudio de cohortes que analizó 84 embarazos en mujeres con DM1[469] encontró que las mujeres que habían tenido un aborto espontáneo, tenían una HbA_{1C} significativamente mayor [media (DE) 12,0% (0,6)] que las mujeres cuyo embarazo avanzaba más allá de 20 semanas [media (DE) 10,7% (0,3); p<0,05]. Los resultados sugieren que el pobre control glucémico alrededor de la concepción es un factor más importante que en las semanas inmediatamente anteriores a la aborto espontáneo. E. de cohortes 2+

En otro estudio de cohortes con 215 mujeres con DM1[471], 52 mujeres (24%) tuvieron abortos espontáneos. El valor umbral para aumentar el riesgo de aborto o malformaciones es una glucemia en el primer trimestre entre 120 a 130 mg/dL o una HbA_{1c} de entre 12 a 13%. E. de cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Un estudio de cohorte de 116 embarazos en 75 mujeres con DM1[468] encontró que era significativamente más probable que los abortos espontáneos ocurran cuando la HbA_{1C} era mayor de 12% (p<0,05).

• Otros resultados neonatales:

E. de cohortes 2+

Un estudio de cohortes examinó el efecto del control glucémico en diferentes momentos del embarazo, en cuanto a resultados adversos (muerte perinatal y/o malformación congénita en 990 embarazos)[465]. La media de HbA_{1C} en los 0-3 meses antes de la concepción fue de 8,0% (rango intercuartilico 7,3 a 9,1) en el grupo de resultados clínicos adversos en comparación con 7,6% (rango intercuartilico 6,8 a 8,5) en el otro grupo (p=0,005). Las mujeres con resultados clínicos adversos recibieron con menor frecuencia orientación antes de la concepción (42% *vs.* 59%; p=0,002) y realizaron en menor proporción mediciones de los niveles de glucosa diariamente hasta la concepción (23% *vs.* 35%, p=0,019).

E. observacional 3

En un estudio observacional[481] se analizaron 211 embarazos en 132 mujeres, con 61 resultados adversos (29%) incluyendo abortos espontáneos, interrupciones del embarazo por razones médicas, muertes neonatales y malformaciones congénitas. Las madres con pobre control glucémico preconcepcional y en el momento de la concepción (HbA_{1C} ≥7,5%) tuvieron una tasa de resultados adversos casi tres veces mayor que las madres con buen control glucémico [OR 2,59 (IC 95%: 1,11 a 6,03) y OR 2,71 IC 95%: 1,39 a 5,28 respectivamente)].

RS de ECA de baja calidad 1+/-

En una RS[482] se incluyeron ECA que comparasen diferentes objetivos de control glucémico en mujeres embarazadas con DM1 o DM2. Se incluyeron 3 ensayos en mujeres con DM1 (223 mujeres y niños), y todos con un alto riesgo de sesgo. Dos ensayos compararon objetivos de control glucémico muy estrictos (3,33 a 5,0 mmol/L glucosa en sangre en ayunas) con metas de control glucémico estrictas-moderadas (4,45 a 6,38 mmol/L).

Con un cuerpo de evidencia limitado se encontraron pocas diferencias en los resultados entre las medidas de control glucémico estricto y estricto-moderado en mujeres embarazadas con DM1 preexistente. Se evidenciaron efectos adversos (incremento de la preeclampsia, cesáreas y niños con alto peso al nacer con percentil>90) para niveles de glucosa en ayunas por encima de 7 mmol/L.

Resumen de evidencia

E. de cohortes 2+	Numerosos estudios prospectivos han demostrado una asociación entre un buen control metabólico durante el primer trimestre de embarazo y una menor incidencia de malformaciones congénitas[459; 460; 466; 469; 470; 471; 474; 476].
E. de cohortes 2+	El nivel de HbA_{1C} que ha demostrado estar relacionado con la no presencia de malformaciones es 6,9% o menor[470].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

E. de cohortes 2+	El mal control glucémico alrededor de la gestación tiene más relación con la presencia de un aborto espontáneo que el control glucémico durante las semanas previas al mismo[469].
E. de cohortes 2+	El riesgo de presentar abortos espontáneos es mayor con valores de HbA_{1C} mayores de 12% ($p<0,05$)[468; 471].

Recomendaciones

B	En mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 han de acordarse metas individualizadas en el autocontrol de la glucosa en sangre, teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia. Se han de tratar de mantener niveles de HbA_{1C} por debajo de 6,2% siempre que se pueden alcanzar de manera segura.
B	Se ha de informar a estas mujeres acerca de que cualquier disminución de los niveles de HbA_{1C} por debajo de 6,2% reduce el riesgo de malformaciones congénitas y recomendarles no sobrepasar niveles mayores de 6,9%.
B	Se debería desaconsejar el embarazo a las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 cuyos niveles de HbA_{1C} estén por encima del 8% de forma temporal hasta conseguir un control metabólico óptimo.
D	Situaciones que hacen desaconsejable la gestación: • Niveles de HbA_{1C} mayores de 8%. • Nefropatía grave (creatinina plasmática > 2 mg/dl o proteinuria > 3 g/24 horas y/o HTA de difícil control). • Cardiopatía isquémica. • Retinopatía proliferativa grave, con mal pronóstico visual. • Neuropatía autonómica grave.
√	Es necesario proporcionar información a la futura gestante y a su pareja sobre la necesidad, en primer lugar, de valorar la situación de la diabetes materna para detectar posibles contraindicaciones de una gestación y, en segundo lugar, expresar la conveniencia de una participación activa de ambos para la consecución de los objetivos preconcepcionales.
B	Se ha de ofrecer a las mujeres que estén planificando quedarse embarazadas medidas mensuales o bimensuales del HbA_{1C}.
B	Las mujeres que estén planificando quedarse embarazadas y requieran de intensificación de la terapia insulínica han de ser informadas de la necesidad de incrementar la frecuencia del autoanálisis de la glucosa en sangre, incluyendo controles tanto en situación de ayunas como pre y postprandriales. En caso necesario, se ofertará tratamiento con bomba de infusión continua de insulina.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

√	Se les han de ofrecer tiras reactivas para la autoevaluación de la cetonuria o la cetonemia si presentan hiperglucemia o se encuentran mal.
√	La atención a la paciente con diabetes mellitus tipo 1 ante la planificación del embarazo, su seguimiento y el parto debe realizarse en un hospital que cuente con personal con dedicación específica a estos aspectos (enfermera educadora, endocrinólogo, obstetra, neonatólogo).
√	Durante el embarazo, la frecuencia de visitas debería ser al menos de carácter mensual, tanto con endocrinología como con obstetricia.
√	Dado que se recomienda una medición de HbA_{1C} mensual sería aconsejable que se hiciera en muestra capilar y no venosa.
√	Debe contemplarse un aumento del consumo de tiras reactivas para medición de glucemia, cetonuria y/o cetonemia.
√	Deben existir protocolos de optimización de control glucémico.
√	Se recomienda establecer un protocolo de atención en el parto con pautas generales de necesidades de aporte de hidratos de carbono e insulina, que debe ser conocido por el personal implicado, así como un protocolo de atención al recién nacido.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.8. Anticoncepción y diabetes mellitus tipo 1

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los métodos anticonceptivos más aconsejables en mujeres con diabetes mellitus tipo 1?

En preguntas anteriores se ha determinado la importancia de la planificación del embarazo en mujeres con DM1 de forma que permita intensificar el tratamiento de la DM1 hasta alcanzar un adecuado control glucémico y controlar las enfermedades asociadas (retinopatía, nefropatía, etc.) de manera previa a la concepción.

Es por ello importante identificar los métodos anticonceptivos más efectivos y seguros para las mujeres con DM1.

GPC NICE 2008[9] no aporta evidencia sobre este tema.

RS de ECA 1++

Una RS realizada en mujeres con diabetes (75% con DM1)[483] incluyó tres ECA para comparar la efectividad y seguridad de anticonceptivos hormonales frente a los no hormonales. Los autores concluyeron que no existía evidencia suficiente que permitiese decidir entre la conveniencia de indicar anticonceptivos hormonales o no hormonales para mujeres con DM1. Por consenso de los autores recomendaron el dispositivo intrauterino (DIU) de cobre como primera elección de anticoncepción más segura en las pacientes con DM hasta que no se demuestre la inocuidad de los anticonceptivos hormonales. No obstante, consideraron probable que también fuese seguro el uso del DIU que libera levonorgestrel (LNG), ya que su uso no se ha relacionado con efectos sobre el metabolismo de la glucosa.

Consenso de expertos 4

Un informe de la OMS[484] sobre los criterios médicos de elegibilidad para los distintos métodos anticonceptivos valoró tanto la propia condición médica de diabetes y todas las complicaciones y circunstancias que pueden concurrir, estableciendo diferentes recomendaciones en función de las características individuales de cada paciente. Estas recomendaciones se resumen en el Anexo 7.

Resumen de evidencia

RS de ECA 1++ Consenso de expertos 4	No existe evidencia suficiente sobre la efectividad y seguridad de los métodos anticonceptivos en mujeres con DM1. Las recomendaciones proceden del consenso de entidades y organizaciones de prestigio.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

D	En mujeres con diabetes tipo 1 se recomienda utilizar el DIU de cobre como método anticonceptivo más seguro. No se puede descartar el uso de DIU que libera levonorgestrel, ya que no se han observado que afecte al metabolismo de la glucosa.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.9. Manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con necesidades especiales

Preguntas para responder

- ¿Cómo adaptar el manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes con necesidades especiales?

9.9.1. Población inmigrante

En los últimos años España se ha convertido en uno de los países de la Unión Europea que recibe mayor número de inmigrantes, suponiendo en el año 2009 la población inmigrante el 12% del total. Hay que señalar que el 44,81% de todos los inmigrantes censados en España se repartían en tres provincias (Madrid, Barcelona y Alicante).

El manejo clínico de la DM1 en las personas inmigrantes puede presentar dificultades debido a la existencia de barreras idiomáticas, culturales y religiosas.

Manejo clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en pacientes musulmanes durante el Ramadán

El Ramadán es el mes sagrado del Islam que tiene lugar en el noveno mes del calendario lunar. Durante este periodo los fieles musulmanes practican ayuno, tanto de alimentos sólidos como líquidos, incluida el agua, y de medicamentos desde la salida del sol hasta su puesta. Generalmente se realizan dos ingestas al día: una antes de que amanezca (suhur) y otra después de la puesta del sol (iftar).

Las personas menores de 12 años, las de edad avanzada, las mujeres embarazadas y aquellas personas que padecen determinadas enfermedades están exentas de su cumplimiento. Sin embargo, es frecuente que los pacientes musulmanes insistan en ayunar durante el Ramadán, lo cual aumenta de forma importante el riesgo de desarrollar complicaciones agudas en las personas con DM1. Los riesgos asociados al ayuno en personas con diabetes son la hipoglucemia, la hiperglucemia, la cetoacidosis diabética, la deshidratación y la trombosis[485].

Al Arouj *et al.*[486] han categorizado por consenso a los pacientes con DM en función del riesgo de presentar complicaciones durante el ayuno:

Riesgo muy alto si existe:

- Hipoglucemia severa en tres meses anteriores.
- Historia de hipoglucemias recurrentes.
- Pobre control diabético.
- Cetoacidosis en tres meses anteriores.
- Diabetes tipo 1.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Enfermedad intercurrente.
- Coma hiperosmolar en tres meses anteriores.
- Intensa labor física.
- Embarazo.
- Hemodiálisis.

Riesgo alto si existe:

- Control moderado de la diabetes (glucemia 150-300 mg/dl; HbA_{1C} 7,5-9,0%).
- Insuficiencia renal.
- Complicaciones macrovasculares avanzadas.
- Pacientes que viven solos.
- Factores adicionales de riesgo.
- Edad avanzada, alteraciones de salud.
- Fármacos que afecten al nivel de conciencia.

Las categorías identificadas por este autor como «riesgo moderado» y «riesgo bajo» son únicamente aplicables a pacientes con DM2.

La GPC NICE 2004[7] recoge esta cuestión, pero no aporta evidencia específica sobre el tema y sus recomendaciones se han basado en el consenso.

La *American Diabetes Association*[486] recomienda la administración de dos dosis de una mezcla de insulina NPH e insulina rápida del tipo 30/70 antes de las dos ingestas principales. Así mismo recomienda invertir las dosis, administrando la dosis habitual de la mañana antes de la comida nocturna (iftar), y reducir a la mitad la dosis nocturna, que se administrará antes de la ingesta previa al amanecer (suhur), de forma que disminuya el riesgo de hipoglucemia durante el periodo diurno.

Opinión de expertos
4

En un ECA con diseño cruzado de la Universidad de Minnesota[487] con 15 pacientes con DM1 y HbA_{1C} menor del 7,5%, se administró una dosis de insulina glargina a las 22 horas y una dosis de insulina rápida antes de las comidas, comparando la glucemia medida cada 2 horas durante un día en el que recibieron desayuno, comida y cena frente a otro en el que solo recibieron cena (18 horas de ayuno). No se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, excepto en la glucemia de las 9 de la mañana. Solo se describieron dos episodios de hipoglucemia leve durante el ayuno.

ECA
1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En un estudio aleatorizado y cruzado en 64 pacientes con DM1 que se llevó a cabo en un centro sanitario de Marruecos, se comparó un tratamiento insulínico basado en 2 dosis de mezcla de insulina NPH y rápida frente a dos dosis de mezcla de insulina NPH y análogo de insulina ultrarrápida (lispro). Se observó una mejoría en la glucemia posprandial en el grupo tratado con lispro (descenso de 45 *vs.* 61,2 mg/dl; p=0,026). El número de hipoglucemias fue significativamente menor en el grupo tratado con insulina lispro con respecto al tratado con insulina rápida (15 *vs.* 21; p=0,004)[488]. **ECA 1+**

En un estudio realizado en un centro sanitario del Líbano que incluyó 17 pacientes con DM1[489], a los que se administró el 85% de la dosis habitual de insulina en dos partes iguales repartidos entre el suhur (antes del amanecer) e iftar (después del anochecer), un 70% en forma de insulina ultralenta y un 30% en forma de insulina rápida. Con esta pauta no se objetivaron cambios en los niveles de HbA_{1C} ni mayor riesgo de hipoglucemias. **E. observacional 2+**

Antes de Ramadán, la insulina de acción intermedia fue cambiada a ultralenta en todos los pacientes. La dosis total de insulina administrada a los pacientes en ayunas al final del Ramadán [media (DE) 45,7 U/día (14,4)] fue menor que la dosis total de insulina administrada antes del ayuno [media (DE) 52,8 U/día (13,1); p<0,05]. No se registraron episodios de hipoglucemia severa durante el día.

En un estudio descriptivo[490] realizado en Líbano en 9 pacientes con DM1 que ayunaron durante el Ramadán se aplicó durante la semana anterior al ayuno un régimen basado en una inyección diaria de insulina glargina y tres dosis de insulina lispro o aspart antes de cada comida. Al comienzo del ayuno se redujo la dosis previa al Ramadán en un 20% y se administró una dosis de insulina glargina y dos dosis de lispro o aspart antes del suhur y del iftar. No se encontraron diferencias significativas en HbA_{1c} antes y después del ayuno, aunque dos pacientes interrumpieron el ayuno por episodios de hipoglucemia. **E. descriptivo 3**

Resumen de la evidencia

1+	La terapia basal bolus eliminando los bolus de las comidas que no se realicen, permite un adecuado control metabólico en personas con diabetes mellitus tipo 1 que practican el ayuno durante el Ramadán[486; 487; 488; 489].

Recomendaciones

Población inmigrante. Recomendaciones generales

√	Si el paciente con diabetes mellitus tipo 1 presenta dificultades para la comprensión del idioma es recomendable la utilización de sistemas de traducción automática (vía teléfono o mediante métodos audiovisuales de preguntas abiertas y cerradas) o mediante traducción directa durante la consulta.
√	Además es recomendable la utilización de soportes gráficos sencillos que faciliten la comprensión de la enfermedad y de las pautas a seguir.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones para pacientes musulmanes durante el Ramadán

Antes del Ramadán

√	Informar al equipo asistencial sobre el concepto de Ramadán y sobre los riesgos que plantea el ayuno.
√	Planificar el proceso con antelación suficiente a la celebración del Ramadán.
√	Identificar a los pacientes de religión musulmana con diabetes mellitus tipo 1.
√	Realizar una entrevista clínica con estos pacientes para conocer su deseo de cumplir el precepto del Ramadán.
√	Informar a estos pacientes sobre la posibilidad de no realizar el Ramadán por sufrir una enfermedad crónica y sobre los riesgos que implica.
√	Evaluar la existencia de criterios mayores para desaconsejar firmemente el cumplimiento del Ramadán: • Diabetes con mal control metabólico. • Complicaciones crónicas de la diabetes avanzadas: insuficiencia renal, cardiopatía isquémica con angor inestable, macroangiopatía periférica avanzada. • Hipoglucemias frecuentes, graves o sin clínica adrenérgica. • Cetoacidosis diabética en los meses previos al Ramadán. • Gestación. • Actividad física intensa durante el día. • Edad avanzada con dependencia de otras personas.
√	En caso de que no se cumplan estos criterios y el paciente desee cumplir el precepto, se considera conveniente realizar las modificaciones terapéuticas oportunas antes y durante el Ramadán respecto a dieta y ejercicio: • Optimizar la glucemia y control metabólico 1-2 meses antes. • Educación diabetológica específica (síntomas de hiper e hipoglucemias, planificación de comidas y actividad física, administración fármacos y actitud frente a complicaciones).

Durante el Ramadán

√	Individualizar el plan de cuidados.
√	Realizar determinaciones frecuentes de glucemia.
√	Evitar alimentos ricos en hidratos de carbono de absorción rápida y grasas.
√	Consumir preferentemente alimentos compuestos por hidratos de carbono complejos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

√	Se puede incluir frutas, vegetales y yogur.
√	Practicar el suhur inmediatamente antes de la salida del sol y no de madrugada.
√	Beber líquidos sin azúcar para saciar la sed.
√	Reducir los alimentos fritos.
√	Realizar una actividad física normal, evitando excesivos ejercicios físicos.
√	Romper el ayuno si glucemia es menor de 60 o mayor de 300 mg/dl.
√	Asegurar una ingesta suficiente de líquidos.
A	Adecuar el tratamiento farmacológico con insulina: como norma general se recomienda una terapia basal bolus eliminando los bolus de las comidas que no se realicen.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

9.9.2. Pacientes con discapacidad visual

No se han encontrado estudios al respecto.

Recomendaciones

√	Proporcionar material educativo en formato audio, en sistema braille, o editado en caracteres grandes.
√	Facilitar la asistencia a las sesiones educativas realizándolas en ubicaciones accesibles por transporte público.
√	Publicitar las charlas informativas con anuncios breves en formato auditivo.
√	Si se utilizan diapositivas para transmitir información clave en las charlas educativas es importante acompañarlas de una sencilla descripción verbal de los contenidos de cada diapositiva.
√	Proporcionar información sobre herramientas y técnicas de autocontrol para personas con trastornos visuales, como: • «Glucómetros parlantes» que guían al paciente mediante un mensaje de voz sobre los pasos a seguir para realizar la prueba y le comunica vía auditiva los resultados. • Glucómetros con pantalla grande y números fácilmente reconocibles. • Glucómetros con pantalla retroiluminada. • Técnicas para la inspección táctil de los pies.
√	Inyectores de insulina: • Facilitar inyectores que presenten una distinción táctil para los pulsadores de insulina rápida o lenta. • Los inyectores de insulina que emiten algún tipo de sonido al pasar de una dosis a otra facilitan la autonomía de los pacientes, de forma que pueden calcular la dosis sin ver la ruleta.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

10. Complicaciones agudas

10.1. Hipoglucemia

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente de la diabetes. Una GPC canadiense[491] define la hipoglucemia mediante la *triada de Whipple*:

1) Aparición de síntomas autonómicos o neuroglicopénicos;
2) Un nivel bajo de glucemia (<4,0 mmol/l o 72 mg/dl) para pacientes tratados con insulina o productos que provocan la secreción de insulina;
3) Mejoría sintomática a la administración de hidratos de carbono.

No obstante, no hay unanimidad a la hora de definir el nivel de glucemia para diagnosticar hipoglucemia. La *American Diabetes Association*[492] estableció el nivel de glucemia para definir la hipoglucemia en adultos en 70 mg/dl (3,9 mmol/l) y la Sociedad Española de Diabetes[493], en 60 mg/dl (3,3 mmol/l).

La hipoglucemia puede aparecer en distintas circunstancias:

- Dosis de insulina excesiva.
- Insuficientes hidratos de carbono en las comidas.
- Comidas retrasadas en el tiempo.
- Ejercicio extra para la dosis de insulina administrada.
- Administración de la insulina en músculo en lugar de en tejido subcutáneo.
- Errores en la administración de insulina (administración de insulina rápida en lugar de retardada, o errores de dosis).
- Bañarse o ducharse con agua muy caliente poco después de haberse inyectado la insulina.

Los efectos y riesgos a corto plazo de los episodios de hipoglucemia pueden variar desde ligeras molestias y situaciones desagradables por los síntomas asociados hasta situaciones de riesgo, que pueden darse principalmente en casos de hipoglucemia severa; por ejemplo, durante la conducción de vehículos o durante el manejo de maquinaria.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

10.1.1. Síntomas de sospecha

Es fundamental reconocer los síntomas de sospecha para iniciar el tratamiento y prevenir la progresión hasta una hipoglucemia severa.

Recomendaciones

D

Se sospechará un episodio de hipoglucemia ante la presencia de uno o varios de los siguientes síntomas:

Síntomas de hipoglucemia

Autonómicos / adrenérgicos / neurogénicos		Neurológicos / neuroglucopénicos	
• Sudoración • Palidez • Temblor • Taquicardia	• Ansiedad • Hambre • Náusea • Debilidad • Hormigueo	**Síntomas psiquiátricos:** • Confusión • Alteración del comportamiento • Agresividad • Habla incoherente • Lapsus de conciencia	**Síntomas Neurológicos:** • Mareo y debilidad • Dolor de cabeza • Visión alterada, doble o borrosa • Afasia • Disartria • Déficit motor, marcha inestable, falta de coordinación • Parestesias • Convulsiones

* Adaptado de Hypoglucemia Treatment for the Reversal of Mild, Moderate and Severe. Holders of Interdisciplinary Clinical manual CC15-25.

√

Se recomienda que las personas con diabetes tipo 1, especialmente los niños y jóvenes, lleven una identificación (por ejemplo brazalete) que facilite la identificación de complicaciones agudas como la hipoglucemia y la actuación en una fase temprana.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

10.1.2. Criterios de valoración de la gravedad

Tabla 4. Clasificación de la hipoglucemia

Leve: están presentes los síntomas autonómicos. La persona es capaz de autotratarse.
Moderada: están presentes los síntomas neuroglucopénicos. La persona es capaz de autotratarse.
Grave/severa: es necesaria la asistencia de otra persona. Puede ocurrir una pérdida de conciencia. El nivel de glucemia suele ser inferior a 2,8 mmol/l (50,4 mg/dl).

Fuente: Canadian Diabetes Association[491].

Tabla 5. Clasificación de la hipoglucemia

Hipoglucemia severa: Suceso que requiere de la ayuda de otra persona para administrar hidratos de carbono, glucagón o medidas de resucitación. Puede que no se disponga de mediciones de la glucemia durante ese suceso; pero, si se produce recuperación de las funciones neurológicas tras la recuperación de la glucemia normal, se considera prueba suficiente de que el suceso ha sido ocasionado por una baja concentración de glucemia. **Hipoglucemia sintomática documentada:** Suceso durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia se acompañan de una concentración medida de la glucemia ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l). **Hipoglucemia asintomática:** Suceso que no se acompaña de los síntomas típicos de la hipoglucemia, pero que en el que hay una concentración medida de la glucemia ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l). **Hipoglucemia sintomática probable:** Suceso en el que se han dado los síntomas típicos de la hipoglucemia, pero no se ha realizado una medición de la glucemia (pero que presumiblemente ha sido causado por una glucemia ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l). **Hipoglucemia relativa:** Suceso en el que la persona refiere haber tenido alguno de los síntomas típicos de la hipoglucemia y lo interpreta como indicativo de hipoglucemia, y que en la medición de la glucemia da un valor >70 mg/dl (3,9 mmol/l) pero cercano a esa cifra.

Fuente: American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia[492].

Recomendaciones

√	Los niños pequeños con diabetes mellitus tipo 1 siempre requieren la asistencia de un adulto para solucionar la hipoglucemia. La gravedad de la hipoglucemia se establece de forma exclusiva en función de la sintomatología.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

10.1.3. Medidas de actuación en hipoglucemias

El objetivo del tratamiento de la hipoglucemia es proporcionar una rápida subida a un nivel de glucemia seguro, eliminar el riesgo de accidentes o daños al paciente, y aliviar los síntomas rápidamente. Es además importante evitar el sobretratamiento, dado que puede ocasionar hiperglucemia de rebote y aumento de peso.

10.1.3.1. Hipoglucemia leve o moderada

El ECA de Wiethop *et al.*[494] (n=6) comparó la administración de 10 g y 20 g de glucosa oral, 1 mg de glucagón subcutáneo y placebo. En comparación con el placebo, el resto de los tratamientos aumentaron significativamente los niveles de glucosa en plasma, aunque de manera transitoria. El glucagón consiguió de manera significativa niveles superiores de glucosa en comparación con los demás grupos.

ECA 1+

Otro ECA[495], con 41 adultos, comparó 7 métodos de administración de glucosa por vía oral (solución de glucosa, pastillas de glucosa, gel de glucosa, solución de sacarosa, pastillas de sacarosa, solución de polisacárido hidrolizado y zumo de naranja). Los 7 compuestos lograron elevar los niveles de glucosa en sangre tras 20 minutos, aunque el gel de glucosa y el zumo de naranja no aumentaron los niveles de glucosa tanto como los otros.

ECA 1+

Una guía canadiense[491] propone que se administre 15 g de glucosa vía oral para producir un aumento aproximado de 37,8 mg/dl (2,1 mmol/l) en unos 20 minutos, con lo que se conseguiría la mejoría o desaparición de los síntomas en la mayoría de pacientes. Si la dosis de glucosa oral es de 20 g, se produce un incremento en torno a los 64,8 mg/dl (3,6 mmol/l) en 45 minutos. Otras opciones, como la leche o el zumo de naranja, son más lentas en la recuperación de los niveles de glucosa y en la mejora de los síntomas. El uso de gel de glucosa también produce una recuperación más lenta (<1,0 mmol/l o 18 mg/dl de aumento en 20 minutos).

Opinión de expertos 4

La administración subcutánea o intramuscular de 1 mg de glucagón produce un aumento significativo de la glucemia que varía de 54 mg/dl hasta 216 mg/dl (de 3,0 mmol/l hasta 12,0 mmol/l) en 60 minutos. Ese efecto está impedido en personas que han consumido más de 2 medidas estándares de alcohol en las horas previas, o en personas con enfermedad hepática avanzada. La guía señala que no hay estudios en pacientes con gastropatías.

No se han encontrado ECA específicamente realizados con niños, adolescentes o mujeres embarazadas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

10.1.3.2. Hipoglucemia grave o severa

Glucagón intramuscular vs*. glucosa intravenosa*

Un ECA[414] comparó la administración de 1 mg de glucagón IM con 50 ml IV de glucosa al 50% en 29 pacientes adultos tratados con insulina que habían entrado en coma hipoglucémico. Se observó una recuperación del nivel de conciencia significativamente más lenta en el grupo tratado con glucagón. Dos de los pacientes tratados con glucagón necesitaron la administración adicional de glucosa IV al no registrarse signos de mejoría clínica a los 15 minutos del tratamiento. **ECA 1+**

Otro ECA[496] comparó la administración de 1 mg de glucagón IM frente a 50 ml de glucosa al 50% IV en 14 adultos con hipoglucemia severa. El tiempo de recuperación tuvo un rango de 8-21 minutos en el grupo tratado con glucagón y de 1-3 minutos en el grupo tratado con glucosa IV. **ECA 1+**

Glucagón intravenoso vs*. glucosa intravenosa*

Un ECA[415] comparó la administración IV de 1 mg de glucagón *vs.* 50 ml IV de glucosa al 50% en 49 adultos tratados con insulina y en coma hipoglucémico. Se observó una recuperación del nivel normal de conciencia significativamente más lenta en el grupo tratado con glucagón. **ECA 1+**

Los autores de la GPC NICE 2004[7] consideran que 10% es la máxima concentración de glucosa IV que debería administrarse a niños y jóvenes. **GPC 4**

Glucagón intravenoso (IV) vs*. glucagón intramuscular (IM)*

Un ECA[497] comparó la efectividad del glucagón en función de la vía de administración (1 mg IM *vs.* 1 mg IV) en 99 pacientes (20 de ellos menores de 20 años) en tratamiento con insulina, con hipoglucemia, atendidos en servicios de urgencia hospitalarios. No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos en el número de pacientes que despertaron o fueron capaces de tomar glucosa oral a los 15 minutos del tratamiento. **ECA 1+**

Un segundo ECA[498] también comparó 1 mg de glucagón IM *vs.* 1 mg de glucagón IV en 15 adultos a los que se les provocó hipoglucemia. A los 20 minutos y 40 minutos del tratamiento, el grupo tratado con glucagón IM mostró niveles de glucosa en plasma significativamente más elevados que el grupo tratado con glucagón IV. **ECA 1+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Glucagón intramuscular vs*. glucagón subcutáneo*

Un ECA[499] comparó la administración IM o SC de 20 µg /kg de peso de glucagón, en 30 niños y jóvenes a los que se les provocó hipoglucemia. No se encontraron diferencias entre los grupos en niveles de glucemia o glucagón en sangre. **ECA 1+**

Glucagón intranasal vs*. glucagón subcutáneo*

Un ECA[500] comparó la administración intranasal de glucagón *vs.* la administración SC, en 12 jóvenes a los que se les provocó hipoglucemia. No se detectaron diferencias significativas en los niveles de glucosa en sangre a los 15 minutos. Sin embargo, a los 45 minutos, el aumento de los niveles de glucosa fue significativamente mayor en el grupo tratado vía SC. No obstante, el 90% de los niños y jóvenes que recibieron tratamiento SC tuvieron náuseas, frente al 10% en el grupo que recibió insulina intranasal en el que 4 niños en este grupo presentaron irritación nasal. **ECA 1+**

Otro ECA[501], con 6 adultos a los que se provocó hipoglucemia, no mostró diferencias entre la administración intranasal y SC entre los grupos en cuanto al incremento de los niveles de glucosa en plasma. **ECA 1+**

Glucagón intranasal vs*. glucagón intramuscular*

Un ECA[502] comparó la administración intranasal de glucagón *vs.* administración IM en 30 adultos con hipoglucemia. El incremento medio de los niveles de glucosa en sangre fue mayor en el grupo que recibió glucagón por vía IM. **ECA 1+**

Tratamiento combinado de glucosa intravenosa + glucagón intramuscular vs*. glucosa intravenosa*

En un ECA[503] que comparó el tratamiento combinado de glucosa IV y glucagón IM *vs.* glucosa IV en 18 adultos con hipoglucemia atendidos en servicios de urgencia no se detectaron diferencias significativas en los niveles de glucosa en plasma entre grupos. **ECA 1+**

Epinefrina intramuscular vs*. glucagón intramuscular*

Un ECA[504] que comparó la administración de epinefrina IM frente a glucagón IM en niños y jóvenes a los que se provocó hipoglucemia mostró que la epinefrina era significativamente menos efectiva que el glucagón para aumentar los niveles de glucosa en plasma. Nueve de los 10 niños y jóvenes se quejaron de náuseas severas tras la administración de glucagón. **ECA 1+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Dextrosa intravenosa al 10% vs. *dextrosa intravenosa al 50%*

Un ECA[505] comparó dos soluciones de dextrosa a distintas concentraciones (10% *vs.* 50%), con incrementos de 5 g de dextrosa hasta una dosis máxima de 25 g, en 51 adultos, tratados por hipoglucemia, por personal paramédico de las ambulancias de urgencias. No se encontraron diferencias entre ambos tratamientos en relación al tiempo medio de recuperación (8 minutos), en la puntuación media en la Escala de Conciencia de Glasgow o en la recurrencia de episodios de hipoglucemia en las siguientes 24 horas. Los tratados con dextrosa al 10% recibieron menos dosis total de dextrosa y sus niveles de glucemia tras el tratamiento fueron más bajos.

ECA 1+

Programas educativos para la mejora en la identificación de la hipoglucemia

El adiestramiento para mejorar la identificación de la hipoglucemia pretende instruir a los pacientes sobre la interpretación de los síntomas físicos, la dieta, el ejercicio, la dosificación y la acción de la insulina, y las mediciones de la glucosa en sangre para poder sospecharla.

Un ECA comparó un programa educativo para mejorar la identificación de hipoglucemias y su repercusión en el número de hipoglucemias *vs.* ninguna educación tras iniciar un manejo más intensivo de la diabetes[506]. No se detectaron diferencias en cuanto al reconocimiento de síntomas de hipoglucemia entre los grupos; sin embargo, el programa educativo condujo a una mejor detección de niveles bajos de glucosa en aquellos pacientes que iniciaban un manejo intensivo de la diabetes.

ECA 1+

Un ECA con 111 adultos con DM1[507] analizó un programa educativo *vs.* una intervención-control y encontró en el grupo entrenado un mejor reconocimiento tanto para niveles bajos como para niveles altos de glucemia y una reducción significativa de la frecuencia de hipoglucemia severa.

ECA 1+

Otro ECA[508] analizó el efecto de un programa psicoeducativo estructurado de entrenamiento en la anticipación, conciencia y tratamiento de la hipoglucemia, en 60 personas con historia de hipoglucemia severa recurrente evaluadas durante 18 meses. Este estudio encontró que el programa disminuyó significativamente el número de episodios de hipoglucemia leve, moderada y severa.

ECA 1+

Un ECA[47] analizó el efecto de un programa educativo (HyPOS) en 164 pacientes con problemas de hipoglucemia, y encontró que esa intervención fue más eficaz que el programa tradicional de atención clínica en lo que se refiere a un mayor reconocimiento de la conciencia de hipoglucemia, aumentando significativamente el nivel umbral de detección de hipoglucemia y de tratamiento de la misma y disminuyendo significativamente el número de episodios de hipoglucemia semanales no detectados y la tasa de episodios de hipoglucemia leve. La tasa de episodios de hipoglucemia severa no mostró diferencias estadísticamente significativas.

ECA 1+

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

10.1.3.3. Embarazo y lactancia

Respecto al embarazo, la GPC NICE 2004[7] formula las siguientes recomendaciones: GPC 4

- Informar y aconsejar a las mujeres con diabetes embarazadas acerca de los riesgos de la hipoglucemia y de la falta de reconocimiento de hipoglucemia durante el embarazo, particularmente en el primer trimestre.
- Proporcionar a las mujeres una solución de glucosa concentrada y glucagón e instruirlas tanto a ellas como a sus parejas y allegados sobre su uso.

Respecto al periodo posparto, la GPC NICE 2008[9] formuló las siguientes recomendaciones: GPC 4

- Aconsejar a las mujeres que reduzcan la dosis de insulina inmediatamente después del parto y monitoricen sus niveles de glucemia de manera cuidadosa para establecer la dosis adecuada.
- Informar a las mujeres del aumento de riesgo de hipoglucemia en el periodo postnatal, especialmente durante la lactancia, y recomendarles que tengan disponible una comida o aperitivo antes o durante la toma del pecho del niño.

Resumen de la evidencia

Hipoglucemia leve o moderada

ECA 1+	La administración de glucosa oral produce un aumento más rápido de la glucemia que el zumo de naranja y los geles de glucosa[491; 495].
ECA 1+	La administración subcutánea de glucagón da lugar a niveles de glucemia más altos que la administración oral de glucosa[494].
ECA 1+	La administración subcutánea o intramuscular de 1 mg de glucagón produce un aumento significativo de 54 a 216 mg/dl (de 3,0 mmol/l a 12,0 mmol/l) de la glucemia en 60 minutos[491].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Hipoglucemia severa

ECA 1+	En caso de hipoglucemia severa la recuperación de la conciencia es más lenta con la administración intravenosa de 1 mg glucagón que con la administración intravenosa de 50 ml de glucosa al 50%[415].
ECA 1+	La comparación del efecto que produce la administración intravenosa *vs.* intramuscular de glucagón a los 15 minutos no ha demostrado resultados concluyentes: Un ECA no ha demostrado diferencias significativas[497] mientras que otro ECA[498] demostró niveles de glucemia significativamente más elevados con la administración intramuscular.
ECA 1+	No se han encontrado diferencias en niveles de glucemia o de glucagón en sangre mediante la administración intramuscular o subcutánea de 20 µg/kg de peso de glucagón[499].
ECA 1+	La comparación entre la administración intranasal o subcutánea de glucagón no ha demostrado diferencias significativas en cuanto a niveles de glucemia medidos a los 15 minutos tras su administración[500, 501].
ECA 1+	Un estudio ha demostrado un incremento medio de los niveles de glucosa en sangre mayor mediante el tratamiento con glucagón por vía IM que con glucagón intranasal[502].
ECA 1+	No se han demostrado diferencias significativas en los niveles de glucosa en plasma entre el tratamiento combinado de glucosa intravenosa y glucagón intramuscular *vs.* glucosa intravenosa[503].
ECA 1+	La epinefrina es menos efectiva que el glucagón para aumentar los niveles de glucosa en plasma[504].
ECA 1+	No se han demostrado diferencias entre el tratamiento con dextrosa intravenosa al 10% *vs.* dextrosa intravenosa al 50% en relación al tiempo medio de recuperación (8 minutos) de la hipoglucemia, en la puntuación media en la Escala de Conciencia de Glasgow o en la recurrencia de episodios de hipoglucemia en las siguientes 24 horas[505].
ECA 1+	Los programas educativos impartidos a pacientes con problemas de hipoglucemia son eficaces en la mejora de la conciencia de hipoglucemia, aumentando significativamente el nivel umbral de detección de hipoglucemia y de tratamiento de la misma y disminuyendo significativamente el número de episodios de hipoglucemia semanales no detectados y la tasa de episodios de hipoglucemia leve[506, 507, 508, 47].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

Hipoglucemia leve o moderada (Anexo 8.1)

A	• La hipoglucemia leve o moderada debe ser tratada por medio de la ingestión oral de 10-20 g de carbohidratos, preferiblemente en forma de tabletas o soluciones de glucosa, azucarillos o sacarosa. Estas formas son preferibles a los zumos de frutas o geles de glucosa. Ejemplos de opciones que contienen 15 g de carbohidratos: • 15 g de glucosa en forma de tabletas. • 15 g de azúcar disueltos en agua (3 cucharaditas con azúcar o 3 azucarillos). • 175 ml (3/4 taza) de zumo o bebida azucarada. • 15 g (1 cucharada sopera) de miel.
√	Tras la administración oral de hidratos de carbono los pacientes o familiares/cuidadores deben esperar 10-20 minutos, volver a medir los niveles de glucemia y repetir la toma de carbohidratos si el nivel de glucemia es inferior a 72 mg/dl (4,0 mmol/l).

Hipoglucemia severa (Anexo 8.2)

√	La hipoglucemia severa en una persona consciente debe ser tratada por medio de la ingestión oral de 10-20 g de carbohidratos, preferiblemente en forma de tabletas de glucosa o equivalente. Se debe esperar 15 minutos, volver a medir los niveles de glucemia y repetir la toma de otros 15 g de carbohidratos si el nivel de glucemia es inferior a 4,0 mmol /l (72 mg/dl).
√	La hipoglucemia severa en una persona inconsciente mayor de 5 años, si se diagnostica en su hogar, debe ser tratada con 1 mg de glucagón inyectable por vía subcutánea o intramuscular. Si se trata de un niño menor de 5 años debería de administrarse ½ mg de glucagón inyectable subcutáneo. Cuando sea posible la vía intravenosa, deberá administrarse de 10 g a 25 g de glucosa (20 cc a 50 cc de dextrosa al 50%) durante 1 a 3 minutos.
√	Los cuidadores o personas de apoyo de las personas con riesgo de hipoglucemia severa deben recibir adiestramiento en la administración de glucagón inyectable.
√	Para prevenir la hipoglucemia, una vez que el episodio ha sido superado, la persona debe ingerir la comida habitual que le corresponde a esa hora del día. Si la siguiente comida tocara más de una hora después, debe consumir un aperitivo que contenga 15 gramos de carbohidratos y una fuente de proteína.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11. Complicaciones crónicas

11.1. Riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La diabetes está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Existen distintas aproximaciones para calcular el nivel de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes. Una corriente de opinión propone que el riesgo cardiovascular para la diabetes se considere como si fuese una enfermedad cardiovascular. Esta asunción se debería fundamentar en estudios sobre pronóstico que comparen el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con DM frente al de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM). Otra opción es la de utilizar *ecuaciones* o *tablas de riesgo cardiovascular o coronario* para seleccionar a los pacientes que más pueden beneficiarse de intervenciones en prevención primaria cardiovascular. De cara a adoptar decisiones terapéuticas o a intensificar el tratamiento (control glucémico, antiagregantes, hipolipemiantes, etc.) es importante conocer qué grupos de pacientes presentan mayor riesgo cardiovascular (CV) y quienes podrían beneficiarse más de los citados tratamientos.

La GPC de DM2, publicada en nuestro contexto sanitario[509], analizó este aspecto en su capítulo sobre «Cribado y tratamiento de las complicaciones macrovasculares». Para pacientes con DM1 se ha realizado una actualización de la evidencia aportada por esta GPC no encontrándose nuevos estudios al respecto.

Estudios cohortes 2+

Con el fin de comparar la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes y con IAM se han analizado 15 estudios de cohortes[510; 511; 512; 513; 514] que valoran el riesgo de eventos coronarios de pacientes diabéticos frente al de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y frente a población general. Todos los estudios muestran un mayor riesgo coronario del paciente diabético respecto a la población general. Sin embargo, los resultados comparativos de mortalidad coronaria entre población diabética y población con antecedente de cardiopatía isquémica son contradictorios. Las diferencias en los resultados podrían explicarse por múltiples causas: diferencias en los criterios de inclusión, falta de uniformidad en la definición de diabetes y de cardiopatía isquémica, forma de recoger los datos, inclusión de casos incidentes o prevalentes, características de los pacientes (grupos de edad, sexo, años de evolución de la diabetes), o aspectos metodológicos (diferencia en los factores de confusión considerados, cohortes tomadas de base poblacional o no, distintas variables de resultado, pérdidas de seguimiento, etc.).

Los estudios que analizan los resultados en función del sexo coinciden en apuntar que la DM en mujeres supone un mayor riesgo relativo para enfermedad coronaria que en los hombres con diabetes[510; 511; 512; 514] y en algunos casos este riesgo es igual[510; 512]) o incluso mayor[510; 513] al de las mujeres con antecedentes de cardiopatía isquémica.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Algunos estudios han valorado la duración de la DM y concluyen que es un factor de riesgo independiente[515] y que, a partir de 15 años de evolución de la enfermedad, el riesgo coronario se iguala con los que tienen antecedentes de cardiopatía isquémica[514; 515; 516].

En base a esta evidencia no puede afirmarse que el riesgo cardiovascular sea semejante en pacientes con diabetes y en pacientes con antecedentes de enfermedad CV, por lo que son necesarios otros criterios para identificar los pacientes con mayor riesgo CV pudiendo ser la evolución mayor de 15 años de diabetes uno de ellos.

Otra herramienta ampliamente utilizada para clasificar a los pacientes diabéticos en función del riesgo CV ha sido la aplicación de tablas de riesgo cardiovascular o coronario. Éstas estiman la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares o coronarios en un tiempo determinado en función de la presencia o ausencia de distintos factores de riesgo. Los riesgos se construyen en base a un tipo especial de estudio de cohortes: las «reglas de predicción clínica» (RPC). La validez y aplicabilidad de una RPC para una determinada población requiere en primer lugar de la construcción de la misma en una cohorte mediante un análisis multivariante y posteriormente un proceso de validación, primero en la población de origen y a continuación en diferentes poblaciones en las que se quiere aplicar la regla[517].

Existe una función de riesgo exclusiva para pacientes diabéticos basada en los resultados del estudio UKPDS. Tiene la ventaja de considerar los años de evolución de la diabetes y los niveles de HbA_{1c} como factores de riesgo independientes y proporcionar, además del riesgo coronario, el riesgo de accidente cerebro-vascular.

El estudio Verifica[518], realizado sobre 5.732 pacientes, de los cuales 941 (16,4%) sufrían diabetes, no encontró diferencias significativas entre la tasa de eventos esperados por la ecuación calibrada de Framingham con los realmente observados en el seguimiento de la cohorte en las diferentes categorías de riesgo. La población del estudio fue relativamente joven (media de 56,3 años) por lo que es asumible que la evolución de la enfermedad fuera relativamente corta.

En la actualidad la ecuación REGICOR (llamada también Framingham calibrada), es la RPC que cuenta con una mejor validación en nuestra población[518; 519; 520].

El grupo elaborador de esta GPC (GEG) ha considerado que en caso de utilizar una regla de predicción clínica, la más adecuada sería la de REGICOR. Sin embargo, la población que se incluye en el estudio VERIFICA, que ha validado esta regla de predicción en el estado español, incluye población general mayor de 35 años con una proporción muy pequeña de pacientes con DM1. Por ello, no es posible recomendar ninguna de las reglas de predicción clínica desarrolladas hasta la fecha, ya que probablemente infraestimen el riesgo cardiovascular en pacientes con DM1.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Estudios cohortes 2+	No puede afirmarse que el riesgo cardiovascular sea semejante en pacientes con diabetes y en pacientes con antecedentes de enfermedad CV, por lo que son necesarios otros criterios para identificar los pacientes con mayor riesgo CV pudiendo ser la evolución mayor de 15 años de diabetes uno de ellos[509, 510; 511; 512; 513; 514; 515; 516].
Estudios cohortes 2+	Otra herramienta ampliamente utilizada para clasificar a los pacientes con diabetes en función del riesgo CV ha sido la aplicación de tablas de predicción clínica del riesgo arterial. Éstas estiman la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares o coronarios en un tiempo determinado en función de la presencia o ausencia de distintos factores de riesgo. En la actualidad la ecuación REGICOR (llamada también Framingham calibrada), es la RPC que cuenta con una mejor validación en nuestra población[518; 519; 520]. Sin embargo, la población que se incluye en el estudio VERIFICA, que ha validado esta regla de predicción en el estado español, incluye población general mayor de 35 años con una pequeña proporción de pacientes con DM1, por lo podría subestimar el riesgo cardiovascular en adultos con diabetes tipo 1.

Recomendaciones

B	No se recomienda utilizar reglas de predicción clínica del riesgo arterial en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1, ya que podrían subestimar su riesgo cardiovascular.
√	Se recomienda la valoración individualizada del riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo como edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, niveles de hemoglobina glicosilada, tensión arterial, consumo de tabaco o niveles de LDL.
√	La evaluación de los factores de riesgo arterial debería de ser al menos anual e incluir: • edad, • tiempo de evolución de la enfermedad, • antecedentes familiares de enfermedad vascular, • hábito tabáquico, • ratio de excreción de albúmina, • control de la glucosa sanguínea, • presión arterial, • perfil lipídico completo (incluyendo HDL-c, LDL-c y triglicéridos), • adiposidad abdominal.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

√	Los adultos con una tasa de excreción de albúmina elevada (microalbuminuria) o dos o más características del síndrome metabólico, deberían ser manejados como categoría de alto riesgo.
√	Los adultos con diabetes mellitus tipo 1 que no están en la categoría de mayor riesgo pero que tienen algún factor de riesgo arterial (edad superior a 35 años, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, etnia de alto riesgo o alteraciones severas de lipidemia o de presión arterial) deberían ser manejados como un grupo de riesgo moderadamente alto.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11.2. Retinopatía diabética

Preguntas para responder

- ¿Existe algún tratamiento médico (no quirúrgico, no láser) para prevenir la retinopatía diabética?
- ¿Cuál debería de ser el momento de inicio del cribado de retinopatía diabética?
- ¿Con qué frecuencia debería realizarse el cribado de retinopatía diabética?
- ¿Cuál debería de ser la/s técnica/s para el cribado de retinopatía diabética?

La retinopatía diabética (RD) es una de las principales complicaciones de la diabetes. Sobre su incidencia conocemos los siguientes datos:

- En los países desarrollados, la RD es la primera causa de ceguera en las personas menores de 60 años.
- Esta enfermedad se suele detectar cuando han transcurrido más de 15 años desde el diagnóstico de la diabetes.
- La mayoría de las anomalías provocadas por la RD son silenciosas y no provocan ningún síntoma.
- Los tratamientos actuales de la RD se basan principalmente en la fotocoagulación con láser y en la cirugía. El tratamiento de fotocoagulación con láser es una terapia agresiva, y precisa de un diagnóstico precoz de la retinopatía para alcanzar buenos resultados.

La mayoría de los pacientes que desarrollan RD permanecen asintomáticos hasta fases muy avanzadas (edema macular y/o RD proliferativa), y una vez que se alcanzan estas fases el tratamiento puede resultar menos efectivo. Como la progresión puede ser rápida y las terapias disponibles pueden ser beneficiosas tanto para la mejora de los síntomas como para disminuir la progresión de la enfermedad, es importante realizar un cribado periódico de la retinopatía diabética.

11.2.1. Tratamiento médico preventivo de la retinopatía diabética

Preguntas para responder

- ¿Existe algún tratamiento médico (no quirúrgico no láser) para prevenir la retinopatía diabética?

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia sobre esta cuestión.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La principal fuente de evidencia proviene de una revisión sistemática de ensayos clínicos de buena calidad[521] que analiza la efectividad de intervenciones de prevención primaria y secundaria de la retinopatía diabética y presenta los resultados que se exponen a continuación.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Prevención primaria de la retinopatía

Tratamiento intensivo de la diabetes

El estudio *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*[522], realizado en 1.441 pacientes con DM1 asignados aleatoriamente a tratamiento intensivo [(HbA_{1c}<7,2% (48 mmol/mol)] *vs.* tratamiento convencional, encontró una disminución en la incidencia de RD del 76% (IC 95%: 62% a 85%).

ECA 1+

Fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El estudio *DIRECT-Prevent 1*[523] incluyó 1.421 pacientes con DM1 sin retinopatía, normotensos y con albuminuria, aleatoriamente asignados a tratamiento con candesartán (16 mg/24h durante el primer mes y 32 mg a partir del segundo mes) *vs.* placebo, con un seguimiento de 4,7 años. Según este estudio, el tratamiento con candesartan no redujo de forma significativa la incidencia de RD, definida como evolución de dos o más niveles en la escala *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* [RR 0,82; (IC 95%: 0,67 a 1)].

ECA 1+

En cambio, aplicando criterios más restrictivos a la definición de la incidencia (al menos 3 niveles en escala *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), el efecto protector fue estadísticamente significativo [RR 0,65; (IC 95%: 0,48 a 0,87)] y persistió al ajustarlo por características basales como la duración de la diabetes, HbA_{1c} y PAS [RR 0,71; (IC 95%: 0,53 a 0,95)].

Fármacos vasodilatadores

Una revisión Cochrane[524] en la que se analizó la efectividad de la pentoxifilina concluyó que, si bien este fármaco puede ser efectivo en la prevención de la neovascularización retiniana y en su recuperación, ninguno de los estudios que lo analizó tenía una calidad metodológica suficiente, lo que no permitió obtener resultados concluyentes.

RS de ECA 1++

Fármacos angioprotectores

Un ECA[525] estudió el efecto del dobesilato de calcio frente a placebo en la permeabilidad de la barrera hematorretiniana en pacientes con DM2 y retinopatía diabética temprana. En este ensayo se asignó aleatoriamente a 194 pacientes a tratamiento con 2 g diarios de dobesilato de calcio *vs.* placebo. Un total de 137 pacientes completaron el estudio, que tuvo una duración de 24 meses.

ECA 1+

El resultado primario analizado fue la razón de penetración posterior en el vítreo (RPPV). Los cambios medios en los niveles de bases a los 24 meses fueron significativamente más bajos en el grupo de tratamiento [media (DE) –3,87 (2,03); p=0002] que en el grupo con placebo [media (DE) 2,03 (2,86)]. La diferencia se mantuvo independientemente de los niveles de control de diabetes. Un análisis por subgrupos en pacientes sin antihipertensivos y/o hipolipemiantes mostró asimismo una diferencia significativa [media (DE) –3,38 (13,44) vs. 3,50 (13,70); p=0,002) a los 24 meses.

Las conclusiones del ensayo muestran una actividad significativa del dobesilato de calcio frente al placebo en la prevención de la ruptura de la barrera hematorretiniana, independientemente del control de la diabetes, presentando los pacientes buena tolerancia a la medicación.

Prevención secundaria

Tratamiento intensivo de la diabetes

En un metaanálisis que incluyó 17 ECA con un total 529 pacientes[526; 527], se comparó el tratamiento convencional frente al intensivo durante 5 años. A los 6 y 12 meses de seguimiento, el riesgo de progresión de la retinopatía no demostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero pasó a ser significativamente menor en el grupo con terapia intensiva [OR 0,49 (IC 95%: 0,28 a 0,85); p=0,011) transcurridos más de 2 años de seguimiento. **RS de ECA 1++**

El ensayo *Diabetes Control and Complications Trial Study* (DCCT), que incluyó 1.055 adultos y 156 adolescentes, llevó a cabo exámenes oftalmológicos, valoración de la agudeza visual y fotografías de fondo de ojo. El estudio observó una disminución en la progresión de RD del 54% (IC 95%: 39% a 66%) en pacientes sometidos a tratamiento intensivo. La evaluación de los resultados a los 10 años de seguimiento[528] determinó que la HbA_{1c} era similar entre el grupo original de terapia intensiva y el grupo que recibió tratamiento convencional. Los adultos del grupo de terapia intensiva mostraron una progresión más lenta de la retinopatía diabética que los del grupo de terapia convencional. **ECA 1+**

Otro ensayo[529], en el que participaron 70 pacientes con DM1 con bajos niveles de péptido C y RD no proliferativa entre leve y moderada, comparó el tratamiento intensivo (con bomba de insulina) frente al tratamiento convencional. Durante los 2 primeros años de seguimiento se observó una mayor progresión de la RD en el grupo con tratamiento intensivo. A partir de los 2 años la tendencia se igualó, e incluso se observó un menor deterioro en el grupo con tratamiento intensivo. **ECA 1+**

En el ensayo *Stockholm Diabetes Intervention Study*[530], se comparó el tratamiento intensivo *vs.* tratamiento convencional en 96 pacientes con RD no proliferativa. La retinopatía incrementó en los dos grupos; pero a los 5 años la evolución fue peor para el grupo con tratamiento convencional (OR 0,4; p=0,04). **ECA 1+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

El estudio Oslo[275; 276; 277] comparó 45 pacientes con DM1 que recibieron tratamiento intensivo con bomba de insulina *vs.* tratamiento insulínico con inyecciones múltiples (5-6/día) y *vs.* tratamiento convencional (2 inyecciones diarias). Se observó que niveles de HbA_{1c} mayores del 10% se asociaron con un mayor riesgo de progresión de la retinopatía (p=0,014) y valores menores de 7-8% con un riesgo menor de progresión. **ECA 1+**

Un estudio más reciente[531] incluyó 65 pacientes aleatorizados a un grupo de tratamiento con bomba de infusión (n=36) *vs.* un grupo de tratamiento estándar (n=29). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a retinopatía basal, control metabólico o proteinuria, ni en cuanto a la progresión de la RD. **ECA 1+**

Fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El estudio *DIRECT-Protect 1*[523] no observó una disminución significativa del riesgo de proliferación de la RD en el grupo sometido a tratamiento con candesartan (16 mg/24h durante el primer mes y 32 mg a partir del segundo mes) *vs.* placebo [RR 1,02; (IC 95%: 0,80 a 1,31); p=0,85]. **ECA 1+**

El estudio EUCLID (*EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*)[532] fue realizado con 569 pacientes con DM, normotensos y con albúmina normal, que fueron asignados aleatoriamente a un grupo en tratamiento con lisinopril (10 mg/día, aumentado a 20 mg/día a los 3 meses tras alcanzar el objetivo de TAD<75 mm Hg), *vs.* placebo. Tras un seguimiento de 2 años, se observó una disminución de la progresión de RD en un 50% (IC 95%: 28% a 89%) y la progresión a RD proliferativa en un 80%. **ECA 1+**

En el estudio *Renin Angiotensin System Study* (RASS)[533], un ensayo multicéntrico controlado con 285 pacientes con DM1 normotensos y con albúmina normal, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con losartán (100 mg/día), enalapril (20 mg/día) o placebo. Durante los 5 años de seguimiento se valoró la progresión de la RD, definida como una progresión de dos o más pasos en la escala de severidad de retinopatía. Los resultados evidenciaron una reducción en la incidencia de la progresión de la retinopatía en los grupos que recibieron tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona que se redujo en un 65% en el grupo en tratamiento con enalapril [OR 0,35; (IC 95%: 0,14 a 0,85)] y en un 70% en el grupo con losartán [OR: 0,30; (IC 95%: 0,12 a 0,73)], independientemente de los cambios en la tensión arterial. **ECA 1+**

Fármacos con efecto antiagregante plaquetarios

Una RS[534] que evaluó la efectividad del acido acetil salicílico (AAS) solo o en combinación con dipiridamol para el tratamiento de la RD (AAS 650 mg/día a 990 mg/día, dipiridamol 225 mg/día) en estudios con duración de 8 semanas a 5 años, constató un aumento significativo de microaneurismas en el grupo placebo *vs.* el que siguió tratamiento con AAS. **RS de ECA 1++**

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

El ensayo belga BTRS[535] en el que se evaluó la efectividad y seguridad de un tratamiento con 250 mg ticlopidina/día *vs.* placebo no encontró diferencias significativas entre ambos grupos. ECA 1+

El estudio TIMAD[536] valoró la efectividad y seguridad de la ticlopidina (500 mg) para el tratamiento de la RD en pacientes con DM1 y DM2. La ticlopidina fue efectiva para prevenir la aparición de microaneurismas (p=0,03) frente a placebo. Sin embargo, el grupo que recibió ticlopidina (n=215) presentó unas mayores tasas de efectos adversos y de abandonos que el grupo que recibió placebo (n=220). ECA 1+

Un estudio en el que se evaluaron los efectos del tratamiento con dipiridamol[537] en 31 pacientes insulinodependientes, mostró un deterioro de la retinopatía menor en los pacientes tratados con dipiridamol frente a los tratados con placebo, después de 30 meses (p<0,05) y al final del estudio (36 meses) (p<0,0025). ECA 1+

Un ensayo clínico realizado en el contexto sanitario español[538], con 17 pacientes con diabetes insulinodependiente y retinopatía, encontró una evolución significativamente mejor (menos fugas en la exploración con fluoresceína y menor número de microaneurismas) en el grupo en tratamiento con 300 g de triflusal 3 veces al día durante 2 años. Sin embargo no se hallaron diferencias significativas en cuanto a agudeza visual y campimetría visual. ECA 1+

Resumen de la evidencia

Prevención primaria	
ECA 1+	El tratamiento intensivo de la diabetes con valores de HbA_{1c} menores de 7,2% disminuye el riesgo de retinopatía[522].
ECA 1+	El tratamiento con candersartán (dosis de 16 mg/24 horas a 32 mg/24 horas) puede tener un efecto protector para la aparición de retinopatía diabética (aumento de al menos 3 niveles en la escala *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)[523].
ECA 1+	La evidencia disponible no permite obtener resultados concluyentes sobre la efectividad de la pentoxifilina en la prevención de la neovascularización retiniana[524].
ECA 1+	El dobesilato de calcio (2 g/día) puede ser eficaz en la prevención de la barrera remato-retiniana en pacientes con diabetes[525].
Prevención secundaria	
RS de ECA 1++ ECA 1+	El tratamiento intensivo de la diabetes con valores de HbA_{1c} menores de 7,2% podría disminuir la progresión de la retinopatía diabética a los 2 años de evolución de la enfermedad[526; 527; 529] a los 5 años[530] y a los 10 años[528], aunque algún estudio no ha demostrado diferencias significativas con el tratamiento convencional[531].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

ECA 1+	Los niveles de HbA_{1c} menores de 7% se asocian a una mejor evolución de la retinopatía diabética[275; 276; 277].
ECA 1+	El tratamiento con lisinopril (10 mg/día, aumentado a 20 mg/día a los 3 meses tras alcanzar el objetivo de PAD<75 mm Hg) puede mejorar la evolución de la retinopatía diabética frente a placebo (p<0,0025)[532].

Recomendaciones

A	Es importante informar a las personas con diabetes mellitus tipo 1 y a sus familias de que el control de la glucemia a largo plazo con niveles de HbA_{1c} menores o iguales a 7% disminuye la incidencia y la progresión de la retinopatía diabética.

11.2.2. Técnicas para realizar el cribado de retinopatía diabética

La GPC NICE 2004[7] aporta evidencia que se ha incluido en cada uno de los subapartados.

Oftalmoscopia directa

Según la RS de Cummins *et al.*[539], la oftalmoscopia directa no alcanza los estándares necesarios para constituir una herramienta de cribado ya que su sensibilidad es baja, con independencia de la formación que tengan los profesionales sanitarios que la realicen: **DS II**

- *Oftalmoscopia directa con midriasis realizada por médicos de atención primaria:*

  Sensibilidad en la detección de retinopatía amenazante para la visión 33-66%; detección de retinopatía preproliferativa y retinopatía proliferativa: 32-50%[540].

- *Oftalmoscopia directa con midriasis realizada por oftalmólogos:*

  Sensibilidad en la detección de retinopatía amenazante: 65%; sensibilidad para en la detección de retinopatía proliferativa: 70%[540].

  La GPC NICE 2004[7] sitúa la sensibilidad en el 91% (76-97%), cuando la realiza un oftalmólogo mediante lámpara de hendidura en ojo midriático.

- *Oftalmoscopia directa con midriasis realizada por otros profesionales:*

  Sensibilidad: 27% a 81% cuando es realizada por otro tipo de profesionales (endocrinólogos, médicos hospitalarios, técnicos, etc.).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Biomicroscopia indirecta con lámpara de hendidura

Un estudio de pruebas diagnósticas incluido en la revisión sistemática de Cummins *et al*.[539] indica que esta técnica, realizada por personal experimentado, puede alcanzar sensibilidades similares a la fotografía de la retina. **DS II**

Un estudio[541] realizado en 189 pacientes (32 pacientes con DM1) analizó la capacidad diagnóstica de la biomicroscopia de lámpara de hendidura para la detección de cambios vasculares tempranos identificados por angiofluoresceingrafía, obteniendo una sensibilidad y especificidad de 91,2% y 97,9%, respectivamente. La concordancia obtenida entre ambas pruebas fue del 87%. **DS Ia**

En la GPC de DM SIGN 2001[11] se indica que: **DS II**

La biomicroscopia con lámpara de hendidura, utilizada por personas debidamente entrenadas, puede alcanzar sensibilidades similares[542] o superiores[543] a las que alcanza la fotografía de la retina, y con menor tasa de fallos técnicos. Sin embargo, la biomicroscopia con lámpara de hendidura tiene un valor limitado como herramienta de detección[544].

Cámaras retinianas

La GPC de DM SIGN 2001[540] indicó que la fotografía de retina con frecuencia alcanza una sensibilidad del 80% y es más eficaz que la oftalmoscopia directa, que alcanza una sensibilidad del 80% en raras ocasiones, incluso cuando es realizada por especialistas entrenados[542]. **DS II**

Un estudio prospectivo[545] realizó 108 exploraciones oftálmicas a 55 personas con DM para valorar la capacidad diagnóstica de la retinografía a 45º no midriática con una imagen central o con tres imágenes frente a la técnica utilizada en el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (7 fotografías estereoscópicas a color 35 mm del fundus con midriasis) como prueba de referencia. La sensibilidad y la especificidad de la técnica retinográfica no midriática a 45º con 3 imágenes para la RD fueron del 82% y del 92%, respectivamente; y para la técnica con una imagen central los valores fueron del 71% y 96% respectivamente. Este estudió concluyó que las imágenes de fondo de ojo de 45º de 3 campos en color sin midriasis pueden ser una herramienta efectiva de cribado para identificar grados críticos de RD y de edema macular diabético que precisan ser derivados al especialista. Una imagen central a 45º es suficiente para determinar la ausencia o presencia de RD o edema macular diabético, pero no basta para graduar su importancia clínica. **DS II**

Un estudio que incluyó 586 pacientes (103 con DM1)[546] comparó la oftalmoscopia indirecta realizada por oftalmólogo (prueba de referencia), la fotografía convencional y la fotografía digital, y encontró resultados similares a los descritos en estudios previos: sensibilidades menores de la oftalmoscopia frente a la fotografía y sensibilidades similares entre fotografía convencional y digital (ambas por encima del 90%), con especificidades del 89% y 87%, respectivamente. La tasa de imágenes no evaluables o que requerían repetición fue un 50% menor en la fotografía digital. **DS II**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Según la RS de Cummins *et al.*[539], se hallan resultados no concordantes en relación con el uso de la midriasis en las cámaras de fotografía de la retina y existen pocas diferencias de precisión y tasa de fallo en las cámaras de la retina utilizadas con o sin midriasis. **RS de DS II**

De la revisión realizada por Facey *et al.*[547] se indicó que no existe evidencia robusta que permita sugerir que la midriasis reduzca las tasas de fallo, aunque los estudios disponibles apuntan en este sentido. Por otra parte, hasta un 6% de los pacientes consideró la midriasis inaceptable. Las tasas de fallo de las cámaras retinianas se estiman alrededor del 4,4% para las de doble campo con midriasis y 3,5% para un solo campo con midriasis. **RS de DS II**

Resumen de la evidencia

DS II	La retinografía mediante cámara no midriática a 45º de 3 campos es una herramienta efectiva para el cribado de grados críticos de retinopatía diabética que precisan ser derivados al especialista[539; 542; 545; 546; 547].
DS II	Una imagen central a 45º es suficiente para determinar la ausencia o presencia de retinopatía diabética o edema macular diabético, pero no basta para graduar su importancia clínica[545].

Recomendaciones

B	La fotografía digital de la retina obtenida mediante cámara no midriática debería implementarse en los programas de cribado de retinopatía en adultos y niños con diabetes mellitus tipo 1.
B	En el caso de no disponer de cámara, se realizará el cribado mediante oftalmoscopia (con o sin midriasis), que será valorada por un oftalmólogo.
√	La utilización de la fotografía digital de la retina obtenida mediante cámara no midriática por vía telemática facilita la realización del cribado tanto para el paciente como para el sanitario.
√	Aunque las fotografías digitales de la retina permiten detectar gran parte de las alteraciones clínicamente significativas, las fotografías digitales de la retina no deben sustituir el examen inicial completo y con midriasis de la retina.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11.2.3. Momento de inicio y frecuencia del cribado de retinopatía diabética

La GPC NICE 2004[7] incluye la siguiente evidencia:

Edad de inicio para comienzo del cribado

Un estudio de cohortes[548] realizado en 937 pacientes de entre 6 y 20 años evidenció que el 9% de los niños menores de 11 años tenían retinopatía (n=110; edad media 9,5 años), mientras que en niños mayores de 11 años (n=827; edad media 14 años,) el porcentaje aumentaba hasta el 29%. El riesgo de desarrollar retinopatía aumentaba en función de la duración de DM [OR 1,22 (IC 95%: 1,16 a 1,29)]; edad [OR 1,13 (IC 95%: 1,06 a 1,21)], y niveles más elevados de HbA_{1c} [OR 1,26 (IC 95%: 1,11 a 1,43)]. En base a estos datos, los autores de este estudio recomendaron comenzar el cribado de la RD a partir de los 12 años.

Estudio de cohortes 2+

Periodicidad del cribado

El trabajo de Younis *et al.*[549] estimó los intervalos óptimos de cribado mediante un análisis de supervivencia actuarial a partir de las incidencias halladas en el «Programa de Cribado de Liverpool» entre 1991 y 1999. Así, determinó una media de intervalo de cribado mantenerse libre de retinopatía amenazante para la vista de 5,7 años (IC 95%: 3,5 a 7,6 años) para pacientes sin retinopatía al inicio de cribado; 1,3 años (IC 95%: 0,4 a 2,0 años) para la retinopatía incipiente, y 0,4 años (IC 95%: 0 a 0,8 años) para la retinopatía preproliferativa leve.

Estudio de cohortes 2+

En el estudio de Olafdottir *et al.*[550] se analizaron 296 pacientes diabéticos (96 con DM1) cuya evolución de la RD se valoró cada 2 años durante un periodo de 10 años. El estudió de estos pacientes arrojó los siguientes resultados:

Estudio de cohortes 2+

- Del total de pacientes evaluados, 172 (46 con DM1) no desarrollaron retinopatía durante los 10 años de seguimiento [HbA_{1c}: media (DE) 7,8 (1,6); duración de la diabetes: media (DE) 18 años (7)].
- Del total de pacientes evaluados, 96 (38 con DM1) desarrollaron RD leve no proliferativa [HbA_{1c}: media (DE) 8,1% (1,3); duración de la diabetes media (DE) 18 años (6)].
- Del total de pacientes evaluados, 6 (2 con DM1) desarrollaron edema macular clínicamente relevante [HbA_{1c}: media (DE) 9,6% (1,4); Duración de la diabetes media (DE) 20 años (4)].
- Del total de pacientes evaluados, 23 (11 con DM1) desarrollaron RD preproliferativa [HbA_{1c}: media (DE) 8,4 % (1,7); Duración de la diabetes media (DE) 19 años (5)].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Del total de pacientes evaluados, 4 (2 con DM1) desarrollaron RD proliferativa [HbA_{1c}: media (DE) 9,5% (1,7); duración de la diabetes 18, 15, 18 y 12 años].

Un estudio observacional retrospectivo realizado en el País Vasco[551] que estimó la periodicidad más adecuada de despistaje de retinopatía en 490 pacientes diabéticos (70,8% con DM1), halló que el 86% de los pacientes libres de retinopatía en la exploración basal permanecieron libres de retinopatía a los 2 años. Cuando se examinó la incidencia en relación al desarrollo de retinopatía de alto riesgo, se observó que entre los pacientes con DM1, más del 95% de los pacientes permanecieron libres de retinopatía de alto riesgo al finalizar el cuarto año, independientemente del tiempo de evolución y grado de control metabólico de su diabetes. El 94% de los pacientes con retinopatía no proliferativa de grado leve al comienzo del estudio permanecieron libres de retinopatía de alto riesgo al final de los 2 años. Los resultados de este estudio indican que la periodicidad aconsejable para el despistaje de retinopatía de alto riesgo en pacientes sin retinopatía es de 4 años, y de 2 años en personas con DM1 con retinopatía diabética no proliferativa leve, aunque los datos sugieren que en personas con un buen control metabólico de la diabetes este intervalo podría ser incluso de 3 años.

Estudio observacional 2+

Resumen de la evidencia

Estudio de cohortes 2+	El riesgo de desarrollar retinopatía aumenta en función de la duración de la diabetes, la edad y niveles mayores de HbA_{1c}[548; 550].
Estudio observacional 2+	El 86% de los pacientes libres de retinopatía en la exploración basal permanecen libres de retinopatía a los 2 años de evolución[549; 551].
Estudio observacional 2+	El 94% de los pacientes con retinopatía no proliferativa de grado leve en el estudio basal permanecen libres de retinopatía de alto riesgo al final de los 2 años de seguimiento[549; 551].

Recomendaciones

B	En personas con diabetes mellitus tipo 1 se recomienda iniciar el cribado de la retinopatía a partir de la pubertad, o a partir de que se cumplan 5 años desde el diagnóstico de la diabetes.
B	Si se detecta retinopatía, se considera recomendable realizar un cribado de la retinopatía una vez al año.
B	En el caso de que no se detecte retinopatía en la exploración basal de la retina se recomienda realizar de la retinopatía cribado cada 2 o 3 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11.3. Nefropatía diabética

Preguntas para responder

- ¿Cuáles son los criterios para remitir a los especialistas en nefrología a los pacientes con nefropatía diabética?
- ¿Cuál es el tratamiento farmacológico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria?
- ¿Cuál debería de ser la periodicidad del cribado de la nefropatía diabética?
- ¿A partir de qué edad o años de evolución se debe realizar el cribado de la nefropatía diabética?
- ¿Qué métodos deben usarse para el cribado de la nefropatía diabética?

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más graves de la diabetes y la causa individual más importante del desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal, que conlleva un incremento de la morbimortalidad prematura en estos pacientes. Su prevención y tratamiento son posibles con un diagnóstico precoz, de ahí la importancia de realizar un cribado para su detección.

11.3.1. Criterios para remisión de los pacientes con nefropatía diabética a las unidades de atención especializada de nefrología

La insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la disminución de la función renal, expresada como disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. El diagnóstico de la IRC se confirma de forma directa por la presencia de alteraciones histológicas; o de forma indirecta, por parámetros como la microalbuminuria o proteinuria, o alteraciones en el sedimento urinario.

La categorización del daño renal en función del FG es la siguiente:

Tabla 6. Daño renal en función del filtrado glomerular

Estadio	FG (ml/min/1,73m²) (Filtrado Glomerular)	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG
3	30-59	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave del FG
5	< 15 o diálisis	Prediálisis/diálisis

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

A partir del estadio 3 se considera que existe insuficiencia renal, si bien estas alteraciones deben confirmarse durante al menos 3 meses para confirmar la cronicidad de la alteración.

En la práctica clínica, la evaluación de la función renal debe realizarse mediante los siguientes métodos:

- Cálculo del FG mediante las fórmulas de MDRD o Cochcroft-Gault. La determinación de creatinina sérica no debe utilizarse como único parámetro para la evaluación de la función renal.
- Microalbuminuria. Se aconseja la recogida de una única muestra de orina matutina mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina (valor normal <30 mg/g o mcg/mg). Este cociente representa una buena estimación de la proteinuria y evita la recogida de orina durante 24 horas.

Es un hecho conocido que la remisión tardía de los pacientes con IRC a las unidades de atención especializada en nefrología (UAEN) se asocia a consecuencias negativas: inicio del tratamiento renal sustitutivo en peor situación clínica, de forma no programada y con necesidad en muchos casos de hemodiálisis urgente con acceso vascular mediante catéteres temporales; ingresos hospitalarios evitables; pérdida acelerada de la función renal, etc. Además, la remisión tardía de los pacientes con IRC a las UAEN se ha revelado como un factor independiente de riesgo de mayor mortalidad tras iniciar la diálisis[552; 553; 554; 555; 556; 557]. Por otra parte, los pacientes con diabetes inician la terapia renal sustitutiva con una comorbilidad significativamente mayor que los pacientes sin diabetes[558].

Se estima que en Europa un 35% de los pacientes son remitidos al nefrólogo de forma tardía[559; 560]. En España el porcentaje se sitúa en un 23%, siendo el aclaramiento de creatinina medio en estos pacientes de 30 ml/min[552; 555]. Un estudio realizado en Canarias que describe las características de los pacientes que acuden por primera vez a la consulta de nefrología[561], indicó que el aclaramiento de creatinina medio (DE) en estos pacientes fue de 64 ml/min[39], pero dos tercios de los casos presentaban un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min, y 20 pacientes (13%) presentaron una ERC de estadio 4. Otro estudio[562], que analizó de forma retrospectiva todos los pacientes atendidos por primera vez en la consulta de nefrología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid entre los meses de enero y diciembre de 2003 (n=612; 28,4% con diabetes) observó insuficiencia renal en el 64% de los casos, una alta prevalencia de hipertensión arterial (HTA) (71%), y uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina en solo un 42% de los pacientes hipertensos. Estos estudios ponen de manifiesto un retraso en la derivación de pacientes a las consultas de nefrología, lo que empeora el pronóstico del paciente y los costes para el sistema sanitario. La posibilidad de actuar de forma precoz en las fases iniciales del daño renal y frenar la evolución hacia la enfermedad renal progresiva exige la realización de planes de detección del daño renal y el tratamiento intensivo de los 2 factores etiológicos de la insuficiencia renal: la HTA y la diabetes.

Por todo ello, es importante determinar el momento óptimo en el curso evolutivo de la enfermedad en relación al grado de función renal en el que un paciente debe ser remitido a las UAEN.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La GPC NICE 2004[7] no incluye estudios que examinen directamente los criterios que determinan la derivación al nefrólogo de los pacientes con DM1 y nefropatía diabética.

La *American Diabetes Association*[563] propone considerar la derivación cuando el filtrado glomerular sea menor de 60 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal o haya problemas con el manejo de la tensión arterial o la hiperkalemia.

Consenso expertos 4

El *Royal College of Psysicians*[564] establece los mismos criterios para la derivación de pacientes sin diabetes:

Consenso expertos 4

I) *Filtrado glomerular*

- <15 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal: derivación inmediata.
- 15-29 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal: derivación urgente (derivación rutinaria si se sabe que es estable).
- 30-59 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal: derivación rutinaria en los siguientes casos:
  - o Caída progresiva del GFR/aumento de la creatinina en suero.
  - o Hematuria microscópica.
  - o P/CR>45 mg/mmol o 396,12 mcg/mg.
  - o Anemia inexplicada (Hb<11 g/dl), alteración del potasio, calcio o fosfato.
  - o Sospecha de enfermedad sistémica.
  - o Tensión arterial no controlada (>150/90mm Hg en tres mediciones).
- 60-89 mL/min/1,73 m^2 de superficie corporal: derivación no necesaria, a menos que haya otros problemas.

II) *Problemas renales independientes del filtrado glomerular*

- Derivación inmediata:
  - o HTA maligna.
  - o Hiperkalemia (potasio>7 mmol/l).
- Derivación urgente:
  - o Proteinuria con edema o albúmina sérica baja (síndrome nefrótico).
- Derivación rutinaria:
  - o Proteinuria y P/CR>100 mg/mmol en orina.
  - o Proteinuria y hematuria microscópica.
  - o Hematuria macroscópica, pero pruebas urológicas negativas.
  - o Aumento de la proteinuria sin retinopatía diabética.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Es necesaria la coordinación entre atención primaria y especializada en todos los estadios de enfermedad renal crónica.

En el documento de consenso SEN-SEMFyC[565] se propone que la derivación al servicio de nefrología debería consensuarse en cada área de salud entre los médicos de atención primaria y el servicio de nefrología de referencia, con planes escritos de actuación y revisiones periódicas. Consenso expertos 4

La derivación debería hacerse teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad renal, la edad del paciente, la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, el grado de proteinuria y la aparición o inexistencia de signos de alarma.

Resumen de la evidencia

Consenso de expertos 4	No se ha encontrado evidencia específica que conteste a esta pregunta. La información disponible proviene del consenso de expertos pertenecientes a entidades de prestigio[7; 563; 564; 565].

Recomendaciones

D	Se recomienda remitir a las unidades de atención especializada en nefrología a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que presenten al menos uno de los siguientes criterios: 1. Con filtrado glomerular >45 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal: • Albuminuria creciente o razón albuminuria/creatinina >300 mg/g. • Anemia (Hb<11g/dl) no corregida a pesar de tratamiento con hierro. • HTA refractaria al tratamiento (3 fármacos). 2. Con filtrado glomerular 30-45 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal: • Valoración individual, teniendo en cuenta la edad y la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, pero siempre que cumpla los criterios anteriores de proteinuria, anemia e HTA refractaria. 3. Con filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal: • En todos los casos. **Criterios de derivación preferente** • Rápido incremento de la creatinina sérica: >1 mg/dl en un mes. • Hematuria asociada a proteinuria una vez descartadas enfermedades urológicas mediante ecografía renal. • Hiperportasemia severa (>7 mEq/l).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11.3.2. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y microalbuminuria

La nefropatía diabética se entiende como la progresión que va desde las alteraciones funcionales renales hasta la insuficiencia renal terminal, atravesando estadios intermedios marcados por la aparición de microalbuminuria y proteinuria.

Es conocido que la microalbuminuria es un poderoso predictor de riesgo renal y vascular, aunque como prueba no es totalmente específica. Es de interés conocer las intervenciones farmacológicas que permiten prevenir la progresión de la nefropatía.

La GPC NICE 2004[7] aporta siguiente la evidencia:

Una RS con metaanálisis[566] demostró un efecto beneficioso en la tasa de excreción urinaria de albúmina en los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (54% menor) (269 pacientes en tratamiento con 50 mg/día de captopril; 146 con 10 mg/día de lisinopril; 186 pacientes con 1,25/5 mg/día de ramipril; 16 pacientes con 20 mg/día de enalapril y 25 con 10 mg/día de enalapril, y 34 con 2 mg/día de perindopril) *vs.* placebo.

RS de ECA 1++

Tres ECA[567; 568; 569] compararon los efectos de los IECA frente a los antagonistas de los canales de calcio en personas con DM1 durante periodos de seguimiento de entre 1 y 4 años. Un estudio mostró mayores reducciones en la tensión arterial con perimdopril, comparado con nifedipina, pero no mostró ningún efecto en la tasa de excreción de albúmina o en la tasa de filtración glomerular con ninguna de las intervenciones[567]. Otros dos estudios, que compararon nisoldipina (20-40 mg/día) *vs.* lisinopril (10-20 mg)[568], y perindopril (4 u 8 mg) *vs.* nitrendipina (20 o 40 mg)[569] mostraron un descenso de la macroalbuminuria significativamente mayor en pacientes tratados con IECA.

ECA 1+

Un estudio realizado con 352 pacientes con DM1 y microalbuminuria, con un seguimiento de 7 años[570] mostró que el 13,9% de los pacientes progresaron a macroalbuminuria; 35,5% se mantuvieron con microalbuminuria, y 50,6% volvieron a normoalbuminuria. El porcentaje de pacientes con tratamiento antihipertensivo era menor en el grupo que progresó a macroalbuminuria (57%), en comparación con los que no progresaron (47%) o volvieron a la normoalbuminuria (24%).

E. de cohortes 2+

Otro estudio observacional[571], con 10 años de seguimiento a 373 pacientes con DM1, confirmó un aumento de la prescripción de IECA en los 10 años de seguimiento (de 17 a 67%) en pacientes con microalbuminuria. La progresión de la fase de microalbuminuria a la de proteinuria fue frecuente en estos pacientes en tratamiento con IECA (6,3/100 personas-año), por lo que los autores no consideraron que este tratamiento fuese efectivo.

E. de cohortes 2+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

RS de ECA 1++	Los siguientes fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina han demostrado un efecto beneficioso en la tasa de excreción urinaria de albúmina: captopril (50 mg/día), lisinopril (10 mg/día), ramipril (1,25-5 mg/día), enalapril (10-20 mg/día) y perindopril (2 mg/día).

Recomendaciones

A	El tratamiento farmacológico de elección en pacientes hipertensos y normotensos con microalbuminuria es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, lisinopril, ramipril, enalapril y perindopril) con un aumento progresivo de la dosis terapéutica hasta lograr la respuesta esperada.
A	Durante el embarazo y en el caso de presentar estenosis bilateral de la arteria renal está contraindicado el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
√	Durante el tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina se deben monitorizar los niveles de creatinina y de potasio.
√	En caso de contraindicación o intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se recomienda el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II.
√	Los objetivos del tratamiento son el control de la presión arterial y la reducción de la excreción urinaria de albúmina. En pacientes normotensos, la dosis será la máxima tolerada.

11.3.3. Métodos para el cribado de la nefropatía diabética

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia al respecto.

En un estudio de pruebas diagnósticas[572] con 99 pacientes con DM1, tanto la concentración de albúmina como el cociente albúmina/creatinina en orina, medidos en la primera muestra de orina matinal, mostraron alta sensibilidad y especificidad frente a la tasa de excreción acumulada de albúmina durante 4 horas, aplicando como puntos de corte para la concentración de albúmina en orina 20 µg/ml y para la razón albúmina/creatinina 2,5 mg/mmol (22 mcg/mg). Los autores de este estudio concluyen que la alta sensibilidad, especificidad y simplicidad de estas pruebas les hacen adecuadas para el cribado de microalbuminuria en pacientes con DM1. **DS Ib**

En otro estudio[573] se compararon la concentración de albúmina *vs.* la razón albúmina/creatinina en orina como pruebas de referencia en el diagnóstico de microalbuminuria obteniendo valores de sensibilidad de 77% y 92%, respectivamente, y de especificidad del 77% y 82%, respectivamente, utilizando como puntos de corte para delimitar la presencia de microalbuminuria 31 µg/ml para la concentración de albúmina y 32,5 mcg/mg para la razón albúmina/creatinina en orina. **DS Ib**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11.3.4. Momento de inicio del cribado de la nefropatía diabética

La GPC NICE 2004[7] incluyó un estudio descriptivo que analizó 3.250 pacientes con DM[574] observó una excreción de albuminuria mayor o igual a 20 µg/min en el 30,6% (IC 95%: 29% a 32,2%) de los pacientes y en el 19,3% (IC 95%: 15,6% a 23%) de los pacientes con una evolución de la enfermedad de entre 1 y 5 años.

Estudio descriptivo 3

11.3.5. Periodicidad del cribado de la nefropatía diabética

No se ha encontrado evidencia relativa a este aspecto, por lo que las recomendaciones existentes se basan en el consenso de grupos de expertos.

Una GPC[575] recomendó realizar un cribado anual mediante la determinación de microalbuminuria en orina.

Opinión de expertos 4

Otra GPC publicada por la *American Diabetes Association*[5] recomendó por consenso lo siguiente:

Opinión de expertos 4

- Realizar una evaluación anual de la excreción de albúmina urinaria en aquellos pacientes con DM1 con un tiempo de evolución de la enfermedad igual o mayor a 5 años.
- Efectuar una determinación sérica de creatinina al menos anualmente en adultos con diabetes, con el objetivo de estimar la tasa de filtración glomerular (GFR) y estudiar el grado de enfermedad renal crónica.

Resumen de la evidencia

DS Ib	El cociente albúmina/creatinina en orina se correlaciona bien con la albuminuria de 24 horas, y presenta alta sensibilidad (92%) y especificidad (82%) para detectar microalbuminuria y macroalbuminuria[572].
Estudio descriptivo 3	Entre el 16% y el 23% de las personas con una evolución de la enfermedad de entre 1 a 5 años presentan una excreción de albuminuria mayor o igual a 20 µg/min[574].
Consenso de expertos 4	Se ha establecido como criterio para el cribado de nefropatía diabética la evaluación anual[5,575].

Recomendaciones

B	Se recomienda la medición del cociente albúmina/creatinina en una muestra de primera orina de la mañana como método para la detección y seguimiento de la nefropatía diabética.
D	A partir de los 5 años del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1 se recomienda hacer un cribado anual de la nefropatía.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11.4. Pie diabético

Preguntas para responder

- ¿Hay que realizar cribado del pie diabético?
- ¿Cuál debería de ser la periodicidad del cribado del pie diabético?
- ¿A partir de qué edad o años de evolución se debe realizar el cribado del pie diabético?
- ¿Con qué método se debería realizar el cribado del pie diabético?

El pie diabético (PD) engloba un conjunto de síndromes en los que la presencia de neuropatía, isquemia e infección produce lesiones tisulares o úlceras debido a pequeños traumatismos, produciendo una importante morbilidad que puede llegar incluso a dar lugar a amputaciones.

Las complicaciones del pie diabético pueden prevenirse con una adecuada estrategia, que comprende el diagnóstico precoz, la clasificación del riesgo y medidas efectivas de prevención y tratamiento.

11.4.1. Efectividad del cribado de pie diabético

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia que responda a esta cuestión.

En un ECA[576] que incluyó 192 pacientes de alto riesgo, estos fueron asignados aleatoriamente a un programa de detección y prevención de pie diabético (visitas semanales al podólogo e higiene de mantenimiento, calzado protector, educación sobre cuidado diario y calzado) *vs.* cuidados habituales. En el grupo de intervención se observó una reducción significativa de las amputaciones frente al grupo que recibió cuidados tradicionales ($p<0,01$), pero no se demostraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de úlceras (2,4% en el grupo experimental *vs.* 3,5% en el grupo control)[576]. **ECA 1+**

Estudios prospectivos[576; 577; 578] han mostrado reducciones significativas en la incidencia de amputaciones mediante la inspección cuidadosa del pie, evaluación de la arteriopatía, exploración mediante valoración de la coloración de la piel, temperatura, presencia de pulsos, determinación del índice tobillo-brazo y evaluación de neuropatía sensorial mediante monofilamento. **Estudios observacionales 2+**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11.4.2. Frecuencia del cribado

No se ha encontrado evidencia que aporte datos sobre la idoneidad en la frecuencia del cribado del pie diabético. La información disponible procede del consenso de expertos de diferentes entidades.

Diferentes GPC coinciden en la recomendación de realizar anualmente una exploración sistemática del pie e identificar factores de riesgo para la aparición de úlceras y necrosis en pacientes diabéticos[7; 491; 579].

Consenso de expertos 4

Tabla 7. Clasificación del riesgo de pie diabético. Frecuencia de inspección recomendada[7; 509]

Riesgo (clasificación)	Características	Frecuencia de inspección
Bajo riesgo	Sensibilidad conservada, pulsos palpables	Anual
Riesgo aumentado	Neuropatía, ausencia de pulsos y otro factor de riesgo	Cada 3-6 meses (visitas de control)
Alto riesgo	Neuropatía o pulsos ausentes junto a la deformidad o cambios en la piel o úlcera previa	Cada 1-3 meses
Pie ulcerado		Tratamiento individualizado, posible derivación

11.4.3. Momento de inicio del cribado

No se han encontrado estudios que aporten evidencia robusta sobre el momento óptimo para iniciar el cribado.

11.4.4. Métodos para el cribado

Una RS[580] analizó la capacidad diagnóstica de varios métodos:

- **Monofilamento** (Anexo 9)

RS de E. pruebas diagnósticas

DSII

La exploración neurológica del paciente en base a la sensibilidad a la presión ligera se realiza mediante la utilización del monofilamento de Semmes-Weinstein 5,07 de 10 g.

En tres estudios prospectivos, el monofilamento identificó a pacientes con alto riesgo de ulceración, con sensibilidad de 66 a 91% y especificidad de 34 a 86%; valor predictivo positivo de 18 a 39% y valor predictivo negativo de 94 a 95%[580].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- **Diapasón** DSII

Es un método simple y barato para medir la sensación vibratoria[580], pero presenta problemas de fiabilidad. Según un estudio de pruebas diagnósticas[581] es más impreciso en la predicción de úlceras que el monofilamento, aunque puede ser una alternativa en caso de no disponer de monofilamento.

Oyer *et al.*[582] analizaron la neuropatía diabética periférica en 81 pacientes (11 con úlcera), mediante el diapasón de 128 Hz, para evaluar su exactitud y reproducibilidad y compararla con el monofilamento de 10 g. El RR de úlcera fue 15,3 para los pacientes cuya percepción de vibración del diapasón fue igual o menor a 4 segundos. Los autores de este estudio concluyeron que el método del diapasón es eficaz y reproducible, aporta una estimación cuantitativa del grado de neuropatía en pacientes con diabetes y puede demostrar la presencia de neuropatía en casos que se valoran como normales en la prueba del monofilamento de 10 g.

- **Biotensiómetro** DSII

Según los resultados del estudio de Mayfield *et al.*[581], el biotensiómetro supera las limitaciones de fiabilidad del diapasón al poder regular los diferentes umbrales vibratorios. Un umbral de vibración mayor de 25V tiene una sensibilidad del 83%, una especificidad de 63%, un coeficiente de probabilidad positivo de 2,2 (IC 95%: 1,8 a 2,5), y un coeficiente de probabilidad negativo de 0,27 (IC 95%: 0,14 a 0,48) para predecir úlcera de pie a los 4 años.

Nather *et al.*[583] estudiaron la incidencia de la neuropatía sensorial periférica en pacientes con diabetes sin problemas previos de pie diabético con diferentes tiempos de evolución de la enfermedad usando 3 pruebas diferentes (prueba de pinchazo, monofilamento de Semmes-Weinstein 5,07 de 10 g y biotensómetro), para detectar el umbral de percepción. DSII

No se identificaron diferencias significativas en la capacidad para detectar la neuropatía sensorial entre la prueba de pinchazo y el neurómetro, siendo los resultados de ambas pruebas significativamente mejores que los del monofilamento de Semmes-Weinstein 5,07 de 10 g.

Resumen de la evidencia

ECA 1+	El cribado del pie diabético disminuye la incidencia de las amputaciones en pacientes con diabetes mellitus[576; 577; 578].
Consenso de expertos 4	Diferentes guías de práctica clínica coinciden en la recomendación de realizar anualmente una exploración sistemática del pie e identificar factores de riesgo para la aparición de úlceras y necrosis en pacientes con diabetes[7; 491; 579].
RS de E. pruebas diagnósticas 2	El cribado del pie diabético debe incluir historia clínica, identificación de deformidades del pie y valoración de la pérdida de sensibilidad mediante monofilamento[580].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

<table>
<tr><td>A</td><td>Se recomienda incluir a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en programas estructurados de cribado, estratificación del riesgo, y prevención y tratamiento del pie de riesgo.</td></tr>
<tr><td>√</td><td>El cribado del pie diabético en personas con diabetes mellitus tipo 1 debería comenzar transcurridos 5 años de evolución de la enfermedad a partir de la pubertad.</td></tr>
<tr><td>D</td><td>Se debería incluir un módulo de educación en diabetes sobre los cuidados del pie en consonancia con la evaluación del riesgo.</td></tr>
<tr><td>B</td><td>El cribado del pie diabético debe comprender un examen anual exhaustivo de los pies para identificar los factores de riesgo, de predicción de las úlceras y de amputaciones; inspección del pie y de los tejidos blandos, valoración del calzado, exploración musculoesquélética, valoración de síntomas de enfermedad arterial periférica mediante evaluación de los pulsos de pie, completada con la determinación del índice tobillo-brazo, en algunos casos, y las pruebas de pérdida de sensibilidad valorada mediante monofilamento o, alternativamente, diapasón.</td></tr>
<tr><td>D</td><td>Se recomiendan tres niveles de vigilancia en función de los factores de riesgo del paciente:
<table>
<tr><th>Riesgo (clasificación)</th><th>Características</th><th>Frecuencia de inspección</th></tr>
<tr><td>Bajo riesgo</td><td>Sensibilidad conservada, pulsos palpables</td><td>Anual</td></tr>
<tr><td>Riesgo aumentado</td><td>Neuropatía, ausencia de pulsos y otro factor de riesgo</td><td>Cada 3-6 meses (visitas de control)</td></tr>
<tr><td>Alto riesgo</td><td>Neuropatía o pulsos ausentes junto a la deformidad o cambios en la piel o úlcera previa</td><td>Cada 1-3 meses</td></tr>
<tr><td>Pie ulcerado</td><td></td><td>Tratamiento individualizado, posible derivación</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>√</td><td>Dado que la diabetes es la causa más frecuente de amputación no traumática de extremidades inferiores, sería conveniente estandarizar el proceso de educación y prevención, diagnóstico y tratamiento del pie diabético, de forma multidisciplinar, con el ánimo de reducir el número de amputaciones y la comorbilidad que conlleva.</td></tr>
</table>

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11.5. Disfunción eréctil en personas con diabetes mellitus tipo 1

Se denomina disfunción eréctil (DisE) a la dificultad para conseguir y mantener una erección suficiente para permitir el curso de una relación sexual satisfactoria, complicación microvascular o neuropática que puede aparecer en los pacientes que padecen diabetes[584].

El *Estudio de la Disfunción Eréctil masculina (EDM)*, realizado en España[585], determinó que la DisE afecta aproximadamente al 34-45% de los hombres con diabetes, y al 12% de los hombres entre los 25 y los 70 años de la población general. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, diabetes de larga evolución, un control glucémico inadecuado, hábito tabáquico, hipertensión, dislipemia, estados de deficiencia androgénica y enfermedad cardiovascular.

11.5.1. Tratamiento de la disfunción eréctil

- Inhibidores de la fosfodiesterasa

La fosfodiesterasa (PDE_5) es una enzima que hidroliza la enzima guanosin monofosfato cíclico (GMP_c) en el tejido cavernoso del pene, convirtiéndola en guanosina monofosfato. La inhibición de la PDE_5 aumenta el nivel de GMP_c, lo que induce a la relajación de la musculatura cavernosa y vascular con la consiguiente vasodilatación y erección del pene[586].

Sildenafil, vardenafil y tadalafil son inhibidores potentes, reversibles y competitivos de la PDE_5. Su mecanismo de acción consiste en mantener los niveles de óxido nítrico, «vasodilatador universal» previamente inducido por la excitación.

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia que responda a esta cuestión.

Una RS[587] identificó 8 ECA (5 sobre sildenafil) sobre la eficacia de inhibidores de la PDE_5 *vs.* placebo en pacientes con diabetes, de los cuales el 20% tenían DM1.

RS de ECA 1++

El metaanálisis sobre la efectividad de los inhibidores de la PDE_5 indicó de forma consistente y significativa que los tres fármacos (sildenafil, vardenafil y tadalafil) eran superiores a placebo. Del total, 976 hombres fueron asignados a recibir un inhibidor de la PDE_5 *y* 741 al grupo control. Los resultados demostraron una DMP 6,6 (IC95%: 5,2 a 7,9) para la escala *International Index of Erectile Function* (IIEF) al final del estudio a favor del brazo de los inhibidores de la PDE_5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su actualización no ha sido revisada.

En cuanto a la seguridad de los inhibidores de la PDE_5, el evento adverso señalado con mayor frecuencia fue la cefalea, con un total de 141 episodios en los 1.012 pacientes en el grupo de pacientes tratados con inhibidores de la PDE_5 en comparación con 28 de 755 en el grupo de control [RR 3,66 (IC 95%: 2,51 a 5,35)]. El segundo evento más frecuente fue el rubor, con 103 episodios en 970 pacientes en el grupo con inhibidores de la PDE_5, [RR 13,21 (IC 95%: 6,01 a 29,03)]. También se informó sobre síntomas de las vías respiratorias superiores y síndromes similares a la gripe, dispepsia, mialgia, visión anormal y dolor lumbar, en un orden descendente de frecuencia. El RR para el desarrollo de cualquier reacción adversa fue 4,8 (IC 95%: 3,74 a 6,16) en el brazo de los inhibidores de la PDE_5 en comparación con el control.

En la RS de Nehra *et al.*[588] se incluyeron numerosos estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los PDE_5 en pacientes con DM1 y DM2. Sildenafil mejoró la función eréctil en comparación con el placebo (p=0,0001) en pacientes con DM1, independientemente de los niveles de HbA_{1c} y el grado de progresión de la enfermedad. Los niveles de HbA_{1c} basales no parecieron influir en la respuesta a tadalafil en hombres con DM1 y DM2.

RS de ECA 1++

La respuesta a tadalafil fue similar en hombres con DM y sin DM, independientemente de los niveles de HbA_{1c}, la terapia diabética, o el uso previo de otros inhibidores de la PDE_5 (sildenafil). Las tasas de éxito fueron del 60% con 10 mg de tadalafil y del 65% con 20 mg (p<0,001) *vs.* placebo, según las puntuaciones obtenidas en el SEP2, y del 49% con 10 mg de tadalafil y 53% con 20 mg (p<0,001) vs. placebo, según las puntuaciones obtenidas con el SEP3.

Estos estudios han mostrado una eficacia similar para los tres agentes (sildenafil, tadalafil, y vardenafil), con una mejora significativa de la función eréctil en pacientes con DM.

Otra RS[589] incluyó un total de 67 estudios que analizaron inhibidores de la PDE_5, alprostadilo vía intracavernosa y prótesis peneanas.

RS de ECA 1++

Los inhibidores de la PDE_5 se mostraron como un tratamiento de primera línea para la disfunción eréctil, con una eficacia media del 50% y un perfil de seguridad favorable. El alprostadilo fue el fármaco más empleado, pero la combinación de papaverina, fentolamina y alprostadilo representó el tratamiento farmacológico más eficaz para los pacientes cuya disfunción eréctil no respondía a la monoterapia.

La administración intracavernosa de drogas vasoactivas fue la segunda línea de tratamiento médico cuando los inhibidores de PDE_5 fallaron. Papaverina (20-80 mg) y alprostadilo fueron los principales fármacos para el tratamiento intracavernoso. El alprostadilo representó el tratamiento en monoterapia más eficaz y el único aprobado.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La papaverina (7,5-45 mg) y la fentolamina (0,25-1,5 mg), así como las combinaciones de papaverina (8-16 mg), fentolamina (0,2-0,4 mg), y alprostadilo (10-20 µg), presentaron las tasas de eficacia más altas (especialmente en la mezcla de las tres) en los casos difíciles de tratar. Las complicaciones de la farmacoterapia intracavernosa incluyeron dolor en el pene (50% de los pacientes, tras el 11% de las inyecciones), erecciones prolongadas (5%), priapismo (1%) y fibrosis (5-10%). Sin embargo no identificaron estudios para valorar la incidencia actual de las complicaciones por fibrosis tras las inyecciones intracavernosas. Las tasas de abandonos fueron de 41% al 68% por el deseo de una modalidad de tratamiento permanente, la falta de una pareja adecuada, por la pobre respuesta (especialmente entre las personas de más edad), el miedo a las agujas, el miedo a las complicaciones y la pérdida de espontaneidad en la relación sexual.

En cuanto a las prótesis peneanas se mostraron resultados excelentes a nivel funcional y de seguridad en relación a la implantación de prótesis de pene.

Un ECA controlado con placebo en hombres con DM1 y DM2 (n=425)[352] demostró mejoras significativas en las puntuaciones de la función eréctil del IIEF-EF y del *Sexual Encounter Profile* 3 (SEP3), con tasas satisfactorias tras 12 semanas con vardenafil a dosis 10 mg o 20 mg, en comparación con el placebo (p<0,0001). No se encontró asociación entre vardenafil y el nivel de control glucémico (definido como el nivel de HbA_{1c}). Las respuestas al SEP3 fueron significativamente superiores para los que recibieron 10 mg y 20 mg de vardenafil independientemente del control glucémico.

ECA 1+

• Apomorfina

La apomorfina sublingual (Uprima®) o hidrocloruro de apomorfina es un agonista no selectivo de los receptores dopaminérgicos que actúa a nivel del núcleo paraventricular del hipotálamo. Este medicamento se comercializa en España desde 2001 con una formulación sublingual de 2 y 3 mg.

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia que responda a esta cuestión.

Una RS[590] que incluyó 4 ECA que estudiaron apomorfina sublingual (2 a 6 mg) *vs.* placebo[591; 592; 593; 594], con un total de 1.594 hombres, señaló que el 45% de los hombres presentaron erecciones normales con apomorfina, frente a un 29% en el grupo placebo [RR 1,4 (IC95%: 1,3 a 1,7); NNT: 6,6 (IC 95%: 5,0 a 9,6)].

RS de ECA 1++

Otro ensayo clínico realizado con 130 pacientes con diabetes[594], asignados aleatoriamente a tratamiento con apomorfina sublingual (14,74% pacientes con DM1) o placebo (15,25% pacientes con DM1) analizó la mejoría en las erecciones tras 4 semanas de tratamiento. La tasa de respuesta sexual con apomorfina fue de 22%, frente al 17% con placebo, no siendo la diferencia significativa (p=0,48).

ECA 1+

Los 2 ECA incluidos en esta RS demuestran que la apomorfina es menos eficaz que sildenafil: el porcentaje de intentos exitosos fue 75% en el grupo con sildenafil *vs.* 35% con apomorfina (p<0,001)[595] y 73,1% en el grupo de sildenafil *vs.* 62,7% con apomorfina (p<0,0004), con un 17,5 % de población con diabetes[596].

ECA 1+

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Otro ECA de diseño cruzado[597] evaluó la efectividad general de la apomorfina sublingual frente a sildenafil (23,14% con DM). La apomorfina fue menos efectiva que el sildenafil en el porcentaje de relaciones exitosas (40,3 *vs.* 83,3; p<0,001), en la satisfacción de la relación sexual y en satisfacción en general. El sildenafil fue preferido frente a la apomorfina.

ECA 1+

Un ensayo abierto aleatorizado y cruzado en 131 pacientes (9,3% con DM1)[598], sin tratar previamente demostró mayor eficacia del sildenafil frente a la apomorfina sublingual (medida según el cuestionario IIEF), en el porcentaje de intentos exitosos (62,7% *vs.* 28,3%) y en preferencias de los pacientes (95% preferían sildenafil).

ECA 1++

En un ECA cruzado randomizado[599] se estudiaron 131 pacientes (7,6% con DM), divididos de forma aleatoria en dos grupos: 66 con sildenafil y 64 con apomorfina sublingual, sin enmascaramiento. Se halló una diferencia estadísticamente significativa entre las dos intervenciones. La comparación entre los tratamientos antes y después mostró diferencias a favor de sildenafil (p< 0,001).

ECA 1++

Un estudio descriptivo[600], que realizó una encuesta a 11.186 médicos de atención primaria, concluyó que la mayoría de los pacientes tratados con apomorfina sublingual (28,5% con DM) consideraron apomorfina sublingual poco efectiva, y además presentaba muchos efectos adversos. Los eventos adversos más descritos fueron dolor de cabeza y náuseas.

Estudio descriptivo 3

• Prótesis peneanas

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia que responda a esta cuestión.

Una revisión sistemática incluida en un informe de evaluación[601] con estudios de carácter observacional indicó que las prótesis de pene tenían una alta efectividad, con porcentajes del 80-90% de persistencia libre de complicación a los 5 años, consiguiendo además erecciones adecuadas para el coito en el 70-90% de los pacientes. Como complicaciones quirúrgicas se describieron la erosión o abrasión de la zona, la infección, el fallo mecánico de la prótesis o de los cilindros o migración de alguno de los componentes. La heterogeneidad en las variables incluidas en el seguimiento y en los criterios de valoración de resultados dificultó la comparación entre los estudios.

RS de Estudios observacionales 2++

Otro estudio[602] realizó un seguimiento retrospectivo (1990-2004) de 200 pacientes con prótesis peneanas (40% con DM), analizando 3 tipos de implantes: AMS 700CX® (inflable de 3 componentes), AMS Ambicor® (inflable de 2 componentes), y AMS 600-650® (prótesis semirígida). La satisfacción del paciente y su pareja fue muy alta con los tres tipos de prótesis, aunque inferior con la AMS 600-650®. Se consiguieron erecciones naturales y de mayor rigidez que antes del implante en la mayoría de los casos. El 20% de los pacientes presentaron complicaciones graves tras la cirugía: 9 (22,5%) presentaron infecciones, 18 (45%) fallo mecánico y 13 (32,5%) erosiones.

Estudio observacional 2+

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Otro estudio[603] analizó la tasa de supervivencia de las prótesis AMS 600®, que fue significativamente superior a la de la prótesis inflables AMS 700 CXM®. La tasa de fracaso global de las prótesis AMS 600® fue 16,4%. La tasa de fracaso en la supervivencia fue de 22,2% en la prótesis inflables y la causa más común fue el fallo mecánico en el cilindro. La disfunción eréctil neurogénica se asocia con mayor fracaso de las prótesis AMS 700 CXM®.

Estudio observacional 3

• Psicoterapia

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia que responda a esta cuestión.

En una RS[604] se analizaron 9 ensayos aleatorios y 2 *cuasi-aleatorios*, que incluyeron 398 hombres con DisE (141 en el grupo de psicoterapia; 109 en el grupo de medicación; 68 con psicoterapia junto medicación; 20 con dispositivos de vacío y 59 en el grupo control). Los resultados de estos estudios indicaron que la terapia grupal centrada en los síntomas mostró mayor eficacia en comparación con el grupo control.

RS de ECA 1++

Además, la psicoterapia grupal presentó una mayor reducción de la «persistencia de la disfunción eréctil» después del tratamiento que el grupo control (no tratamiento) [RR 0,40 (IC 95%: 0,17 a 0,98); n = 100; NNT 1,61 (IC 95%: 0,97 a 4,76)].

La psicoterapia grupal junto con citrato de sildenafil, *vs.* sildenafil únicamente, redujo más la «persistencia de DisE» [RR 0,46 (IC 95%: 0,24 a 0,88); NNT 3,57; (IC 95%: 2 a 16,7); n = 71] y presentó menor probabilidad de abandono del tratamiento [RR 0,29 (IC 95%: 0,09 a 0,93)].

• Dispositivos de vacío

Los dispositivos de vacío (DCV) consisten esencialmente en un cilindro plástico conectado a una bomba, que puede ser conducida a mano o batería, y uno o varios anillos de tensión. El pene es insertado en el cilindro y la activación de la bomba quita el aire desde dentro del cilindro produciendo la creación de un vacío. Esto causa que la sangre entre al pene, que inmediatamente se amplia de un modo similar a una erección natural. Una vez que una erección adecuada es producida, una cinta de tensión es sujetada alrededor de la base del pene para mantener la erección impidiendo la salida de sangre. El vacío dentro del cilindro entonces es liberado y el cilindro quitado del pene. Es importante que el anillo de tensión también sea quitado dentro de 30 minutos.

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia que responda a esta cuestión.

Efectividad

Una serie retrospectiva de casos en población española[605] describió que el 63,3% de los pacientes consiguieron erecciones satisfactorias en más de la mitad de los intentos con DCV.

Estudio descriptivo 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Posteriormente otro estudio[606] comparó la efectividad de la monoterapia con DCV *vs.* sildenafil *vs.* ambos tratamientos en pacientes con DisE de diversas etiologías. Se observó que la monoterapia y la terapia combinada presentan diferencias significativas en cuanto a la función eréctil con respecto al pretratamiento. En el resto de los aspectos analizados (satisfacción en la relación, función orgásmica, deseo sexual y satisfacción general) solo el tratamiento combinado era estadísticamente significativo, comparado con el pretratamiento.

Estudio observacional 2+

Otro estudio[607] incluyo una secuencia de intervenciones —citrato de sildenafil; dispositivos de vacío (DVC); inyección intracavernosa (IIC) de alprostadilo; citrato de sildenafil junto a IIC de alprostadilo; IIC de alprostadilo más DVC y prótesis peneana— en pacientes con DM2 en los que fallaba la intervención previa. Los pacientes fueron seguidos durante 2 años y se midió la efectividad mediante la escala IIEF. Los resultados mostraron que de 284 pacientes, 81 (28,5%) tuvieron respuesta positiva al sildenafil; 7 (2,5%), a DVC; 113 (39,8%), a IIC con alprostadilo; 24 (8,5%), a la combinación de sildenafil con IIC de alprostadilo 2 (0,7%) a IIC más DVC; y 15 (5,3%) precisaron un implante de prótesis de pene. Catorce pacientes (4,9%) tuvieron respuesta negativa a todos los tratamientos. En conclusión, el programa de tratamiento progresivo de ED parece ser muy eficaz para los pacientes con diabetes.

Estudio observacional 2+

Efectos adversos

Un estudio[605] analizó los efectos secundarios en 33 pacientes de los cuales 27 presentaron dolor, 7 equimosis peneana, 5 bloqueo de la eyaculación y 5 molestias con las gomas. Las únicas variables que se asociaron a un uso inferior a los 12 meses fueron la falta de eficacia del dispositivo y el rechazo del mismo por la pareja ($p<0,05$). La presencia de dolor se asoció a una mayor tasa de abandono precoz a medio plazo ($p<0,05$), pero no al abandono tardío ($p>0,05$).

Estudio descriptivo 3

Un estudio descriptivo[608] que incluyó 36 pacientes con DisE que utilizaron DCV observa que de los 36 pacientes estudiados, 3 (10%) presentaron dolor; 2 (5,5%), hematoma; 1 (2,7%), adormecimiento; y 1 (2,7%), maceración.

Estudio descriptivo 3

Preferencias de los pacientes

Un estudio[608] valoró la preferencia de 36 pacientes con DisE que presentaron buenos resultados tanto con dispositivos de vacío como con sildenafil. De los pacientes, 12 (33,3%) prefirieron seguir utilizando DCV y 24 (66,6%) prefirieron sildenafil. Los pacientes que preferían el dispositivo de vacío justificaron su elección por los efectos secundarios adversos del sildenafil. Los pacientes que eligieron sildenafil justificaron su preferencia por la mayor eficacia, comodidad y facilidad de uso.

Estudio descriptivo 3

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Terapia intracavernosa: alprostadilo vía intracavernosa

El alprostadilo es la forma natural de la prostaglandina E1 (PGE1). Posee una amplia variedad de acciones farmacológicas, entre las que destacan la vasodilatación y la inhibición de la agregación plaquetaria. La erección aparece normalmente entre los 5 y los 15 minutos después de la inyección intracavernosa. La duración de la misma depende de la dosis.

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia que responda a esta cuestión.

Alprostadilo vs*. placebo*

Un ECA[609] comparó la inyección de alprostadilo con placebo en 296 hombres entre 21 y 74 años de edad. Se compararon inyecciones de 2,5, 5, 10 y 20 µg de alprostadilo vs. placebo. Ninguno de los hombres respondió al placebo y todas las dosis de alprostadilo aumentaron la proporción de individuos con «plena erección» según evaluación clínica ($p<0,01$) y consiguieron al menos un 70% de erección durante 10 minutos o más ($p<0,001$). También se encontró mayor proporción de hombres con respuesta a mayores dosis, lo que sugiere una relación dosis-respuesta.

ECA 1+

El estudio publicado por Colli *et al.*[610] comparó alprostadilo frente a placebo. Sus resultados indicaron una completa falta de respuesta en el grupo placebo mientras que los grupos tratados con alprostadilo a diferentes dosis presentaron una completa erección en un 38,6 % a dosis de 5 µg y del 55,5% con dosis de 10 µg. Estos últimos consideraron la respuesta como buena o excelente.

ECA 1+

Alprostadilo intracavernosa vs*. sildenafil*

El estudio de Wang *et al.*[611] evaluó los resultados del tratamiento en 54 pacientes con DisE asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con sildenafil oral o inyección intracavernosa de PGE1 durante 4-9 meses (promedio de 6 meses). Los porcentajes de eficacia en los dos grupos fueron 80% para sildenafil y 83,3% con PGE1, diferencia que no fue estadísticamente significativa. Dos de los 6 pacientes que no respondieron a sildenafil presentaron erecciones suficientes cuando recibieron la inyección intracavernosa de PGE1. Ninguno de los 4 pacientes que no respondieron a la inyección intracavernosa de PGE1 alcanzó erección suficiente para el coito cuando recibieron sildenafil. Los autores concluyeron que tanto el sildenafil oral como la inyección intracavernosa de PGE1 son eficaces para los pacientes con DisE de diferentes etiologías.

ECA 1+

Un estudio descriptivo en 31 pacientes con DM2[612], halló que el 76,5% de las inyecciones con alprostadilo en pacientes entrenados resultaron satisfactorias para desempeñar actividad sexual, y el 72,5% resultaron satisfactorias para las parejas. Como efectos adversos apareció dolor peneano en el 61,3% de los pacientes

Estudio descriptivo 3

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Heaton *et al.*[613] valoró el tratamiento con alprostadilo intracavernoso en 277 pacientes con diabetes, 31 de ellos con DM1. Las tasas de respuesta de erección total fueron similares en DM1 (705/821, 86%) y DM2 (4869/5931, 82%). **Estudio descriptivo 3**

Domínguez *et al.*[614] valoró a 500 pacientes tratados con inyección intracavernosa con alprostadilo, y obtuvo respuesta completa en 405 casos (81%); incompleta en 70 (14%), negativa en 25 (5%). Se detectaron efectos adversos en 50 pacientes (10%). **Estudio descriptivo 3**

Resumen de la evidencia

ECA 1+	En cuanto al tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes con diabetes, la intervención que presenta mejores resultados en cuanto a efectividad, seguridad y preferencia de los pacientes es el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa, especialmente si se asocia con psicoterapia grupal, seguido de alprostadilo intracavernoso, y de los dispositivos mecánicos como prótesis y dispositivos de vacío[601; 602; 603; 604; 605; 607; 608; 609; 610; 611; 612; 613; 614].

Recomendaciones

A	Se recomienda el tratamiento con los inhibidores de la fosfodiesterasa como primera opción del tratamiento de la disfunción eréctil en personas con diabetes tipo 1.
A	En caso de contraindicación o mala tolerancia, se propone el alprostadilo intracavernoso como segunda opción.
B	Como tercera opción de tratamiento, se pueden considerar métodos mecánicos, como los dispositivos de vacío y las prótesis inflables (por este orden).
A	En caso de fallo de los métodos anteriores, se puede valorar el tratamiento con apomorfina sublingual.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

11.6. Neuropatía diabética dolorosa

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor neuropático como un dolor desencadenado o causado por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso (central o periférico)[615]. La neuropatía periférica diabética es una neuropatía sensitivomotora simétrica que afecta predominantemente a extremidades inferiores (pie y tobillo) y, con menos frecuencia, a las superiores. El paciente refiere un dolor continuo, quemante, que puede acompañarse de crisis paroxísticas de dolor lacerante o eléctrico; este dolor puede ser espontáneo o bien secundario a pequeños estímulos. En este caso, estímulos ambientales cotidianos tales como el roce de la ropa, una ligera brisa o las variaciones de temperatura ambiental pueden producir dolor.

En el anexo 10 se recoge la dosificación y los efectos adversos más frecuentes de los fármacos más habituales para el dolor neuropático[616].

11.6.1. Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa

La GPC NICE 2004[7] no aporta evidencia que responda a esta cuestión.

Una RS[617] evaluó la eficacia de los fármacos antidepresivos, anticonvulsivantes, opioides, antagonistas de N-metil-D-aspártico, tramadol y capsaicina *vs.* placebo en el alivio del dolor. El resultado principal se expresó como «reducción moderada del dolor o alivio en un 50%». **RS de ECA 1++**

Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, imipramina) o los anticonvulsivantes clásicos (carbamazepina, lamotrigina, valproato sódico) mostraron una mayor eficacia frente a placebo que los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS, citalopram o duloxetina) y que los nuevos anticonvulsivantes (oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina). La duración de los estudios fue inferior a 6 meses, por lo que no se pudo extraer conclusiones acerca de la eficacia a largo plazo.

Una RS sobre fármacos para el tratamiento del dolor neuropático diabético[618] incluyó 5 ensayos publicados hasta 2004, comparando antidepresivos tricíclicos *vs.* gabapentina, carbamazepina o antidepresivos ISRS. No se encontraron diferencias en la disminución de la intensidad del dolor; tampoco en el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos, a excepción de un estudio que comparó paroxetina *vs.* imipramina, que encontró más discontinuación en el tratamiento con imipramina. Estos estudios contaron con un número reducido de pacientes y una duración de entre 2 y 6 semanas, lo cual limita la validez de sus resultados. **RS de ECA 1++**

Varias revisiones sistemáticas han valorado la eficacia de gabapentina, carbamazepina y opioides en el dolor neuropático[619; 620; 621; 622], en varias indicaciones entre las que se incluyó el tratamiento de la neuropatía diabética. En la RS sobre opioides[622], los estudios de duración intermedia (de 8 días a 8 semanas) mostraron que oxicodona, morfina, metadona y levorfanol fueron eficaces en la reducción del dolor neuropático. **RS de ECA 1++**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Un ensayo realizado en India[623] comparó amitriptilina *vs.* lamotrigina en un estudio cruzado de 2 semanas de duración. No se encontraron diferencias en la eficacia. Los efectos adversos fueron más frecuentes con amitriptilina (somnolencia, efectos anticolinérgicos), mientras que lamotrigina produjo aumentos en la creatinina sérica que condujeron a la interrupción del tratamiento en 4 pacientes con diabetes.

ECA
1+

Un ECA[624] comparó la intervención con duloxetina 60 mg *vs.* tratamiento habitual (fundamentalmente gabapentina, amitriptilina y venlafaxina) para el dolor neuropático en DM1 (9,3%) y DM2 (90,7%), durante 52 semanas, tras un periodo de doble ciego de 13 semanas. No se observaron diferencias en eficacia o en calidad de vida y se observó una buena tolerancia a duloxetina.

ECA
1+

Un ECA[625] comparó la combinación de morfina con gabapentina frente al tratamiento únicamente con gabapentina o morfina. El alivio del dolor fue significativo con la asociación de estos fármacos, aunque los efectos adversos (estreñimiento, sedación y sequedad de boca) fueron más frecuentes con la combinación de fármacos.

ECA
1+

Una RS con metaanálisis[626] analizó 18 estudios y comparó la eficacia de la gabapentina *vs.* antidepresivos tricíclicos para tratar la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética.

RS de ECA
1++

En los estudios comparativos directos no se demostraron diferencias significativas en cuanto al control del dolor entre la gabapentina y los antidepresivos tricíclicos en pacientes con neuropatía diabética [RR 0,98 (IC 95%: 0,69 a 1,38)]. Asimismo, para ambas condiciones médicas, el abandono de la terapia debido a efectos adversos no difiere entre pacientes tratados con gabapentina y pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos [RR 0,27 (IC 95%: 0,03 a 2,34)]. En los estudios con placebo (comparaciones indirectas), tanto la gabapentina como los antidepresivos tricíclicos se mostraron mejores que el placebo en el control del dolor [RR 2,18 (IC 95%: 1,78 a 2,67) y RR 5,27 (IC 95%: 3,05 a 9,11)]. En cuanto a los efectos secundarios adversos, solo la gabapentina se asoció significativamente a un mayor riesgo de abandono de la terapia debido a la presencia de efectos adversos.

Una RS con metaanálisis[627] llevó a cabo un análisis indirecto para valorar la eficacia de duloxetina, pregabalina, gabapentina y amitriptilina, y la tolerancia a ellas, usando placebo como comparador común. Para ello, se seleccionaron un total de 11 ECA de doble ciego con grupo control con placebo, de diseño paralelo o cruzado, de duración de 5 a 13 semanas, y con criterio de reducción del dolor del 50%. De los 11 estudios, 3 incluyeron duloxetina; 6 estudios, pregabalina; y 2 estudios, gabapentina. Los resultados indicaron que los tres medicamentos fueron más eficaces que el placebo para el tratamiento del dolor. La duloxetina se mostró más eficaz que el placebo (p<0,001), pero provocó un mayor abandono por la aparición de efectos secundarios [NNT/NNH 11 (IC 95%: 7 a 23); p<0,001] para duloxetina]. La pregabalina también se mostró más eficaz que el placebo y presentó también mayor porcentaje de abandono por la presencia de efectos adversos [NNT/NNH 19 (IC 95%: 10 a 48); p<0,001]. La gabapentina fue igualmente más eficaz que el placebo (p<0,001).

RS de ECA
1++

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los autores concluyeron que la duloxetina es una opción adecuada para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, comparable a medicamentos antiepilépticos como la pregabalina y la gabapentina.

Otra RS[628] investigó la eficacia de la duloxetina para la neuropatía diabética dolorosa y para la fibromialgia comparada con otros antidepresivos. La revisión incluyó 6 estudios (3 de ellos con pacientes con neuropatía diabética dolorosa), con un total de 2.216 pacientes (más de 1.000 con neuropatía diabética dolorosa); 706 tratados con placebo y 1.510 con duloxetina, con dosis de 20, 60 y 120 mg/día. El 41% de los pacientes tratados con duloxetina consiguieron una reducción del dolor del 50%, frente a un 24% en el grupo placebo: [NNT 5,9 (IC95%: 4,8 a 7,7) para conseguir una reducción del dolor del 50%]. No se demostraron diferencias significativas entre el tratamiento con dosis de 60 mg o 120 mg, ni entre pacientes con DM o fibromialgia. Las tasas de abandono por ineficacia del tratamiento fueron del 9% en pacientes con placebo y del 4% en los pacientes con duloxetina. El abandono debido a la aparición de efectos secundarios fue mayor en el grupo tratado con duloxetina que en los pacientes tratados con placebo (15% y 8%, respectivamente). Los efectos secundarios más frecuentes (datos de 3 ensayos) fueron náuseas, somnolencia, estreñimiento y pérdida de apetito.

RS de ECA 1++

Una RS con metaanálisis[629] valoró la eficacia de un apósito adhesivo con lidocaína al 5% para el control del dolor de la neuropatía diabética, comparado con otros tratamientos o placebo. Esta RS incluyó un solo ECA que cumplía los objetivos planteados. El apósito presentó resultados significativamente mejores en cuanto a calidad de vida (medida con EQ5D) que la pregabalina. No se demostraron diferencias entre el grupo tratado con el apósito *vs.* otros fármacos (amitriptilina, capsaicina, gabapentina y pregabalina) en cuanto al alivio del dolor, ni en la satisfacción del paciente con el tratamiento. Todos los tratamientos valorados fueron más eficaces en el alivio del dolor que placebo.

RS de ECA 1++

Un ECA[630] evaluó el efecto del valproato de sodio (A) y del trinitrato de glicerina (NTG) en spray (B) por si solos o en combinación (C) para el tratamiento del dolor neuropático. Los resultados mostraron una reducción significativa del dolor a los 3 meses ($p<0,001$/ $p<0,05$) en los grupos con tratamiento A, B y C *vs.* a grupo con placebo. La reducción del dolor fue menor en los grupos con un solo fármaco que con la combinación de ambos ($p<0,05$).

ECA 1+

Otro ECA[631] comparó la eficacia, la seguridad y la tolerancia de la oxicodona de acción prolongada (12 horas) en combinación con gabapentina en comparación con placebo más gabapentina en pacientes con DM con dolor neuropático de moderado a severo.

ECA 1+

Los resultados del estudio apuntan que los pacientes en tratamiento con oxicodona en combinación con gabapentina experimentaron una reducción clínica del dolor superior al 30% ($p=0,007$) en comparación con el tratamiento previo (74% vs. 47%, $p=0,003$). Por otro lado, el tratamiento con oxicodone parece reducir la necesidad de analgesia extra ($p=0,029$) y mejora el sueño interrumpido ($p=0,05$), aunque no hay diferencias en la calidad del sueño

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

(p=0,209). En lo que respecta a la presencia de efectos secundarios hubo diferencias entre ambos grupos (88% *vs.* 71%), siendo los efectos secundarios más citados estreñimiento, fatiga, somnolencia, náuseas, y mareos. Las razones para abandonar el ensayo clínico difirieron entre los grupos, siendo la principal razón en el grupo experimental la presencia de efectos secundarios (64%) frente al grupo placebo que lo hizo mayoritariamente por ausencia de efecto terapéutico (54%, 3 veces mayor que en el grupo experimental).

Un ECA[632] evaluó la eficacia de la venlafaxina en el tratamiento sintomático de la neuropatía dolorosa en pacientes con DM2 (n=60). Analizando la evolución del dolor basal hasta el final estudio (8 semanas), se observaron diferencias significativas desde la segunda semana mediante el cuestionario McGill y la escala numérica de Melzack (p=0,01). Teniendo en cuenta estos resultados, los autores consideraron que la respuesta al tratamiento fue buena en el 56% de los casos (*vs.* 6,6% en el grupo control) y moderada en el 36% (*vs.* 16,6% en el grupo control). Un 10% de los pacientes en el grupo con tratamiento y un 76.6% en grupo control no respondió al tratamiento. La valoración prospectiva evidenció que la intensidad del dolor fue decreciendo significativamente, más en el grupo tratado con venlafaxina HCl en las semanas 4 y 8 (p=0,01) que en grupo control.

ECA 1+

Resumen de la evidencia

RS de ECA 1++	A corto plazo (tratamientos inferiores a 6 meses) los antidepresivos clásicos (amitriptilina, desipramina, imipramina) y los anticonvulsivantes clásicos (carbamazepina, lamotrigina, valproato sódico) son más eficaces en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética que los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina (citalopram, duloxetina) y que los nuevos anticonvulsivantes (oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina)[617].
RS de ECA 1++	Fármacos opioides (como la oxicodona, morfina, metadona, levorfanol) son más eficaces que el placebo en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética[619; 620; 621; 622].
ECA 1+	No se han demostrado diferencias significativas en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa con lamotrigina *vs.* amitriptilina[623].
ECA 1+	El tratamiento de neuropatía diabética con duloxetina (60 mg) *vs.* gabapentina, amitriptilina o venlafaxina no presenta diferencias en el alivio del dolor[624].
ECA 1+	El tratamiento combinado de morfina con gabapentina es más eficaz que el tratamiento con uno de los dos medicamentos por separado, aunque presenta más efectos adversos[625].
RS de ECA 1++	Los estudios comparativos directos no han demostrado diferencias significativas en cuanto al control del dolor entre la gabapentina y los antidepresivos tricíclicos en pacientes con neuropatía diabética [RR 0,98 (IC 95%: 0,69 a 1,38)][626].

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

RS de ECA 1++	Comparaciones indirectas frente a placebo indican que la duloxetina (60 mg y 120 mg) es una opción para el tratamiento de la neuropatía dolorosa comparable a pregabalina o gabapentina[627; 628].
ECA 1+	El valproato de sodio y la nitroglicerina en spray son eficaces en el manejo del dolor, tanto solos como en combinación frente al placebo, siendo más eficaz la combinación de ambos[630].
ECA 1+	La oxicodona en combinación con gabapentina es efectiva en reducir el dolor hasta en un 33% frente a gabapentina sola y reduce la necesidad de otra analgesia[631].
ECA 1+	La venlafaxina es eficaz en la reducción del dolor hasta en un 33%, significativamente mejor que el placebo[632].
	En cuanto a la aparición de efectos adversos: • En general la duloxetina es bien tolerada (especialmente la dosis de 60 mg) siendo los efectos secundarios más habituales: náuseas, somnolencia, estreñimiento, pérdida de apetito, dolor de cabeza y mareos[627; 628]. • La gabapentina presenta una importante tasa de abandonos de la terapia debido a su falta de eficacia[627]. • La duloxetina presenta menos efectos adversos que la gabapentina[627].

Recomendaciones

√	Como primera línea de tratamiento en los casos leves se recomienda el tratamiento con analgésicos, como paracetamol o ibuprofeno o paracetamol o aspirina, así como tratamientos de uso local, como el arco para aislar el pie.
A	Cuando estas medidas fallan, se recomienda el uso de medicamentos tricíclicos (en dosis baja a media), tomados justo antes del momento del día en el que los síntomas son más molestos. Se debe informar al paciente diabético del carácter de prueba de la terapia, ya que no siempre tiene éxito.
A	Cuando la respuesta al tratamiento es insuficiente se pueden asociar fármacos con distintos mecanismos de acción, como antiepilépticos (gabapentina o pregabalina), opioides (como morfina, oxicodona o tramadol) o duloxetina, monitorizando la respuesta y los efectos adversos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

12. Organización de la consulta

12.1. Transición de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 desde los servicios de pediatría a los servicios de adultos

La transición del adolescente con DM1 desde la atención pediátrica a la adulta representa un proceso crítico, que puede generar un declive del autocuidado y afectar al control glucémico.

No se ha localizado ningún estudio que analice la efectividad de una intervención estructurada durante la transición desde los servicios de pediatría a los servicios de adultos frente a la práctica habitual en personas con DM1.

La Guía NICE 2004[7] resumió la información aportada por estudios que analizaron mediante encuestas y que reflejaban las percepciones de los pacientes, su satisfacción con la atención recibida, su opinión sobre la mejor edad para la transición o el tiempo óptimo entre la última visita pediátrica y la primera en atención de adultos[633; 634; 635; 636; 637; 638; 639].

Satisfacción de los pacientes

En el estudio de Kipps *et al.*[635] se midió la satisfacción de unos pacientes de Oxford (Reino Unido) que habían sido recientemente transferidos. El 53% de los pacientes consideraron importante conocer al endocrinólogo antes de la transición, frente al 46 % que no lo consideraron relevante. **E. descriptivo 3**

Edad de transición

En el estudio de Salmi *et al.*[639] la transición se realizó a una edad media (DE) de 17,5 (0,5) años (rango 16,5-18,8 años). La decisión sobre la edad en la que se hacía la transición fue tomada por el pediatra según el nivel de maduración de cada paciente. **E. descriptivo 3**

En el estudio de Pacaud *et al.*[636] la media de edad de transición fue a los 18,5 años, siendo la edad propuesta por los pacientes menor que ésta. **E. descriptivo 3**

En otro estudio, en el que se realizó un cuestionario telefónico a 101 pacientes[641], la edad de transición considerada óptima para la transferencia fue 18 años según el 58,4% de los participantes. **E. descriptivo 3**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Efectos sobre el control glucémico

Otro estudio[642] en el que participaron 191 jóvenes, analizó el efecto de una intervención basada en un sistema de recuerdo de citas (un coordinador contactaba con los jóvenes por medio de llamadas telefónicas, mensajes al móvil o recordatorios por correo electrónico) junto con apoyo telefónico fuera de las horas habituales de consulta, durante la transición de los adolescentes a la consulta hospitalaria de adultos. Comparando la información obtenida con datos previos de otros adolescentes con diabetes, los ingresos por cetoacidosis diabética disminuyeron un 33% (p=0,05), así como la duración de la estancia hospitalaria por esta causa en 3,6 días durante 3,5 años (p=0,02). **E. observacional 2+**

En el estudio de Busse *et al.*[641] realizado mediante un cuestionario telefónico a 101 pacientes [58 mujeres, edad media (DE) 22,1 años (2,4)] tras la transición, evidenció que tras esta fase disminuía la asistencia a la consulta [media (DE) 8,5 años (2,3) *vs.* 6,7 años (3,2)]. Sin embargo, el valor medio de HbA_{1c} no cambió significativamente antes y después de la transición [media (DE) 8,5% (1,5) vs. 8,4% (1,7); p=0,441]. **E. descriptivo 3**

Un estudio retrospectivo realizado en 62 pacientes jóvenes con DM1[640] que comparó la transición con programas estructurados o no estructurados identificó mejores niveles de HbA_{1c}, en el grupo que siguió un programa de transición estructurado en la primera visita en la consulta de adultos (p<0,01) y tras un año de seguimiento (p<0,05). **E. descriptivo 3**

Resumen de la evidencia

E. descriptivo 3	Para las personas con diabetes mellitus tipo 1 es importante conocer al endocrinólogo de adultos antes de la transición desde la consulta de endocrinología pediátrica[640; 638], así como la presencia del pediatra en la primera consulta con el endocrinólogo[640].
E. descriptivo 3	La transición suele realizarse alrededor de los 18 años de edad[639; 636; 641].
E. descriptivo 3	Aunque durante el período de transición pueden darse cambios de hábitos con respecto a la asistencia a las consultas de control[642], no parece que esto impacte de forma importante sobre el control glucémico[641].

Recomendaciones

C	Se recomienda establecer al menos una consulta de transición en la que participen tanto el/la pediatra responsable del tratamiento durante la infancia y el/la especialista en endocrinología que atenderá al paciente con diabetes mellitus tipo 1 en el futuro, de forma que pauten y pacten el tratamiento de forma conjunta con el adolescente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

12.2. Estudio inicial de las personas recién diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 1

Tras el diagnóstico de DM1 se debe realizar una evaluación completa del paciente para detectar la existencia de posibles complicaciones y plantear el plan de gestión, que incluirá aspectos de educación diabetológica, consejos dietéticos y de ejercicio y las pautas de tratamiento farmacológico. Es de interés determinar los elementos que optimizarían la efectividad de este estudio inicial.

No se han identificado estudios clínicos que comparen la eficacia y seguridad entre las distintas opciones de estudio inicial en las personas recién diagnosticadas de DM1.

Por ello las recomendaciones se han elaborado por consenso del GEG, a partir de las propuestas de guías previas[7; 51].

Recomendaciones

En las personas recién diagnosticadas de DM1 se recomienda realizar las siguientes valoraciones:

√	**Historia médica**	• Aspectos domésticos, sociales, nivel de educación, culturales-recreativos, estilo de vida. • Situación emocional. • Valoración de apoyo familiar, social…
√		• Historia diabetológica previa.
√		• Factores de riesgo vascular. • Consumo de tabaco.
√		• Historia familiar de diabetes y enfermedad arterial o auto inmune.
√	**Exploración general**	Talla, peso, IMC, TA.
A	**Pruebas complementarias**	HbA_{1c}.
B		Examen completo con midriasis de la retina.
B		Excreción de albúmina (microalbuminuria minutada o cociente albúmina/creatinina).
√		Perfil lipídico una vez estabilizado el perfil glucémico.
B		Ac. Anti TPO, T4L y TSH.
B		Ac. Antitransglutaminasa e IgA para valorar enfermedad celíaca.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

D		No se aconseja la medición de manera regular del péptido C ni de autoanticuerpos específicos para confirmar el diagnóstico de DM1, pero debería considerarse su uso para determinar la etiología de la DM en casos dudosos.
B		Se recomienda descartar enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celiaca en el debut de la DM1 en niños y adolescentes.
D	**Estudio genético**	En los casos en los que se identifica una hiperglucemia leve mantenida en una persona joven, sin obesidad y/o con historia de diabetes leve en dos generaciones, en ausencia de autoinmunidad antipancreática y con HLA no compatible para DM1, hay que descartar una diabetes MODY 2.
D		Si la hiperglucemia es más severa y progresiva se recomienda descartar una diabetes MODY 3.
D		Si el estudio genético resulta negativo para MODY 2 y MODY 3 habría que descartar el resto de variedades de diabetes tipo MODY.
B (adultos)/ A (niños)	**Material educativo y de apoyo**	Se debería ofrecer información actualizada a los adultos, y a niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 junto a sus familias en el momento del diagnóstico, y de forma periódica a partir de entonces, sobre la existencia de grupos de apoyo a personas con diabetes, tanto en el ámbito local como nacional y la forma de contactar con ellos. (Anexo 11.2)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia ha sido revisada.

12.3. Consultas de seguimiento y control: pruebas y periodicidad

Existe evidencia que demuestra que un buen control de la diabetes es clave para disminuir y retrasar las complicaciones asociadas a la DM1. Por eso, es necesario realizar revisiones periódicas para comprobar si los objetivos de control glucémico para cada paciente se están consiguiendo o no, de forma que permita introducir las correcciones pertinentes. Asimismo, un plan integrado de gestión de la diabetes pasa por una evaluación periódica de posibles cambios en distintos factores de riesgo y por la detección lo más precoz posible de las complicaciones asociadas a la enfermedad.

Resumen de evidencia

No se han encontrado estudios que analicen las características que se deben incluir en el estudio de seguimiento de pacientes con DM1. Por ello las recomendaciones se basarán en las propuestas de guías previas y en el consenso del GEG.

La *American Diabetes Association*[51] planteó la necesidad de una evaluación integrada de la persona con diabetes y de su evolución, que incluya la evaluación de su situación psicológica y social.

La Guía Europea de la Federación Internacional de Diabetes[643] recomienda la integración de esas actividades en una sola visita anual, que debería incluir la valoración del control metabólico (HbA_{1c}), el examen de los puntos de inyección, la evaluación de aspectos educativos y de las habilidades del paciente, la valoración de los factores de riesgo cardiovasculares y su ajuste a los objetivos planteados y la evaluación de posibles complicaciones.

Recomendaciones

√	Se recomienda diseñar un plan de cuidados individualizado que debe ser revisado anualmente con el fin de ajustarlo a los deseos, circunstancias personales y hallazgos médicos de cada paciente. Los detalles concretos de ese plan individual deben ser registrados por escrito e incluir aspectos relacionados con: • Educación diabetológica, incluyendo consejo dietético. • Insulinoterapia. • Autoevaluación y gestión de la glucemia (modificación de dosis de insulina, hipoglucemias leves y graves y conciencia de la misma e hiperglucemia-cetosis). • Evaluación y gestión de complicaciones tardías, incluyendo examen del pie. • Evaluación y gestión de factores de riesgo arterial. • Problemas psicosociales y enfermedad dental. • Frecuencia de comunicación con el equipo profesional. • Siguientes consultas previstas, incluyendo la próxima revisión anual.

Fuerza de la recomendación	Revisiones periódicas	Niños y jóvenes	Adultos
D	**HbA_{1c}**	De 3 a 4 veces al año o más frecuentemente si hay preocupación por mal control glucémico.	
C	**Inspección de los sitios de inyección**	En cada visita.	
√	**Medición de talla, peso y cálculo de IMC**	En cada visita en una sala con privacidad.	Lo mismo con excepción de talla en adultos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

Evaluación de factores de riesgo arterial

Fuerza de la recomendación		Niños y adolescentes y jóvenes	Adultos
√	**Tensión arterial**	Anualmente.	En cada visita.
√	**Perfil lipídico completo**	Anualmente a partir de los 12 años.	Anual.
√	**Perímetro abdominal**	—	Anual.
√	**Tabaco**	Anual a partir de la adolescencia.	Anual.
√	**H.ª familiar de enfermedad arterial**	—	Anual.
D	**Examen de la vista**	Como la población general.	Agudeza visual cada 2-3 años.
D	**Examen dental**	Como la población general.	
√	**Nefropatía**	Se recomienda de forma anual la medición del cociente albúmina/creatinina en una muestra de primera hora de la mañana a partir de los 5 años de evolución de la enfermedad.	
B	**Riesgo arterial**	No se recomienda usar tablas de riesgo arterial, ecuaciones o programas de cálculo del riesgo arterial porque podrían subestimar el riesgo en adultos con diabetes mellitus tipo 1. Se recomienda la valoración individualizada en función de la presencia o ausencia de factores de riesgo.	
B	**Retinopatía**	Si no hay retinopatía o es grado leve se recomienda el cribado cada 2-3 años a partir de la pubertad o los 5 años de evolución. Si existe retinopatía se recomienda realizar la valoración de la evolución una vez al año.	
√	**Valoración de enfermedad tiroidea autoinmune y de enfermedad celiaca**	Cada 2 años durante los primeros 10 años de evolución de la enfermedad y posteriormente cada 5 años.	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

13. Difusión e implementación

13.1. Estrategia de difusión e implementación

Las guías de práctica clínica son útiles para mejorar la calidad de la asistencia y los resultados en los pacientes. El gran reto en la actualidad es conseguir la adherencia de los profesionales a las recomendaciones de estas guías. Para ello es fundamental una estrategia de implementación dirigida a vencer las barreras existentes en el medio en el que se va a aplicar.

El plan para implantar la guía sobre la DM1 incluye las siguientes intervenciones:

1. Presentación de la guía por parte de las autoridades sanitarias a los medios de comunicación.
2. Presentación de la guía a las direcciones y subdirecciones de Atención Primaria y Atención Especializada de los diferentes Servicios de Salud.
3. Presentación institucional de la guía en colaboración con la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad a las distintas sociedades científicas y profesionales implicados.
4. En todas las presentaciones se destacará el material educativo realizado para el paciente con el objeto de favorecer su distribución entre todos los profesionales sanitarios y así a su vez entre los pacientes con este problema de salud.
5. Distribución dirigida y efectiva a los colectivos profesionales implicados (médicos especialistas en Endocrinología y Nutrición, endocrinólogos pediatras, enfermeras educadoras en diabetes, nutricionistas) para facilitar la diseminación.
7. Difusión de la guía en formato electrónico en las páginas web del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, de GuíaSalud, de Osteba y de las sociedades implicadas en el proyecto.
8. Publicación de la guía en revistas científicas.
9. Establecimiento de criterios de buena atención en los contratos programa y contratos de gestión clínica, según lo establecido en la guía.
10. Evaluación de la efectividad de la implantación, estableciendo sistemas de apoyo a la decisión clínica, integrando la guía y los indicadores seleccionados en el programa informático utilizado en Atención Especializada.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

13.2. Implicaciones para la práctica clínica

Cifras objetivo de la hemoglobina glicosilada

Un objetivo de control metabólico estricto exige por parte de las personas con diabetes una alta implicación y un elevado nivel de conocimientos sobre su enfermedad y por parte del personal sanitario un esfuerzo añadido en la educación en diabetes y en el apoyo al paciente. Por ello, debería programarse el tiempo de consulta dedicado a la educación, tanto al inicio como durante la continuación del tratamiento.

Proteínas en pacientes con nefropatía

La formulación de las dietas para las personas con diabetes tipo 1 con insuficiencia renal y en diálisis plantea dificultades, dado que estos pacientes deben limitar la ingesta de hidratos de carbono y proteínas, junto al volumen de líquidos e iones (potasio). Por ello esta tarea requiere del apoyo de profesionales expertos en nutrición.

Sistemas de monitorización continua de glucosa

Aunque la tecnología para la monitorización continua de glucosa está evolucionando hacia una mayor simplificación de los sistemas y hacia una reducción de los costes, existen dificultades para su uso en la práctica clínica debido a las posibles limitaciones en su disponibilidad, a las dificultades que las nuevas tecnologías pueden plantear a los pacientes, y por el incremento del coste económico que implican.

Manejo en hospital *vs*. manejo ambulatorio, en el momento del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo1

El manejo ambulatorio de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 recién diagnosticados puede estar condicionado por la organización de los servicios asistenciales y por la distancia entre el domicilio del paciente y el lugar de consulta, haciendo en ocasiones más adecuado el ingreso hospitalario.

Preparaciones de insulina

El uso de análogos de insulina está muy extendido debido a las preferencias de los pacientes y en parte, a la política de actuación de la industria farmacéutica, que ha ido limitando las presentaciones disponibles de insulina humana.

Rotación de puntos de inyección

La rotación de las zonas de inyección depende principalmente de las preferencias del paciente. No obstante, el equipo educador debería insistir en la conveniencia de la rotación para evitar lipodistrofia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Trasplante de islotes *vs*. trasplante de páncreas

El trasplante de páncreas debe realizarse, cuando esté indicado, en centros con un equipo quirúrgico experto en trasplantes en general y de páncreas en particular.

Es deseable que el seguimiento del control metabólico se realice por una persona con formación específica y con conocimiento en el manejo del tratamiento inmunosupresor, teniendo en cuenta su influencia sobre el control metabólico.

La realización de trasplante de islotes plantea dificultades relacionadas con la limitación del número de donantes, las limitaciones tecnológicas y la necesidad de disponer de más de un páncreas para la obtención de un número suficiente o adecuado de islotes.

Momento de inicio y frecuencia del cribado de retinopatía diabética

La realización del cribado de retinopatía con periodicidad de 2 o 3 años en ausencia de retinopatía en la exploración basal supone un beneficio para el paciente (reducción del número de desplazamientos, de las visitas médicas y de la pérdida de horas lectivas o laborales), sin un aumento del riesgo de no detección de retinopatía y supone también un beneficio para los servicios sanitarios, por la reducción de la carga asistencial y la consiguiente liberación de tiempos médicos y administrativos que puedan invertirse en otras tareas.

Criterios para remitir al paciente con nefropatía diabética al nefrólogo

En algunas zonas del territorio nacional la asistencia a las unidades de atención especializada de nefrología obligará a los pacientes a desplazarse a centros situados fuera de su área asistencial.

Cribado del pie diabético

En España, la aplicabilidad de las intervenciones recomendadas para el cribado del pie diabético puede ser limitada. Si bien las actividades de cribado y estratificación del riesgo se consideran factibles, no existen prestaciones uniformes y estructuradas para derivar y tratar el pie de riesgo, con variaciones entre las distintas comunidades autónomas.

Aunque las medidas recomendadas son factibles y fáciles de aplicar, requieren formación y sobre todo tiempo de consulta, lo que dificulta su implementación, dada la falta de tiempo de atención en consulta a nivel ambulatorio.

Transición de los pacientes desde los servicios de pediatría a los servicios de adultos

Es posible que el/la pediatra y el/la especialista en endocrinología de adultos no pasen consulta en el mismo centro lo que dificultaría el cumplimiento de la recomendación de mínimos propuesta en esta GPC para la transferencia de pacientes de los servicios de pediatría a los servicios sanitarios de adultos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

13.3. Propuesta de indicadores

Tratamiento y seguimiento

Grado de buen control con hemoglobina glicosilada
Fórmula:
ID = a × 100 / b, en donde: a) Número de personas con DM1 con cifra de hemoglobina glicosilada inferior a 7%. b) Número total de personas diagnosticadas de DM1.
Definición/aclaraciones:
• Se considerarán en el numerador todos aquellos pacientes que, en el momento de realizar el corte transversal para la extracción de los datos, tengan en su última determinación analítica una cifra de hemoglobina glicosilada <7%. El resto de pacientes, por encima de dicha cifra o en los que no conste dicha determinación en el último año, serán considerados como que incumplen el criterio. • Este indicador es el resultado de dos elementos a tener en cuenta. Uno, el grado de cobertura de la determinación a las personas con DM1, y otro, el grado de buen control alcanzado en la población a la que se le ha realizado la prueba. Con ello, podemos afirmar al menos el número mínimo de personas con DM1 de las que conocemos que tienen buen control entre toda la población con dicho diagnóstico.
Desagregación:
Por Comunidad Autónoma y por edad y sexo.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria y/o Atención Especializada.
Periodicidad:
Trienal.
Observaciones:
Para la obtención de este indicador se requiere del previo acuerdo de sistemas normalizados de recogida de la información y de puesta en común de la misma a nivel del SNS.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Grado de mal control con hemoglobina glicosilada
Fórmula:
ID = a × 100 / b, en donde: a) Número de personas con DM1 con cifra de hemoglobina glicosilada superior a 9%. b) Número total de personas diagnosticadas de DM1 a las que se les ha hecho determinación.
Definición/aclaraciones:
Se considerarán en el numerador todos aquellos pacientes que, en el momento de realizar el corte transversal para la extracción de los datos, tengan en su última determinación analítica una cifra de hemoglobina glicosilada >9%.
Desagregación:
Por Comunidad Autónoma por edad y sexo
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria y/o Atención Especializada.
Periodicidad:
Trienal.
Observaciones:
Para la obtención de este indicador se requiere del previo acuerdo de sistemas normalizados de recogida de la información y de puesta en común de la misma a nivel del SNS.

Abordaje de complicaciones y situaciones especiales

Incidencia de amputaciones en personas con diabetes tipo 1
Fórmula:
ID = a × 1.000 / b, en donde: a) Número de altas de personas con DM1 a las que les ha sido practicada alguna amputación no traumática en miembros inferiores no debida a causas ajenas a la diabetes en un año. b) Población con DM1 estimada.
Definición/aclaraciones:
Numerador: códigos de 84.10 a 84.17 y 250 como diagnóstico principal.
Desagregación:
Por Comunidad Autónoma, por grupos de edad y por sexo.
Fuente de información:
• Para el numerador la fuente será el CMBD al alta hospitalaria. • Para el denominador se utilizará la estimación de prevalencia de DM1 a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Porcentajes de complicaciones en el embarazo, parto y puerperio
Fórmula:
ID = a × 100 / b, en donde: a) Número de altas por complicaciones relacionadas con la DM1 ocurridas en el embarazo, parto o puerperio. b) Número total de altas de mujeres con DM1 tras cualquier atención relacionada con el embarazo, parto o puerperio.
Definición / aclaraciones:
• Numerador: ha de incluir el código 648.0 de la CIE9-MC, tanto si figura como diagnóstico principal como si lo hace como secundario. • Denominador: incluye los códigos 630-677 de la CIE9-MC, debiendo estar presentes, además, el código 250.01 de diabetes tipo 1 o el 648.0 como diagnósticos tanto principal como secundario.
Desagregación:
Por Comunidad Autónoma y por grupos de edad.
Fuente de información:
CMBD al alta hospitalaria.
Periodicidad:
Anual.

Trasplante renal
Fórmula:
ID = a × 100.000 / b, en donde: a) Número de trasplantes renales realizados a personas con DM1 en un año dado. b) Población con DM1 estimada.
Desagregación:
Se hallará para el conjunto del Sistema Nacional de Salud, por sexo y por edad.
Fuente de información:
• Numerador: Organización Nacional de Trasplantes. • Denominador: estimación de prevalencia de DM1 a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Salud.
Periodicidad:
Bienal.
Observaciones:
El denominador podrá ser sustituido o complementado por fuentes de información procedentes del sistema sanitario (Atención Primaria y/o Especializada) sobre registros de personas con diagnóstico de DM1.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Trasplante de páncreas
Fórmula:
ID = a × 1.000.000 / b, en donde: a) Número de personas a las que les ha sido realizado un trasplante de páncreas. b) Población en ese año.
Desagregación:
Se utilizará para el conjunto del Sistema Nacional de Salud, por edad y por sexo.
Fuente de información:
• Componente a: Organización Nacional de Trasplantes. • Componente b: Proyecciones de población del INE.
Periodicidad:
Bienal.

Mortalidad prematura por diabetes tipo 1
Fórmula:
ID = a × 100.000 / b, en donde: a) Muertes ocurridas debidas a la DM1 antes de los 65 años y antes de los 75 años en un año. b) Población de 0 a 64 años y de 0 a 74 años, respectivamente, en ese año.
Definición/aclaraciones:
Se calcularán tanto tasas brutas como ajustadas.
Desagregación:
Por Comunidad Autónoma y por sexo.
Fuentes de información:
• Componente a: Estadísticas de defunción del INE. • Componente b: Proyecciones de población del INE.
Periodicidad:
Anual.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Formación, investigación, innovación

Formación en educación diabetológica
La evaluación se realizará mediante una memoria descriptiva de las actividades de formación en educación diabetológica llevadas a cabo en cada Comunidad Autónoma. Con una periodicidad bienal, incluirá: • Tipos de intervención realizada. • Vías y métodos utilizados. • Poblaciones diana a las que se han dirigido. • Si se ha realizado algún tipo de evaluación y sus resultados.

Proyectos de investigación.
Fórmula:
Número de proyectos de investigación financiados públicamente, bien a través del Instituto de Salud Carlos III, del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, bien a través de financiación directa autonómica, relacionados con la DM1.
Desagregación:
Por campos de investigación dentro del área temática de diabetes o bien dentro de áreas de investigación relacionadas.
Fuentes de información:
Instituto de Salud Carlos III y CC.AA.
Periodicidad:
Anual.

Se quiere señalar, por último, que han quedado sin incluir otros indicadores que, aun siendo importantes, no han sido priorizados, a veces por problemas de validez o interpretabilidad, otras por no ser su utilidad fundamental al nivel de la gestión operativa, y otras por problemas de factibilidad para su obtención en el momento actual.

De entre ellos, en la medida en la que el avance en los sistemas de explotación de datos lo permita, debe tenerse ya en cuenta la conveniencia de prever sistemas que permitan avanzar en ciertos aspectos.

Podemos citar, a modo de ejemplo y como línea de futuro, el conocimiento del grado de control de cada uno de los demás factores de riesgo cardiovascular que pueden coexistir en la persona diabética, o el número real de diabéticos que padecen diversas complicaciones crónicas, u otros aspectos que profundicen en el conocimiento de la situación y evolución clínica de estos pacientes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

14. Líneas de investigación futuras

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Utilidad de la determinación de autoanticuerpos al diagnóstico

Sería deseable que se realizasen estudios para evaluar la técnica diagnóstica de los autoanticuerpos y utilizar aquella con mejor sensibilidad y especificidad.

Son necesarios nuevos ensayos clínicos que analicen la inmunointervención en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 de nuevo diagnóstico.

Para la participación de las personas con diabetes mellitus tipo 1 en ensayos clínicos de inmunointervención es imprescindible su caracterización en base a péptido-C, autoanticuerpos específicos y HLA.

Enfermedades autoinmunes asociadas con la diabetes mellitus tipo 1

Se precisan nuevos estudios prospectivos que determinen el intervalo óptimo para el cribado para enfermedades autoinmunes en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Educación reglada dirigida a personas con diabetes mellitus tipo 1 y/o familiares

Se propone investigar en nuestro contexto sanitario sobre la posibilidad de realizar la educación para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en un medio más favorable que los centros sanitarios. En otros países existe la posibilidad de realizarla en domicilio, tanto al diagnóstico como en el seguimiento. Para ello existe una figura denominada «enfermera visitadora» perteneciente al servicio de endocrinología de referencia para el paciente, que en su domicilio identifica problemas y realiza un análisis detallado de la situación del paciente.

Son necesarios estudios que analicen la efectividad de los programas educativos, considerando los posibles factores de confusión (tiempo de dedicación, cambios de tratamiento, frecuencia de visitas, etc.).

Modalidades de apoyo comunitario en la diabetes mellitus tipo 1

Son necesarios estudios en relación a las intervenciones de apoyo a las personas con diabetes mellitus tipo 1 realizadas en el ámbito laboral y escolar.

Fibra en la dieta

Son necesarios estudios que analicen los posibles beneficios de la dieta rica en fibra en personas con diabetes mellitus tipo 1.

Sistemas de monitorización continua de glucosa

Se necesitan más estudios sobre los diferentes sistemas de monitorización continua de glucosa, con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento así como en grupos concretos de pacientes como embarazadas, niños, etc.

Preparaciones de insulina

Sería necesario realizar ensayos clínicos de larga duración que verifiquen a largo plazo la seguridad y efectividad de los análogos de insulina.

Bomba de infusión subcutánea continua de insulina

Deberían realizarse estudios comparativos entre bomba de infusión y múltiples inyecciones diarias de insulina que valoren adecuadamente los efectos a largo plazo sobre el control metabólico y sobre las complicaciones.

Sería deseable realizar estudios prospectivos aleatorizados que analicen el uso de las bombas de infusión subcutánea continua de insulina frente a tratamientos convencionales (especialmente, múltiples inyecciones de insulina) durante el embarazo.

Rotación de puntos de inyección

Sería interesante que se realizasen estudios que valorasen la frecuencia de lipodistrofia, su relación con la práctica o no de rotación de los sitios de inyección y su implicación en el control metabólico.

Tratamiento con metformina añadido a la insulina en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1

Son necesarios estudios en adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 que analicen un mayor tamaño muestral y durante periodos de seguimiento mayores de forma que permitan valorar la eficacia y seguridad de la metformina a largo plazo.

Trasplante de islotes *vs*. trasplante de páncreas

Serían deseables estudios orientados a analizar técnicas para obtención del mayor número posible de islotes, así como para alargar su viabilidad.

Prevalencia de trastornos afectivos en personas con diabetes mellitus tipo 1

Sería conveniente la realización de estudios que analizasen la prevalencia de depresión, ansiedad o trastornos de la conducta alimentaria en personas con diabetes mellitus tipo 1 en nuestro contexto.

Se precisan estudios que valoren la efectividad de posibles estrategias para la identificación precoz de pacientes con trastornos de la conducta alimentaria.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Momento de inicio y frecuencia del cribado de retinopatía diabética

Considerando la generalización de retinógrafos no midriáticos y digitales a nivel nacional, se plantea la realización de un estudio longitudinal en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que permita establecer los periodos de evolución en los grados de afectación de la retinopatía en función de los diferentes factores de riesgo.

Criterios para remitir al paciente con nefropatía diabética al nefrólogo

Son necesarios más estudios que determinen el mejor momento de remisión de las personas con diabetes mellitus tipo 1 a las unidades de atención especializada de nefrología.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexos

Anexo 1. Centros de referencia en los que se pueden realizar estudios genéticos para descartar diabetes tipo MODY

Laboratorio de Genética Humana Facultad de Medicina de Albacete (UCLM)

Persona de contacto:
M.ª Pilar López Garrido (Jefe del Grupo: Dr. Julio Escribano)
Laboratorio de Genética Humana
Facultad de Medicina de Albacete (UCLM)
c/ Almansa n.º 14, 02006, Albacete
Tel: 967599200 (ext. 2927)
E-mail: mariap.lopez@uclm.es

Genes estudiados:

- GCK (MODY2): 10 exones modificantes (1a, 2-10) y la región promotora (-1 a -870).
- HNF 1A (MODY3): 10 exones codificantes y la región promotora (-1 a -291) del gen.

Técnica utilizada: secuenciación automática de ADN.

Hospital Clínic de Barcelona

Personas de contacto:
Dra. Roser Casamitjana/Dr. Josep Oriola
Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. CDB.
Hospital Clínic. Barcelona.
Tlf: 932275510
E-mail: rcasamit@clinic.ub.es;
joriola@clinic.ub.es

Genes estudiados:

- HNF-4A (MODY1): exones 1a y del 2 al 10.
- GCK (MODY2): exones del 2 al 10.
- HNF-1A (MODY3): exones del 1 al 10.
- HNF-1B (MODY5): exones del 1 al 9.

Técnica empleada: secuenciación directa.

Hospital Universitario de Cruces. Bizkaia

Personas de contacto:
Dr. Luis Castaño
Unidad de Investigación
Hospital de Cruces
Plaza de Cruces s/n
E48903 Barakaldo, Bizkaia
Tfno: 946006099 - 946006473
E-mail: lcastano@osakidetza.net;

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Genes estudiados y técnicas utilizadas:

- *HNF-4A* (MODY1)*:* secuenciación y MLPA
- *GCK* (MODY2): dHPLC, secuenciación y MLPA
- *HNF-1A, TCF1* (MODY3): secuenciación y MLPA
- *IPF1* (MODY4): secuenciación y MLPA
- *HNF-1B, TCF2* (MODY5): QMPSF, secuenciación y MLPA

Hospital Universitario La Paz, Madrid

Persona de contacto:
Dr. Angel Campos Barros,
Servicio de Genética Médica,
Edif. Laboratorios, 2ª planta
Hospital Universitario La Paz
Pº de la Castellana 261, 28046 Madrid
Tel (34) 91 727 7469
Fax:(34) 91 207 1040
e-mail: acamposbarros@yahoo.es_

Genes estudiados:

- *HNF-4A* (MODY1)
- *GCK* (MODY2)
- *HNF-1A (TCF1)* (MODY3)
- *IPF1* (MODY4)
- *HNF-1B (TCF2)* (MODY5)
- *NEUROD1* (MODY6)
- *PAX4*
- *KCNJ11* (diabetes neonatal)
- *INS* (diabetes neonatal)

Técnicas utilizadas:

- *Screening de mutaciones puntuales y microdeleciones (< 25 pb) en secuencias codificantes, transiciones intrón/exón y secuencias reguladoras mediante DHPLC (Sistema WAVE 3500 HT) y/o HiRes Melting («High Resolution Melting Analysis»; Sistemas LightScanner de Idaho Technologies y LightCycler 480, Roche) y secuenciación directa de las variantes identificadas.*
- *Secuenciación directa de ADN.*
- *Genotipado de polimorfismos funcionales y mutaciones conocidas mediante Hi-Res Melting y DHPLC.*
- *Análisis de hemizigosidad por delecciones totales o parciales de los genes afectados mediante MLPA.*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Universidad Complutense de Madrid

Personas de contacto:
Dra. M. Ángeles Navas/ Dr. E. Blázquez.
Laboratorio de diagnóstico genético de alteraciones
monogénicas de la homeostasis de glucosa.
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid
Ciudad Universitaria 28040-Madrid
Tel: 91 3941445 Fax: 91 3941691
e-mail: manavas@med.ucm.es

Genes estudiados y técnicas empleadas:

- HNF-4A (MODY1) SSCP
- GCK (MODY2) SSCP
- HNF-1A (TCF1) (MODY3) Secuenciación directa (SD)
- IPF1 (MODY4) SD
- HNF-1B (TCF2) (MODY5) SD
- NEUROD1 (MODY6) SSCP
- *Kir 6.2 SD*

Hospital Carlos Haya de Málaga

Personas de contacto:
Dr. Federico Soriguer Escofet, Dr. Antonio Luis Cuesta Muñoz.
Servicio Endocrinología y Nutrición
Hospital Regional Carlos Haya
Avda Carlos Haya s/n. 29010 Málaga
Telf. 951 290 000.
e-mail: federico.soriguer.sspa@juntadeandalucia.es;
alcm@fundacionimabis.org

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 2. Edulcorantes

No calóricos		**Calóricos**
No modifican la glucemia		Modifican la glucemia
Sacarina	E 954*	Sacarosa: azúcar común Fructosa: azúcar de la fruta y miel Maltosa: azúcar de la cerveza Lactosa: azúcar de la leche
Aspartamo	E 951*	Proporcionan 4 calorías por gramo
Acesulfame K	E 950*	Azúcares alcohol o polioles: Sorbitol E 420, Xilitol E 967, Maltitol E 965, Manitol E 421, Lactitol E 966 entre otros
Ciclamato	E 952*	(Ver el etiquetado para no superar ingestas recomendadas y así evitar el efecto laxante que pueden producir)
Sucralosa (se puede usar para cocinar y hornear)	E 955*	Proporcionan aproximadamente la mitad de calorías que los primeros
Neohesperidina	E 959*	
* Términos industriales para el etiquetado		

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 3. Cálculo de las necesidades calóricas

Las necesidades calóricas se calculan a partir del peso aceptable máximo según el sexo, en función de la actividad física y se aplican reducciones según la edad y el exceso de peso, aplicando la siguiente fórmula:

(Peso aceptable máximo × Actividad física) – edad – exceso de peso

Peso aceptable máximo:	Hombre	27 × talla^2 (metros)
	Mujer	25 × talla^2 (metros)

Necesidades energéticas según la actividad física:		**Kcal/kg/día**
Metabolismo basal		24
Reposo en cama o actividad mínima		30
Actividad ligera	Hombre	42
	Mujer	36
Actividad media	Hombre	46
	Mujer	40
Actividad intensa	Hombre	54
	Mujer	47
Actividad excepcional intensa	Hombre	62
	Mujer	55

Reducción por edad		**Reducción por exceso de peso**
19-49 años……	reducción 5%	10-20% si sobrepeso (25 ≤ IMC < 30)
50-59 años……	reducción 10%	30-40% si obesidad (IMC ≥ 30)
60-69 años……	reducción 20%	
≥ 70 años……..	reducción 30%	IMC = peso (kg) / talla^2 (metros)

Ejemplo de cálculo de una dieta

Mujer de 64 años, ama de casa con una talla de 1,56 m y 70 kg de peso.

Cálculo del IMC: $70 / (1{,}56)^2 = 28{,}8$ (sobrepeso)

Cálculo del peso aceptable: $25 \times (1{,}56)^2 = 60{,}7$ kg

Tipo de actividad: (tabla OMS) $60{,}7 \times 36$ (ama de casa) = 2.185 kcal/día

Edad: (tablas OMS) 2.185 – 20% (64 años) = 1.748 kcal/día

Reducción según peso actual:

- Si presenta sobrepeso se restará un 10-20% a las kcal calculadas
- Si obesidad, se restará un 30-40%

En este ejemplo, 1.748 – 20% = 1.400 kcal/día

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 4. Método basado en menús

Pautas de alimentación de 1.800 calorías

Desayuno	• Un vaso de leche descremada o dos yogures descremados naturales • 40 g de queso, jamón, atún • 40 g de pan o 30 g de tostadas o 30 g de cereales
Media mañana	• Una pieza mediana de fruta • 20 g de pan
Comida	• Un plato de cualquier verdura o ensalada (escarola, endivia, acelgas, espinacas, setas, espárragos, pepinos, tomates, pimientos, col, berenjenas, coliflor, calabacín, judías verdes, zanahorias, alcachofas, cebollas, remolacha, coles de Bruselas…) • Escoger o 200 g de patatas o 80 g de pan o 80 g de legumbres (lentejas y garbanzos) o 240 g de guisantes o habas o 60 g de arroz o 50 g de pasta (sopa, macarrones, fideos, espaguetis, canelones…) • Escoger: o 100 g de carne de (buey, ternera, conejo, pollo) o 150 g de cualquier pescado • Una fruta mediana
Merienda	• Medio vaso de leche descremada o un yogur descremado • 20 g de pan, 15 g de tostadas o 15 g de cereales
Cena	• Un plato de cualquier verdura o ensalada • Escoger o 200 g de patatas o 80 g de pan o 80 g de legumbres (lentejas, garbanzos) o 240 g de guisantes o habas o 60 g de arroz o 60 g de pasta (sopa, macarrones, fideos, espaguetis, canelones) • Escoger o 150 g de cualquier pescado o 40 g de queso fresco+una tortilla de un huevo • Una fruta mediana
Resopón	• Medio vaso de leche

Notas: Tres cucharadas soperas de aceite para todo el día
Si no se indica lo contrario, los pesos son en crudo y en limpio

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Pautas de alimentación de 1.800 calorías

Ejemplos de menus de 1.800 calorías

Desayuno	• Un vaso de leche descremada • 40 g de pan • 40 g de atún	• Dos yogures descremados • 30 g de tostadas • 40 g de jamón	• Un vaso de leche descremada • 15 g de cereales sin azúcar • 15 g de tostadas, 40 g de queso
Media Mañana	• Una manzana mediana • 15 g de tostadas	• 2 o 3 mandarinas • 20 g de pan	• Un plátano pequeño (100 g) • 15 g de tostadas
Comida	• Un plato de ensalada variada • Un plato de macarrones o espagueti (60 g en crudo, 12 cucharadas en cocido) • Un bistec de 100 g de buey o ternera (o bien: 100 g de carne picada para la pasta) • Un melocotón	• Un plato de espinacas • 100 g de pollo con 100 g de patatas al horno • 40 g de pan • 300 g de fresas	• Un plato de espárragos, berenjenas, pimientos o setas • Un plato de lentejas o garbanzos (60 g en crudo, 6 cucharadas en cocido) • 20 g de pan • 150 g de pescado azul (ejemplo: sardinas a la plancha) • Una pera
Merienda	• Un yogur descremado • 20 g de pan	• Medio vaso de leche descremada • 15 g de cereales sin azúcar	• Un yogur descremado • 15 g de tostadas
Cena	• Un plato de judías verdes • 100 g de patatas • 40 g de queso fresco+40 g de jamón dulce • 40 g de pan • Una naranja	• Una ensalada de tomate • Sopa de pasta (30 g en crudo, 6 cucharadas en cocido) • 40 g de pan • 150 g de pescado blanco (rape, merluza) a la plancha o hervido • Una rodaja de sandía	• Un plato con una rodaja de melón y 40 g de jamón serrano • Una tortilla de un huevo (de espárragos, champiñones o berenjenas) • 80 g de pan
Resopón	• Medio vaso de leche	• Un yogur	• Medio vaso de leche

Notas: Tres cucharadas soperas de aceite para todo el día
Si no se indica lo contrario, los pesos son en crudo y en limpio

Autor: Dr. Daniel Figuerola Pino (Fundación Rossend Carrasco i Formiguera. Barcelona)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 5. Método basado en raciones y vaso medidor

Plan de alimentación por raciones

Pobre en colesterol

1.500 Calorías

HIDRATOS DE CARBONO	52%
PROTEÍNAS	18%
GRASAS	30%

Sin sal: sí / no

NÚMERO DE RACIONES

	LECHE	ALIMENTOS PROTEICOS	VERDURAS	HARINAS	FRUTAS	GRASAS
DESAYUNO ..... h.	1			2		1
A MEDIA MAÑANA .... h.					2	
COMIDA ..... h.		2	1	4	2	1
MERIENDA ..... h.	0,5					
CENA ..... h.		2	1	4	2	1
ANTES DE ACOSTARSE	0,5					

CANTIDAD DE ALIMENTO DE 1 RACIÓN

El peso de los alimentos es crudo y limpio. Las harinas pueden medirse ya cocidas

LECHE
(10-6-6-120) 200 ml de leche = 1 taza = 2 yogures



GRASAS
(0-0-10-90)



1 cucharda de aceite, mayonesa*
10 g mantequilla*, margarina*
40 g aceitunas*
30 g nata*, crema de leche*
15 g frutos secos

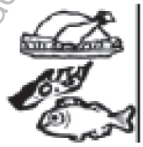
HARINAS
(10-1,5-0-46)



60 g guisantes, habas
50 g patatas, boniatos
20 g legumbres (lentejas, garbanzos...)
20 g pan, castañas
15 g tostadas, cereales de la leche
15 g arroz, sémola, harina
15 g pasta (de sopa, macarrones, fideos, espaguetis, canalones...)

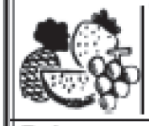
1 vaso medidor = 2 raciones en cocido

ALIMENTOS PROTEICOS
(0-10-5-85)



50 g ternera, buey, pollo, conejo cordero*, cerdo*
75 g pescado blanco/azul, marisco*
40 g embutido*•
40 g queso: fresco / cremoso*• / seco*•
1 huevo*

FRUTAS
(10-0-0-40)



150 g melón, sandía, fresas, pomelo
100 g albaricoque, naranja, pera, mandarina, limón, ciruelas, piña, kiwi, manzana
50 g plátano, uva, cerezas, higos, chirimoya, nísperos

VERDURAS
(10-0-0-40)



300 g escarola, lechuga, endivias, acelgas, espinacas, setas, espárragos, pepinos, tomates, pimientos, col, berenjenas, coliflor, calabacín, judías verdes
150 g zanahorias, alcachofas, cebolla, remolacha, coles de bruselas

Pobre en colesterol
- Restringir alimentos marcados con *
- Restringir rebozados y salsas con nata, mantequilla y crema de leche
- Tomar la leche y yogur desnatados
- Utilizar aceite de oliva para cocinar

Si ha de comer sin sal deberá:
- Evitar alimentos salados y marcados con *
- Evitar agua con gas, conservas y ahumados
- No añadir sal a los alimentos
- Puede utilizar hierbas aromáticas

(Entre paréntesis respectivamente gramos de hidratos de carbono, proteínas, grasas y calorías por ración)

LOS ALIMENTOS DE CADA GRUPO SE PUEDEN INTERCAMBIAR
ASÍ ES LO MISMO TOMAR 150 g DE MELÓN QUE 100 g DE MANZANA

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

VASO MEDIDOR



¿Como utilizar este vaso?

El vaso medidor de alimentos cocidos *(adaptado a 2 raciones), es un instrumento que permite medir e intercambiar los alimentos del grupo de las HARINAS: patatas, pasta, guisantes, habas, legumbres, arroz, pan.*

1 vaso medidor lleno hasta la señal indicada para cada alimento, una vez ya cocido, equivale a 40 gramos de pan

Nº DE RACIONES	PESO EN CRUDO	PESO APROX. EN COCIDO	VOLÚMENES EN COCIDO
2 RACIONES	• 120 g guisantes, habas	120-130 g	 1 vaso medidor lleno hasta la señal indicada para cada alimento
	• 100 g patatas	100 g	
	• 40 g legumbres (lentejas, judías, garbanzos)	80-100 g	
	• 30 g arroz	90-120 g	
	• 30 g pasta (de sopa, espaguetis, fideos macarrones...)	60-90 g	

La principal ventaja de medir e intercambiar estos alimentos, una vez ya cocidos, y poderlos cambiar por trozos de pan de 40 gramos, es que permite de una manera cómoda.

Variar los menús

Adaptar el plan de alimentación que le recomienden al menú familiar, laboral.

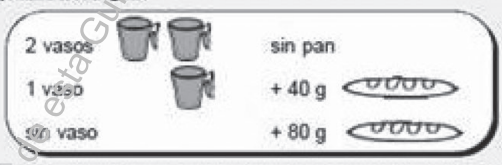
**Este vaso medidor ha sido elaborado y validado por el equipo del Servicio de Endicronología y Nutrición. Recibió el Premio de la Asociación Catalana de Educadores en Diabetes de 1991.*

Según el número de raciones del grupo de las HARINAS que le hayan recomendado en su plan de alimentación podría realizar, por ejemplo, los siguientes intercambios de alimentos.

2 raciones del grupo de las harinas significa que usted podría escoger:



4 raciones del grupo de las harinas significa que usted podría escoger:



6 raciones del grupo de las harinas significa que usted podría escoger:



**Consulte al profesional de la salud (dietista, médico, enfermera) que controla su plan de alimentación el número de raciones indicadas para usted.*

Referencia: Margarida Jansà-Mercè Vidal. Enfermeras educadoras en diabetes Servei d'Endocrinologia i Diabetis. Unitat d'Educació Terapéutica. Institut Clínic de Malalties Digestives i Metaboliques. Disponible en: http://www.aedn.es/resources/articulo22.PDF

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 6. Sistema de intercambios y equivalencias

Tabla de equivalencias en medidas de uso habitual

Vaso de agua o taza de leche	200 ml
1 yogur	125 ml
1 cucharada sopera de aceite	10 ml
1 cucharada sopera (colmada) de azúcar	20 g
1 cucharada sopera de arroz (crudo)	20-25 g
1 cucharada sopera de harina	20-25 g
1 cucharada de postre de aceite	5 ml
1 cucharada de postre de azúcar	10 g
1 sobre de azúcar	10 g
1 terrón de azúcar	5 g
1 cucharada sopera de mermelada	20-25 g
1 envase individual de mermelada	15 g
1 porción individual de mantequilla	15 g
1 puñado (con la mano cerrada) de arroz o pasta pequeña	20-25 g
1 taza de café de arroz o pasta pequeña	80-100 g
2 cucharadas soperas de lentejas en crudo	20 g
3 cucharadas soperas de garbanzos en crudo	40 g
20 unidades de macarrones	15 g
1 plato hondo de verdura	200-300 g
1 pieza de fruta tamaño normal	150 g
1 vaso de vino habitual	100 g
1 patata un poco mayor que la medida de un huevo	100 g

Disponible en: **www.fisterra.com/material/dietetica**

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Listado de intercambio de alimentos

1. Lácteos	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	**Alimentos**
200 ml	Leche.
250 g	Yogur, cuajada, flan, actimel.
100 g	Queso de Burgos*.
60 g	Petit Suisse.
* Evitar en la dieta sin sal, o sustituirlos por su equivalente sin sal. Evitar alimentos salados, conservas, precocinados, ahumados.	

2. Alimentos proteicos	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	**Alimentos**
Carnes con 2-6 gramos de grasa	
60 g	Jamón cocido*, riñones de ternera, pierna de cordero.
50 g	Avestruz, buey, caballo, callos, cabrito, conejo, ciervo, faisán, hígado (cerdo, cordero, pollo, ternera), jabalí, pollo, pavo, perdiz, liebre, ternera magra, venado.
Carnes con 6-12 gramos de grasa	
50 g	Codorniz, cerdo magro, paloma, ternera semigrasa.
30 g	Jamón serrano magro*, lomo embuchado*.
Carnes con 13-25 gramos de grasa♥	
75 g	Chopped*, mortadela*, salchicha*, morcilla negra*.
50 g	Bacon*, cerdo grado, chuleta y costilla de cordero, chorizo*, lacón*, morcilla blanca*, paté*, ternera grasa, salchichón*, sobrasada*.
25 g	Jamón serrano*, chuleta de cerdo.
Pescados con 2-6 gramos de grasa	
75 g	Abadejo, almeja, bacalao fresco, bacaladilla, barbo, besugo, berberechos, bogavante, breca, calamares, cangrejo, centollo, chanquete, chirlas, cigala, gamba, langostino, langosta, lenguado, lubina, merluza, mero, mejillones, mejillones en lata*, morralla, nécora, ostra, palometa, platija, pescadilla, percebe, pez espada, raya, rape, rodaballo, salmonete, sargo, sepia, trucha, vieira.
50 g	Anchoa fresca, camarones, congrio, carpa, dorada, vieira.
Pescados con 6-12 gramos de grasa	
50 g	Anguila, angula, arenque, atún fresco, boga, bonito, boquerón, caballa, cazón, jurel, lija, mero, mujol, pintada, salmón, salmón ahumado*, sardinas en lata*.
35 g	Anchoas en lata*, atún en lata*.
Huevos	
90 g	Clara de huevo.
75 g	Huevo de gallina.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. Alimentos proteicos	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	**Alimentos**
Frutos secos	
40 g	Almendra, altramuz, avellana, cacahuete, coco, piñón, pistacho, pipa de girasol, pipa de calabaza, nuez.
Quesos	
50 g	Roquefort*♥, mozarella*♥, brie*♥, para sándwich*♥, tierno*.
30 g	Cabrales*♥, gruyere*♥, bola*♥.
Proteína vegetal	
65 g	Tofu.
40 g	Hesitan.
30 g	Soja.
* Evitar en la dieta sin sal, o sustituirlos por su equivalente sin sal. Evitar alimentos salados, conservas, precocinados, ahumados. ♥ Limitar en la dieta baja en grasas saturadas.	

3. Alimentos hidrocarbonados	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	**Alimentos**
Tubérculos	
50 g	Patata, batata, boniato.
12 g	Tapioca.
Legumbres y frutos secos	
20 g	Garbanzos, guisantes secos, habas secas, judías secas, lentejas, castañas.
Cereales y derivados	
20 g	Pan (blanco, integral, de molde), cereales de desayuno*.
15 g	Arroz, arroz salvaje, bulgur, cuscus, galletas tipo María, harina, sémola, pastas alimenticias (fideos, canelones, espaguetis, macarrones, lasaña, tapioca), biscotes tostados, cereales de maíz tostados azucarados, muesli.
Azúcares y derivados	
30 g	Mermelada.
15 g	Bombones©, miel.
10 g	Azúcar, caramelos.
Pastelería	
15 g	Croissant ♥, bizcocho ♥, Donet ♥, magdalenas ♥.
* Evitar en la dieta sin sal, o sustituirlos por su equivalente sin sal. Evitar alimentos salados, conservas, precocinados, ahumados. ♥ Limitar en la dieta baja en grasas saturadas.	

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Frutas	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	**Alimentos**
150 g	Acerola, arándanos, frambuesa, grosella, limón, melón, mora, pomelo, sandía.
100 g	Albaricoque, arándano, ciruela, fresa, fresón, granada, kiwi, manzana, mandarina, maracuyá, membrillo, melocotón, naranja, nectarina, papaya, paraguaya, pera, piña, zumo de naranja.
50 g	Breva, caqui, cereza, chirimoya, higo, lichi, mango, níspero, plátano, uva, piña en almíbar, melocotón en almíbar.
15 g	Uva pasa, dátil, dátil seco, higo seco.

5. Verduras y hortalizas	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	**Alimentos**
300 g	Apio, acerola, achicoria, acelga, berenjena, berro, brécol, calabacín, canónigos, cardo, col, coliflor, champiñón, colinabo, endibia, escarola, espárrago, espinaca, lechuga, lombarda, palmito, pepino, pimiento, rábano, setas, tomate.
200 g	Grelo, judía verde, nabo, nabiza, puerro.
100 g	Alcachofa, calabaza, cebolla, col de Bruselas, haba tierna, maíz dulce, remolacha, zanahoria.

6. Grasas y aceites	
Cantidad de alimento por unidad de intercambio	**Alimentos**
70 g	Aguacate.
40 g	Aceitunas*.
30 g	Nata, yema de huevo.
20 g	Mayonesa baja en calorías.
10 g	Aceite (oliva, girasol, maíz), mahonesa ♥, mantequilla ♥, margarina.

* Evitar en la dieta sin sal, o sustituirlos por su equivalente sin sal. Evitar alimentos salados, conservas, precocinados, ahumados.
♥ Limitar en la dieta baja en grasas saturadas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Autoras:
Clotilde Vázquez Martínez, Francisca Alcaraz Cebrián, María Garriga García, Esmeralda Martín, María Cecilia Montagna, María del Mar Ruperto, Jessica Secos García. Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España).

Anexo 7. Criterios de elegibilidad de anticonceptivos en mujeres con diabetes*

Puntuación	
1	Use el método en cualquier circunstancia.
2	En general use el método.
3	El uso del método generalmente no se recomienda a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no sean aceptados.
4	No se debe usar el método.

AC	Anticonceptivos Combinados.
AOC	Anticonceptivos orales combinados.
AIC	Anticonceptivos Inyectables Combinados.
PAC	Parche Anticonceptivo Combinado.
AVC	Anillo Vaginal Combinado.
APS	Anticonceptivos de Progestágeno Solo.
AOPS	Anticonceptivos Orales de Progestágeno Solo.
D/EN	Acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD)/ enantato de noretisterona (EN-NET).
LNG/ETG	Implantes de Levonorgestrel (Norplant y Jadelle) e implante de Etonogestrel.
DIU	Dispositivo Intrauterino.
DIU-LNG	DIU liberador de Levonorgestrel (20 µg cada 24 horas).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

* *Fuente:* Adaptado de *A WHO Family Planning Cornerstone*. Medical elegibility criteria for contraceptive use. World Health Organization; 2009; Fourth edition.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	AC a				APS b			DIU
	AOC de dosis bajas ≤35 µg de etenil estradiol	AIC	PAC	AVC	AOPS	D/EN	LNG/ ETG	DIU-LNG
a) Historia de enfermedad gestacional.	1	1	1	1	1	1	1	1
b) Enfermedad no vascular:								
–No insulinodependiente.	2	2	2	2	2	2	2	2
–Insulinodependiente.	2	2	2	2	2	2	2	2
c) Nefropatía/Retinopatía/Neuropatía.	3/4	3/4	3/4	3/4	2	3	2	2
d) Otra enfermedad vascular o diabetes de < de 20 años de duración.	3/4	3/4	3/4	3/4	2	3	2	2

[a] Aún cuando la tolerancia a los carbohidratos puede cambiar con el uso de anticonceptivos hormonales combinados, la preocupación principal es la enfermedad vascular ocasionada por la diabetes y el riego adicional de trombosis arterial por el uso de anticonceptivos hormonales combinados.

[b] Enfermedad no vascular: los APS pueden influenciar ligeramente el metabolismo de los carbohidratos.

Nefropatía, retinopatía, neuropatía u otra enfermedad vascular o diabetes de más de 20 años de duración: existe preocupación acerca de los efectos hipoestrogénicos y disminución de HDL, especialmente entre las usuarias de AMPD y EN-NET pueden persistir durante cierto tiempo después de descontinuar su uso. Algunos APS pueden aumentar el riesgo de una trombosis aunque este aumento es sustancialmente menor que los AOC.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS NO HORMONALES	MB			DIU
	C	E	D	DIU-CU
a) Historia de enfermedad gestacional.	1	1	1	1
b) Enfermedad no vascular:				
–No insulino dependiente.	1	1	1	1
–Insulino dependiente.	1	1	1	1
c) Nefropatía /Retinopatía/Neuropatía.	1	1	1	1
d) Otra enfermedad vascular o diabetes de < de 20 años de duración.	1	1	1	1

MB: Métodos de Barrera.

C= Condones Masculinos de Latex, Condones masculinos de poliuretano, Condones femeninos
E=espermicida (película, gel, tabletas, espuma).
D= diafragma (con espermicida), capuchón cervical.

DIU Dispositivo Intrauterino DIU-CU: DIU de Cobre.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

PROCEDIMIENTOS DE ESTERILIZACIÓN QUIRÚRGICA FEMENINA	CATEGORÍA	ACLARACIONES/EVIDENCIA
a) Historia de enfermedad gestacional.	A	Aclaración: Si la glicemia no está controlada se recomienda la derivación a un centro de nivel superior.
b) Enfermedad no vascular: –No insulinodependiente. –Insulinodependiente.	 C C	Aclaración: existe una posible disminución en la curación y un riesgo mayor de infección en la herida. Se recomienda usar antibióticos preventivos. Evidencia: las mujeres con diabetes fueron más propensas a tener complicaciones cuando se sometieron a esterilización.
c) Nefropatía/Retinopatía/Neuropatía.	E	1
d) Otra enfermedad vascular o diabetes de > de 20 años de duración.	E	1
PROCEDIMIENTOS DE ESTERILIZACIÓN QUIRÚRGICA MASCULINA	**CATEGORÍA**	**ACLARACIONES/EVIDENCIA**
Diabetes.	C	Aclaración: las pesonas con diabetes son más propensas a las infecciones post-operatorias de las heridas. Si aparecen signos de infección, se debe dar tratamiento con antibióticos.

A-Aceptar: No hay razones médicas para negar la esterilización a una persona en esta condición.

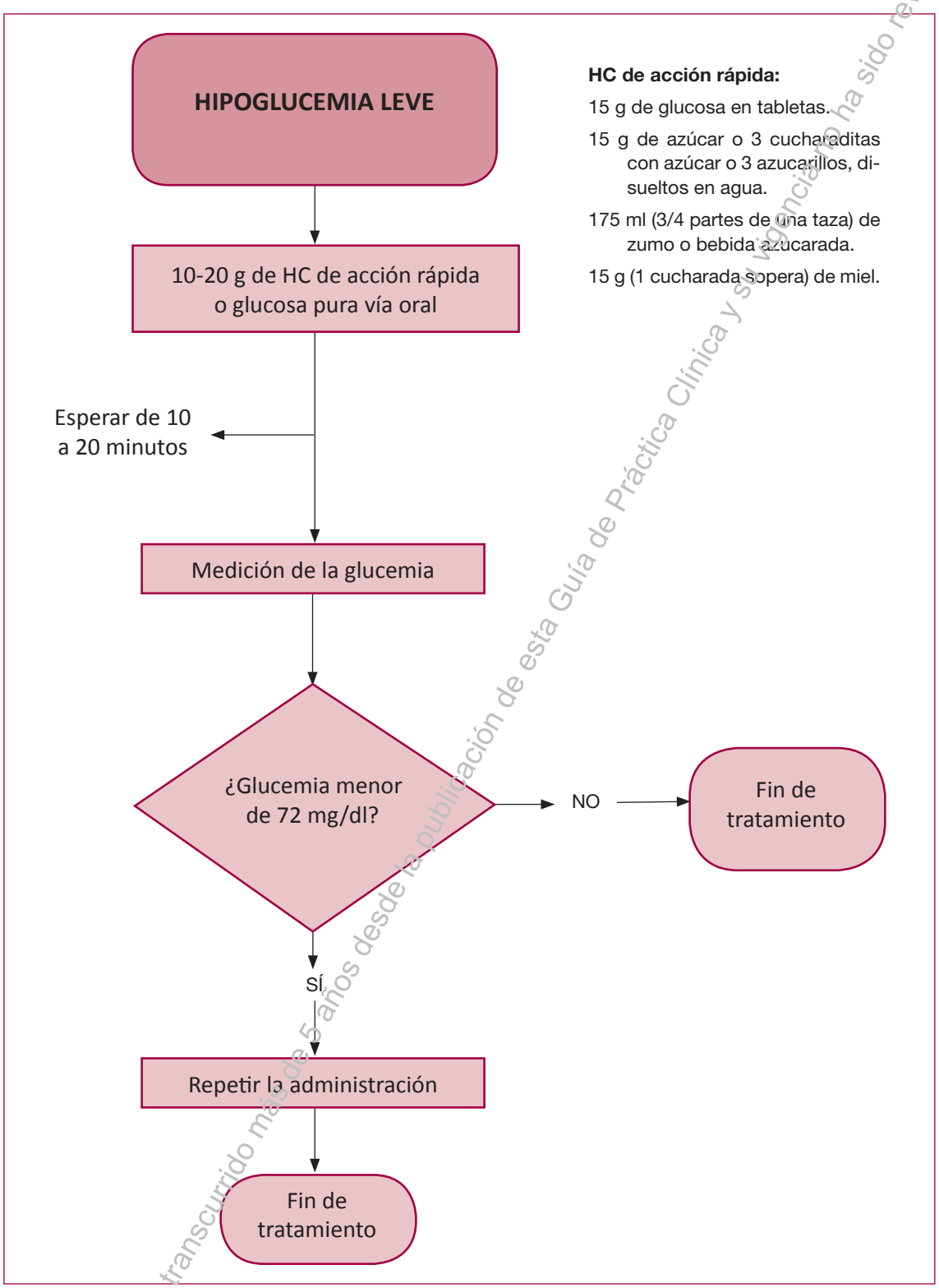
C-Cuidado: El procedimiento normalmente se realiza de forma rutinaria, pero con preparación y preocupaciones adicionales.

E-Especial: El procedimiento debe llevarse a cabo en lugares que cuenten con cirujanos/as y personal experimentados, y el equipo necesario para proveer anestesia general y demás apoyo médico de respaldo. Estas condiciones requieren además la capacidad de decidir sobre el procedimiento más apropiado y el régimen de anestesia. Se deben ofrecer métodos temporales alternos de anticoncepción, si es necesario referir al paciente o si hay cualquier otro retraso.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

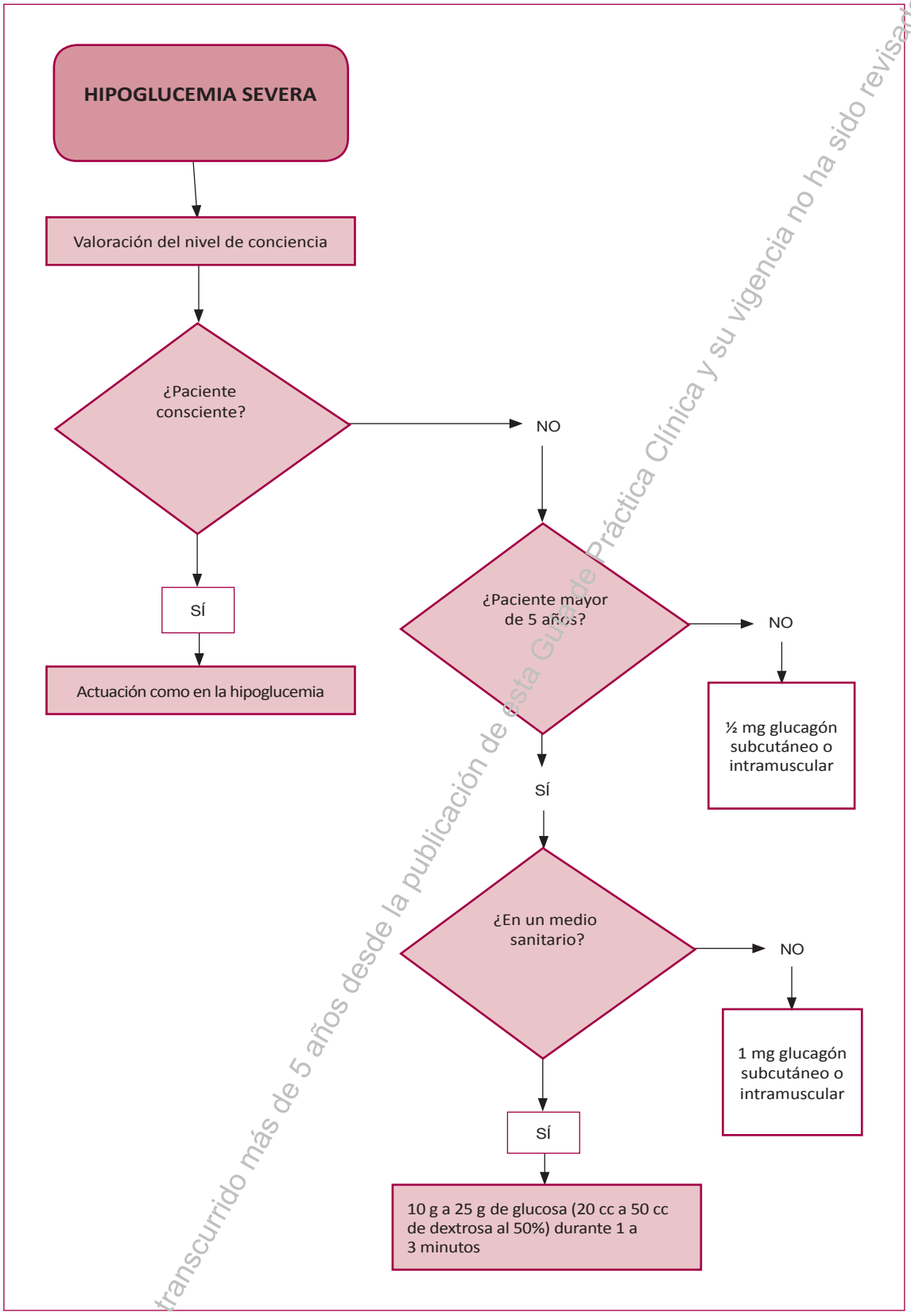
Anexo 8. Tratamiento de las hipoglucemias

8.1. Hipoglucemia leve



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

8.2. Hipoglucemia severa



Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

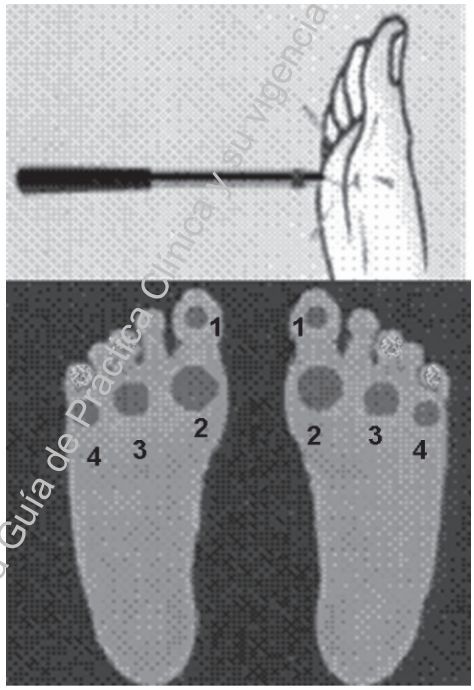
Anexo 9. Utilización del monofilamento (509)

Evalúa la sensibilidad a la presión y táctil, lo que se ha denominado como «sensibilidad protectora».

Se trata de un filamento de nylon unido a un mango, que al doblarse aplica una presión constante de 10 g, con independencia de la fuerza con que lo aplique el explorador.

Normas para utilizar el monofilamento (MF)

El monofilamento se aplica perpendicularmente a la piel del paciente y la presión se va incrementando hasta que el MF se dobla. Es entonces cuando se valora.



No debe mantenerse apoyado más de 1-2 segundos.

La exploración se realizará en cuatro puntos plantares de cada pie: primer dedo (falange distal), base del primer, tercer y quinto metatarsiano.

(Nota: Cuando exista hiperqueratosis, el monofilamento se aplicará en la zona circundante a la misma, o bien se repetirá la exploración cuando se haya eliminado la callosidad).

Por cada una de estas localizaciones se puntuará 1 o 0, según el paciente sea o no sensible. La suma de valores nos dará el índice de sensibilidad al MF (de 0 a 8).

Se considerará un paciente sensible sólo cuando la puntuación obtenida sea 8/8.

Precauciones en el uso del monofilamento

Procurar que los pacientes tengan una experiencia previa: Aplicar el MF en una zona distinta y fácil de apreciar (extremidades superiores, cara…), para que puedan hacerse una idea del tipo de sensación.

Durante la exploración: El paciente cerrará los ojos y se le dirá: «Ahora voy a ponerle este aparato en distintos puntos de los dos pies: avíseme cuando lo sienta e intente decirme dónde lo siente: en qué pie, en el dedo, en la planta…». En el momento que apliquemos el MF, evitar la pregunta: ¿lo nota ahora? En algún momento, hacer la pregunta sin apoyar el monofilamento.

En los pacientes con algún punto insensible se repetirá la exploración en esos puntos al finalizar la primera (exploración repetida en dos tiempos). Si en la segunda ocasión es sensible, se considerará ese punto como sensible.

En los pacientes con todos los puntos sensibles (índice MF = 8) es suficiente con una sola vez.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 10. Fármacos para el dolor neuropático

Dosis y efectos adversos más frecuentes de los fármacos más utilizados en el dolor neuropático (406)

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Observaciones
ANTIDEPRESIVOS			
TRICÍCLICOS **Amitriptilina**	DI: 10-25 mg/día en dosis única a la hora de acostarse. Incrementar 10-25 mg cada semana. DH: 50-150 mg/día. DM: 150 mg/día.	Anticolinérgicos: sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria y taquicardia. Otros: hipotensión ortostática, sedación, confusión, aumento de peso o efectos cardiacos como bloqueo en la conducción.	El tratamiento debe retirarse de forma gradual.
Duloxetina	DI: 60 mg/día en dosis única con o sin comidas. DH: 60 mg/día. DM: 120 mg/día en dosis divididas.	Náuseas, somnolencia, cefalea y mareos.	La respuesta debe evaluarse a los 2 meses. No es probable una respuesta adicional transcurrido dicho periodo. El tratamiento debe retirarse de forma gradual.
ANTIEPILÉPTICOS			
Gabapentina	DI: 300mg/8 h. Incrementar en 300 mg cada semana. DH:1200-1400mg/día. DM: 3600 mg/día.	Somnolencia, alteraciones del humor, diarrea, ataxia, fatiga, náuseas y vértigo.	Reducir dosis en insuficiencia renal y en ancianos.
Pregabalina	DI: 50-150 mg/día en 2-3 dosis. Incrementar en 50-150 mg cada semana. DH: 300-600 mg/día. DM: 600 mg/día.	Vértigo, estreñimiento, fatiga, náuseas, sedación, aumento de peso, visión borrosa.	Precaución si se usa con glitazonas, por la mayor probabilidad de edema periférico y de mayor incremento de peso. Reducir dosis en insuficiencia renal y en ancianos.
Carbamazepina	DI: 100-200 mg/día en 3-4 dosis. Incrementar en 100-200 mg cada semana. DH: 600-1200 mg/día. DM: 1600 mg/día.	Ataxia, vértigo, diplopia o náuseas. Raramente se han descrito casos de agranulocitosis, o anemia aplásica.	
OPIOIDES			
Tramadol	DI: 50 mg/día en 2 dosis. Incrementar en 50 mg cada semana. DH: 50-100 mg/6-8 h DM: 800 mg/día.	Náuseas, vómitos, sudor, mareo con sensación de sequedad de boca, sedación, riesgo aumentado de convulsiones, síndrome serotoninérgico.	Los efectos adversos aumentan con la velocidad de la titulación. Se necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática.
Morfina	DI: 5-15 mg de liberación rápida cada 4 horas. A los 7-15 días pasar a liberación retardada. DH: 120 mg/día. DM: 180 mg/día.	Náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, y vértigos.	Habitualmente es necesario tratar el estreñimiento que provoca.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 11. Información para pacientes

11.1. Carta internacional de derechos y responsabilidades de las personas con diabetes

Visión

La visión de la Carta es:

- Optimizar la salud y la calidad de vida de las personas con diabetes.
- Permitir a las personas con diabetes tener una vida lo más normal posible.
- Reducir o eliminar las barreras para las personas con diabetes para que puedan alcanzar su máximo potencial como miembros de la sociedad.

La Carta

- Establece los derechos así como las responsabilidades para las personas con diabetes.
- Reconoce la gran variedad existente en calidad sanitaria en el mundo así como las costumbres y prácticas que impactan de diferente manera en las personas con diabetes.
- Representa el «estándar de oro» en atención, tratamiento, prevención y educación al que todos los países y personas pueden aspirar.

1. El Derecho a una atención

Las personas con diabetes tienen el derecho a:

- Un diagnóstico temprano y acceso a un tratamiento y atención asequible y equitativo independientemente de su raza, etnia, sexo o edad, incluido el acceso a una atención y apoyo psicosocial.
- Recibir consejo fiable y con regularidad, educación y tratamiento de acuerdo con prácticas basadas en evidencia que se centren en sus necesidades independientemente del entorno en el que reciben la atención.
- Beneficiarse de actividades comunitarias relacionadas con la salud, campañas de educación y prevención en todos los ámbitos sanitarios.
- Acceder a servicios y atención de alta calidad durante y después del embarazo y parto.
- Acceder a servicios y atención de alta calidad durante la infancia y adolescencia, reconociendo las necesidades especiales de aquellos que necesariamente no están en una posición de representarse ellos mismos.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Cuidados de transición adecuados, teniendo en cuenta la evolución de la enfermedad y los cambios que tengan lugar debido a la edad.
- La continuidad de una atención adecuada en situaciones de emergencia o desastre.
- Ser tratados con dignidad y respeto —incluido el respeto a creencias individuales, religiosas y culturales y el punto de vista paternal— por los proveedores sanitarios, y tener la libertad de realizar reclamaciones sobre cualquier aspecto de los servicios sin detrimento de su atención y tratamiento.
- Que la información relacionada con su diabetes se mantenga confidencial y no se comparta con terceras partes sin su consentimiento, y decidir si se toma parte de programas de investigación, sin detrimento de la atención y tratamiento.
- Abogar, individual y colectivamente, para que los proveedores sanitarios y aquellos con poder de decisión realicen mejoras en la atención y servicios a las personas con diabetes.

2. Derecho a la Información y la Educación

Las personas con diabetes y los padres y cuidadores de personas con diabetes tienen derecho a:

- Información y educación sobre diabetes, incluido cómo se puede prevenir, cómo la detección temprana en personas de alto riesgo es una ventaja, cómo la enfermedad se puede controlar efectivamente y cómo acceder a recursos clínicos y de educación.
- Educación sobre autocontrol de alta calidad, en grupo o individual, en el momento del diagnóstico y cuando sea necesario que integre los aspectos clínicos, de comportamiento y psicosociales de la diabetes.
- Ser parte de la evaluación, planificación e implementación así como el control de su atención y objetivos de salud.
- Información fiable sobre los nombres y la dosificación de cualquier terapia y medicamento, sus acciones y posibles efectos secundarios e interacciones con otras condiciones médicas y terapias específicas del individuo.
- Acceso individual a sus archivos médicos y otra información relevante si se solicita y el derecho a que ésta sea compartida.

3. Derecho a la Justicia Social

Las personas con diabetes tienen derecho a:

- Ser un miembro totalmente comprometido de la sociedad, ser tratado con respeto y dignidad por todos, sin que tengan la sensación de que deban ocultar el hecho de tener diabetes.
- Medicinas asequibles y tecnología de autocontrol.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Ser tratadas justamente en el trabajo y en su progresión profesional al mismo tiempo que se reconoce que hay ciertas ocupaciones donde los riesgos identificados pueden limitar la contratación de las personas con diabetes.
- Ser tratados con respeto y dignidad por todos los sectores de la sociedad.
- No haber sido discriminado en contra en la obtención de cobertura de seguros y en la solicitud del permiso de conducir.
- Tener todo el apoyo necesario en las actividades preescolares, la escuela, durante las actividades extracurriculares y clubs sociales así como en el lugar de trabajo, y dar permiso para acudir a citas médicas así como el tiempo y la privacidad para medirse y administrarse las medicinas en un entorno limpio y seguro.
- Crear o participar en una organización representante de pacientes y buscar apoyo de los cuerpos sanitarios o relacionados y la sociedad civil para su organización.

4. Responsabilidades

Las personas con diabetes tienen la responsabilidad de:

- Compartir información con su proveedor sanitario sobre su actual estado de salud, todos los tipos de medicamentos que utiliza, alergias, entorno social, estilo de vida y otra información que pueda ser relevante para que el proveedor sanitario determine el tratamiento y las recomendaciones adecuadas.
- Controlar su plan de cuidados y tratamiento acordados.
- Adoptar, implementar y controlar comportamientos saludables en su estilo de vida como parte del autocontrol de su diabetes.
- Compartir con su proveedor sanitario cualquier problema que experimenten con el plan de tratamiento recomendado, incluido cualquier barrera para implementarlo con éxito.
- Informar a la familia, el colegio, compañeros de trabajo y amigos sobre su diabetes para que puedan apoyar a las personas con diabetes, cuando o si fuera necesario.
- Mostrar consideración y respeto para con los derechos de otras personas con diabetes y sus proveedores sanitarios.

Fuente: Federación Internacional de Diabetes.

Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/advocacy-kit/Charter-of-rights-ES.pdf

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

11.2. Grupos de apoyo a personas con diabetes

Nombre	Teléfono	Dirección	Código Postal
Federación de Diabéticos Españoles (FEDE)	916 908 840	Calle de la Habana, 35 (posterior)	28945
Asociación Cántabra de Diabéticos (ACD)	942 274 022	Plaza Rubén Darío, s/n	39005
Asociación de Diabéticos de Melilla (ADIMEL)	952 679 626 690 826 328	Prolongación Paseo de Ronda Edif. Mar de Alborán, 3 bajo Aptdo. Correos n.º 67	52080
Asociación de Diabéticos Principado de Asturias (ADPA)	985 88 14 97 696 295 026	Isla de Erbosa, 17	33440
Asociación de personas con diabetes de les illes Balears	971 723 243	De la Rosa, 3-2.º	07003
Asociación Navarra de Diabéticos (ANADI)	948 207 704	Calderería 1-entreplanta drcha.	31001
Associació de Diabetics de Catalunya (ADC)	934 513 676	Pere Vergés 1-11.er piso Hotel dentitats de la Pau-Serveis	08020
Diabéticos Asociados Riojanos (DAR)	941 231 278	Avda. Pío XII, 10-1.ºC	26003
Federación Asociaciones Diabéticos de Extremadura (FADEX)	924 844 311	Pl. España 4, 1.ª pta-Centro Cívico-Aptdo. 249	06700
Federación de Asociaciones de Diabetes de Canarias (FADICAN)	922 253 906	Santiago Cuadrado, 7	38201
Federación de asociaciones de Diabéticos Andalucía (FDA)	959 284 634	Vázquez López, 50-2.º izda.	21001
Federación de Asociaciones de Diabéticos de Aragón (ADEARAGON)	976 301 519	Moncasi, 3.º-2.ºC	50006
Federación de Asociaciones de Diabéticos de la Comunidad Autónoma de Madrid (FADCAM)	656 443 718	Alvaro de Bazán 12, bajo-local 4	28902
Federación de Asociaciones de Diabéticos de Euskadi (FADE)	944 446 606	Iparraguirre 46, 3.º-1.ª	48010
Federación de Castilla la Mancha de Asociaciones de Diabéticos (FEDICAM)	619 516 115	Mediodía 27	13600
Federación de Diabéticos Comunidad Valenciana (FEDICOVA)	965 257 493	Aiún, 21-local 12	03210
Federación de Diabéticos de Castilla y León (FADCYL)	923 123 612	Corregidor Caballero Llanes 15-19	37005
Federación Gallega de Asociaciones de Diabéticos (FEGADI)	986 431 582	Ronda Don Bosco, 41-bajo-oficina 12	36202
Federación Murciana de Diabéticos (FREMUD)	968 52 90 14 968 52 99 31	Tolosa Latour, 4-6.ºA	30201

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Localidad	Provincia	Comunidad Autónoma	Web	Email
Fuenlabrada	Madrid	Madrid	www.fedesp.es	fede@fedesp.es
Santander	Cantabria	Cantabria	www.diabetescantabria.org	asoc.acd@terra.es
Melilla	Melilla	Melilla	www.adimel.org	clubadimel@hotmail.com
Luanco	Asturias	Asturias	www.asdipas.org	info@asdipas.org
Palma de Mallorca	Islas Baleares	Islas Baleares	www.adiba.es	adiba@adiba.es
Pamplona	Navarra	Navarra	www.anadi.es	anadi.correo@gmail.com
Barcelona	Barcelona	Cataluña	www.adc.cat	adc@adc.cat
Logroño	La Rioja	La Rioja	www.diabeticosriojanos.org	dar@eniac.es
Villanueva de la Serena	Badajoz	Extremadura	www.fadex.org	fadex@extremadura.es
La laguna	Santa Cruz de Tenerife	Islas Canarias	www.diabetesencanarias.org	info@diabetetenerife.org
Huelva	Huelva	Andalucía	www.diabeticosandalucia.org	huelvadiabetes@hotmail.com
Zaragoza	Zaragoza	Aragón	www.adezaragoza.org	asociación@adezaragoza.org
Getafe	Madrid	Madrid	www.fedcam.com	fedcam@yahoo.es
Bilbao	Vizcaya	País Vasco		AVD1@euskalnet.net
Alcázar de San Juan	Ciudad Real	Castilla-La Mancha	www.fedicam.org	domingocamacho@terra.es
Alicante	Alicante	Comunidad Valenciana	www.fedicova.org	fedicova@live.com
Salamanca	Salamanca	Castilla y León	www.fadcyl.es	adesalamanca@gmail.com
Vigo	Pontevedra	Galicia	www.diabeticosgallegos.org	Begona.lorenzo@mpsa.com
Cartagena	Murcia	Región de Murcia	www.fremud.org	sodicar@telefonica.net

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 12. Glosario

Almidón: polisacárido de reserva alimenticia predominante en las plantas, constituido por amilosa y amilopectina.

Análisis coste-utilidad: Análisis económico en el que los costes se expresan en unidades monetarias y los beneficios en AVAC (años de vida ajustados por calidad). El resultado, expresado como cociente coste/AVAC, puede utilizase para comparar diferentes intervenciones.

Análisis de minimización de costes: Análisis económico en el que los costes se expresan en unidades monetarios y los efectos sobre la salud son idénticos.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), ejercen su acción vasodilatadora al bloquear la enzima Angiotensina II a nivel de sus receptores AT1.

Anticuerpo antiendomisio: anticuerpos tipo inmunoglobulina A que actúan directamente contra la sustancia interfibrilar del músculo liso (endomisio).

Anticuerpos anti 21-hidroxilasa: autoanticuerpos que reconocen la enzima 21-hidroxilasa, que se asocian a enfermedad de Addison.

Anticuerpos anti GAD (GAD=*glutamic acid decarboxilasa*): autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, que reconocen la enzima decarboxilasa del ácido glutámico.

Anticuerpos anti IA2: autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, que reconocen la tirosin fosfatasa.

Anticuerpos Anti TPO: autoanticuerpos circulantes que reconocen la enzima peroxidasa tiroidea, que se asocian a enfermedad tiroidea autoinmune.

Anticuerpos antiinsulina (IAA = *insulin autoantibodies*): autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, que reconocen la insulina.

Anticuerpos antiislotes (ICA = *islet cell antibodies*): autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, detectados por inmunofluorescencia que reconocen antígenos de los islotes pancreáticos.

Anticuerpos Antitransglutaminasa (TGA): autoanticuerpos que reconocen la transglutaminasa humana, que se asocian a enfermedad celíaca.

Anticuerpos anti-transportador de zinc (ZnT8): autoanticuerpos relacionados con la respuesta autoinmune de la DM1, que reconoce una proteína transportadora de Zn en las células beta y juega un papel crucial en su maduración y por lo tanto, también en la secreción de insulina.

Biomicroscopía: Examen de los tejidos vivos con el microscopio. En oftalmología, examen del ojo con el microscopio (cámara anterior, cristalino. vítreo), mediante iluminación especial focalizada con la lámpara de hendidura.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Cámara no midriática: es una cámara fotográfica que permite tomar imágenes de la retina y de manera general del fondo de ojo sin necesidad de inducir una midriasis.

Cetonemia: presencia de cuerpos cetónicos en sangre.

Cetonuria: presencia de cuerpos cetónicos en orina (acetona, beta-hidroxibutírico y ácido acetoacético).

***Cochane Library*:** Base de datos sobre efectividad producida por la Colaboración Cochrane, compuesta entre otras por las revisiones sistemáticas originales de esta organización.

Diabetes tipo MODY (*Maturity-onset diabetes of the young*): diabetes del adulto que aparece en edad temprana y que hoy en día tiende a incluirse dentro del grupo de diabetes monogénica.

DIU-LNG: dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel utilizado como método anticonceptivo a través de producir una atrofia del endometrio, actuando también sobre el moco cervical y sobre el ovario, impidiendo la fecundación y con disminución progresiva del sangrado.

DIU de cobre: dispositivo intrauterino utilizado como método anticonceptivo no hormonal. El cobre actúa como espermicida e impide la unión de los espermatozoides con el óvulo.

DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*): cuestionario de evaluación de calidad de vida para personas con diabetes

Educación de supervivencia: Adquisición inicial de conocimientos y habilidades básicos por parte de la persona con diabetes, que hacen que sea capaz de afrontar la enfermedad aplicando los cuidados y tratamiento de forma eficaz.

Educación reglada: aquella que se basa en programas reglados o estructurados

Embase: Base de datos europea (holandesa) producida por Excerpta Médica con contenido de medicina clínica y farmacología.

Ensayo clínico aleatorizado: Es un diseño de estudio en el que los sujetos son aleatoriamente asignados a dos grupos: uno (grupo experimental) recibe el tratamiento que se está probando y el otro (grupo de comparación o control) recibe un tratamiento estándar (o a veces un placebo). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados. Así se evalúa la eficacia del tratamiento.

Escala ASR (*Achenbach-scale*): instrumento que permite valorar los problemas de comportamiento y competencias en niños.

Especificidad: Es la proporción (o el porcentaje) de personas realmente sanas que tienen un resultado del test negativo. Es decir, la proporción de verdaderos negativos.

Estudio de casos-control: Estudio que identifica a personas con una enfermedad (casos), por ejemplo cáncer de pulmón, y los compara con un grupo sin la enfermedad (control). La relación entre uno o varios factores (por ejemplo el tabaco) relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a éste u otros factores entre los casos y los controles.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Estudio de cohortes: Consiste en el seguimiento de una o más cohortes de individuos que presenta diferentes grados de exposición a un factor de riesgo en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

FDA: Food and Drug Administration (Estados Unidos).

Glucagón: hormona contrainsular con efecto hiperglucemiante.

Hemoglobina glicosilada (también Hemoglobina glucosilada): refleja el porcentaje de fijación de la glucosa a la hemoglobina. A glucemias más elevadas se asocian niveles de hemoglobina glicosilada más elevados. Teniendo en cuenta la vida media del hematíe esta medición refleja la elevación de la glucemia en un período aproximado de 3 meses.

Heterogeneidad: Ver «Homogeneidad».

Hipertensión arterial refractaria: ausencia de control adecuado de la tensión arterial a pesar del tratamiento con 3 fármacos a dosis máximas.

HLA (*human leucocyte antigen region*): grupo de genes localizados en el complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6p21.

Homogeneidad: Significa «similaridad». Se dice que unos estudios son homogéneos si sus resultados no varían entre sí más de lo que puede esperarse por azar. Lo opuesto a homogeneidad es heterogeneidad.

Índice tobillo-brazo: relación entre la presión sistólica en el tobillo y el brazo.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): fármacos que ejercen su acción fundamental mediante la inhibición de transformación de la enzima Angiotensina I en Angiotensina II, con lo que se obtiene una limitación del efecto vasoconstrictor de esta enzima a nivel periférico.

Intervalo de confianza: Es el intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) con un grado prefijado de seguridad o confianza. A menudo se habla de «intervalo de confianza al 95%» (o «límites de confianza al 95%»). Quiere decir que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor en el 95% los casos.

Jeringa de insulina convencional: jeringuilla de 1 ml, graduada para poder administrar insulina por unidades.

Jeringas precargadas o plumas precargadas: sistemas inyección de insulina, con capacidad de 300 UI, con forma de pluma y posibilidad de dosificación fraccionada y con variaciones de escala de 1 o 2 UI.

Medline: Base de datos predominantemente clínica producida por la *National Library of Medicine* de EEUU.

Metaanálisis: Es una técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohorte, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes.

NICE: Forma parte del NHS (*National Health Service* británico). Su papel es proveer a médicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Odds Ratio (OR): Es una medida de la eficacia de un tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Nótese que el efecto que se está midiendo puede ser adverso (p.e. muerte, discapacidad) o deseable (p.e. dejar de fumar).

Oftalmoscopia o revisión de fondo de ojo: es el procedimiento de exploración de la retina. Puede hacerse por oftalmoscopia directa, indirecta o con diferentes lentes como el de Goldaman, lente de Bayadi, lente de Hurbi, entre otros.

Oftalmoscopio: Instrumento óptico con un sistema de iluminación especial para observar la posición interna del ojo, particularmente la retina y sus componentes, esto es vasos, parénquima y nervio óptico.

Péptido C: péptido secretado en cantidades equimolares con la insulina, que se utiliza como marcador de la función de las céulas β.

Programa educativo estructurado o reglado: aquél que proporciona conocimientos y habilidades mediante un programa planificado y progresivo, coherente en los objetivos, flexible en el contenido, que cubre las necesidades clínicas individuales y psicológicas, y que es adaptable al contexto cultural.

Regla de Predicción Clínica: es una herramienta clínica que cuantifica la contribución individual de varios componentes de la historia clínica, exploración física, y resultados de laboratorio u otras variables sobre el diagnóstico, el pronóstico o la respuesta más probable un tratamiento en un paciente concreto.

Remisión espontánea: periodo que puede aparecer tras el diagnóstico de DM1 que conlleva la reducción de la necesidad exógena de insulina a dosis menores de 0,3 UI/ k/ día con una mejora del control metabólico en valores de $HbA1_c$ iguales o menores al 6% (36 mmol/mol).

Revisión sistemática (RS): Es una revisión en la que la evidencia sobre un tema ha sido sistemáticamente identificada, evaluada y resumida de acuerdo a unos criterios predeterminados. Puede incluir o no el metaanálisis.

Riesgo Relativo (RR): El cociente entre la tasa de eventos en el grupo tratamiento y control. Su valor sigue la misma interpretación que la OR.

Sacarosa: (azúcar de mesa) disacárido de glucosa y fructosa.

SIGN: Agencia escocesa mutidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica basadas en la evidencia así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

Sistemas de lectura de glucemia en tiempo real. Los datos se generan a partir de un tiempo de latencia inicial y del primer calibrado. Disponen de sistemas de alarmas para hipoglucemia e hiperglucemia, y algunos modelos cuentan con alarmas predictivas. La información es «a tiempo real», la usa el paciente (previamente entrenado) de manera interactiva. La descarga el mismo y son dispositivos pensados para el paciente.

Sistemas de lectura retrospectiva de glucemia (tipo Holter). Los datos de glucosa se descargan al final del registro utilizando todos los puntos de calibrado para su ajuste, lo colocan los médicos/enfermeras, son ciegos para el paciente y se descargan datos a posteriori sobre los que se deciden cambios.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

***Sliding scales* o demanda escalonada:** Administración de insulina rápida antes de las comidas o cada 4-6 horas según los niveles de glucemia.

Terapia cognitiva conductual o terapia cognitiva: forma de intervención psicoterapéutica en la que destaca de forma prominente la reestructuración cognitiva, la promoción de una alianza terapéutica colaborativa y métodos conductuales y emocionales asociados mediante un encuadre estructurado. Su hipótesis de trabajo es que los patrones de pensamiento, llamados distorsiones cognitivas, tienen efectos adversos sobre las emociones y la conducta y que, por tanto, su reestructuración, por medio de intervenciones psicoeducativas y práctica continua, puede mejorar el estado del consultante.

Terapia intensiva: elementos que forman parte de la terapia intensiva en DM1:

1. Múltiples dosis de insulina.
2. Balance cuidadoso entre ingesta de alimentos, actividad física y dosis de insulina.
3. Autoanálisis diario de glucemia capilar.
4. Plan de auto ajuste en el tratamiento (dieta, ejercicio, insulina).
5. Definir niveles de glucemia óptimos para cada paciente.
6. Visitas frecuentes al equipo de seguimiento.
7. Educación y motivación del paciente y del equipo que le atiende.
8. Apoyo psicológico.
9. Valoración trimestral de la HbA_{1c}.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 13. Abreviaturas

21-OH:	21-hidroxilasa
Ac. Anti-Tg:	anticuerpos antitiroglobulina
Ac. Anti-TPO:	anticuerpos antiperoxidasa tiroidea
Ac. Anti-ZnT8:	anticuerpos antitransportador de zinc
ACA:	anticuerpos adrenocorticales
ADA:	*American Diabetes Association*
Anti-IA2:	anticuerpos antitirosinafosfatasa
AVAC:	años de vida ajustados a la calidad
CIBERDEM:	Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas
CV:	cardiovascular
DCCT:	Diabetes Control and Complication Trial
DE:	desviación estándar
DisE:	disfunción eréctil
DIU:	dispositivo intrauterino
DM:	diabetes mellitus
DM1:	diabetes mellitus tipo 1
DM2:	diabetes mellitus tipo 2
DMP:	diferencia media ponderada
DTSQ:	*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*
DVC:	dispositivos de vacío
eAG:	glucosa media estimada
EC:	enfermedad celíaca
ECA:	ensayo clínico aleatorizado
EDIT:	cuestionario de función sexual
EMA:	anticuerpos antiendomisio
EMEA:	*European Medicines Agency*
FG:	filtrado glomerular
GADA:	anticuerpos anti-decarboxilasa del ácido glutámico
GCK:	glucoquinasa
GEG:	Grupo elaborador de la Guía de Práctica Clínica
GIK:	infusión de glucosa, insulina y potasio
GPC:	Guía de práctica clínica
HbA_{IC}:	hemoglobina glicosilada
HC:	hidratos de carbono
IAA:	anticuerpos antiinsulina

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

IAM: infarto agudo de miocardio
ICA: anticuerpos antiislotes
ICI: inyección intracavernosa
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
IgA: Inmunoglobulina A
IIC: inyección intracavernosa
IIEF: *International Index of Erectile Function*
IM: intramuscular
IMC: índice de masa corporal
IRC: insuficiencia renal crónica
IRSR: inhibidores de la recaptación de la serotonina
ISCI: infusión subcutánea continua de insulina
ISPAD: *International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes*
IV: intravenosa
JAS/JSCC: Japanese Diabetes Society/Japanese Society for Clinical Chemistry
JDRF: *Juvenile Diabetes Reseach foundation*
LDL: low density lipoprotein
LMP: apósito adhesivo con lidocaína
MA: metaanálisis
MCG: monitorización continua de glucosa
MDI: múltiples dosis de insulina
MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*
ND: neuropatía diabética
NEFA: ácidos grasos no especificados
NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program
NICE: *National Institute For Clinical Excelencia* (Reino Unido)
NNH: número necesario de pacientes que hay que tratar para que un paciente sufra un evento adverso.
NNT: número de casos a tratar para conseguir una unidad de eficacia
PAS: presión arterial sistólica
PCP: programa de cuidados preconcepcionales
PDE5: fosfodiesterasa
RD: retinopatía diabética
RE: remisión espontánea
RPC: regla de predicción clínica
RS: revisión sistemática
SC: subcutánea
SEP: *Sexual Encounter Profile*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

UAEN: unidades de atención especializada de nefrología
UVI: unidad de cuidados intensivos
WBQ: *Well-Being Questionnaire*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexo 14. Declaración de interés

Han declarado ausencia de conflictos de interés las siguientes personas:

David Cantero González, Ignacio Conget Donlo, Lorea García Cañibano, Ricardo V. García-Mayor, Juan Adrián Girbés Borrás, Alberto Goday Arno, Itziar Güemes Carcaga, Virginia Guillén Cañas, M.ª Luisa Iruretagoiena Sánchez, Paloma Jiménez Huertas, Pedro M.ª Latorre García, Marta López de Argumedo, Eduardo Millán Ortuondo, Ana M.ª Pedrueza Ortiz, M.ª Dolores Ramírez González, Mercedes Rodriguez Rigual, Jose Ramón Rueda Martinez de Santos, Joseba Soloeta Eraso, Jorge Taboada Gómez, Gemma Villanueva Hernández.

Manuel Aguilar Diosdado ha recibido apoyo de Almirall como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos y en concepto de ponente.

M.ª Ángeles Antón Miguel ha recibido apoyo de Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Pfizer, Almirall y GSK como financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos o en concepto de honorarios como ponente.

Beatriz Corcóstegui Santiago ha recibido apoyo de Sanofi Aventis, Esteve, Abbott, Bristol y Wyeth como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos.

Alicia Cortazar Galarza ha recibido apoyo de Lilly, Novo-Nordisk y Almirall como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos, así como de Glaxo y MSD en concepto de honorarios como ponente.

Paz Gallego Saiz ha recibido apoyo de la Fundación Beta, Bayer, Braun, Roche, Abbot, Pfizer y Sanofi Aventis como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos.

Sonia Gaztambide Sáenz ha recibido apoyo de Lilly, Ipsen Pharma, Novartis, Novo-Nordisk, BMS y Sanofi Aventis como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos y de Novartis, Lilly y Otsuka en concepto de honorarios como ponente.

Antonio Hernández Mijares ha recibido apoyo de Novo Nordisk, Lilly, Sanofi Aventis, como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos y de Novonordisk, Lilly, Pfizer, Abbott, Sanofi Aventis en concepto de honorarios como ponente.

Óscar López de Briñas Ortega ha recibido apoyo de Abbott como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos.

Edelmiro Menéndez Torre ha recibido apoyo de Sanofi Aventis como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos y de Novo Nordisk en concepto de honorarios como ponente.

Itxaso Rica Echevarría ha recibido apoyo de Novo Nordisk, Lilly, Pfizer, Senofi, Aventis y Serono como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos.

Jose Antonio Vazquez García ha recibido apoyo de Lilly, Pfizer y GSK como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos, de MSD como financiación de cursos y por participar en una investigación y de Pfizer por labores de consultoría.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Clotilde Vázquez Martínez ha recibido apoyo de Lilly como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos y de Sanofi Aventis en concepto de honorarios como ponente, de MAPFRE como financiación de programas educativos o cursos y ha sido contratada por Nestlé como dietista.

Federico Vázquez San Miguel ha recibido apoyo de Novo Nordisk, MSD, Lilly, GSK, Sanofi Aventis y Novartis como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos, de Novo Nordisk, MSD, Lilly, GSK, Sanofi Aventis en concepto de honorarios como ponente y de Novo Nordisk, MSD, Lilly, GSK, Sanofi Aventis, Roche y Medtronic como financiación de programas educativos.

Alfredo Yoldi Arrieta ha recibido apoyo de Novo Nordisk y Novartis como financiación para reuniones y congresos o asistencia a cursos y de Novo y Sanofi Aventis en concepto de honorarios como ponente.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Bibliografía

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2008;Sign 50.
2. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/01 2007.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (January 2009). The guidelines manual. London: national Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain. Diabetes Study Diabetología (Journal of the European Association for the Study of Diabetes) (EASD) en prensa 2010.
5. Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios Madrid 2007.
6. Etxeberria A, Rotaeche R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar Mea. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada Vitoria-Gasteiz Departamento de Sanidad Gobierno Vasco 2005 Informe nº: Osteba D-05-03 2005.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. Clinical Guideline 15 2004 Jul.
8. ADAPTE.Manual for Guideline Adaptation. Version 1. 0. ADAPTE Collaboration 2007.
9. NICE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 151. Review of technology appraisal guidance 57 2008.
10. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE). www agreecollaboration org 2001 Sep.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. SIGN Publication 2001;Nº 55.
12. Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Oxford Centre for Evidence-based Medicine [sitio web] 2001.
13. Schmidt KD, Valeri C, Leslie RD. Autoantibodies in Type 1 diabetes. Clin Chim Acta 2005 Apr;354(1-2):35-40.
14. Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. J Clin Invest 2001 Nov;108(10):1417-22.
15. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva WHO 1999.
16. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Consensus guidelines 2000. ISPAD consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Zeist: Medical Forum International 2000.
17. Bingley PJ. Clinical applications of Diabetes antibody testing. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:25-33.
18. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet 1997 Nov 1;350(9087):1288-93.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y se visualiza la oportunidad de revisarla.

19. Bober E, Dundar B, Buyukgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:435-41.

20. Heinze E, Thon A. Honeymoon period in insulin-dependent diabetes mellitus. Pediatrician 1985;12:208-12.

21. Muhammad BJ, Swift PG, Raymond NT, Botha JL. Partial remission phase of diabetes in children younger than age 10 years. Arch Dis Child 1999 Apr;80(4):367-9.

22. Bonfati R, Bazzigaluppi E, Calori G, Riva MC, Viscardi M, Bognetti E, et al. Parameters associated with residual insulin secretion during the first year of disease in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 1998;15:844-50.

23. Lombardo F, Valenzise M, WasniewsCAD M, Messina MF, Ruggeri C, Arrigo T, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: The key-role of at diagnosis. Diabetes Nutr Metab 2002;15:246-51.

24. Bonfanti R, Bazzigaluppi E, Calori G, Riva MC, Viscardi M, Bognetti E, et al. Parameters associated with residual insulin secretion during the first year of disease in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 1998 Oct;15(10):844-50.

25. Knip M, PuukCAD R, CADar ML, Akerblom HK. Remission phase, endogenous insulin secretion and metabolic control in diabetic children. Acta Diabetol Lat 1982;19:243-51.

26. Standards of medical care in diabetes—2010. Diabetes Care 2010 Jan;33 Suppl 1:S11-S61.

27. Weedon MN, Frayling TM. Insights on pathogenesis of type 2 diabetes from MODY genetics. Curr Diab Rep 2007;7(2):131-8.

28. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. Nature Genetics 2006 Jan;54-62.

29. Estalella I, Rica I, Perez DN, Bilabo JR, Vazquez JA, San Pedro JI, et al. Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain. Clin Endocrinol 2007;67(4):538-46.

30. Costa A, Bescos M, Velho G, Chevre J, Vidal J, Sesmilo G, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. Eur J Endocrinol 2000;142(4):380-6.

31. Barrio R, Bellanne-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(6):2532-9.

32. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetol 2008;51:546-53.

33. Barker JM. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. J Clin Endocrinol Metab 2006 Apr;91(4):1210-7.

34. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Other complications and associated conditions. Pediatr Diabetes 2007;8:171-6.

35. De Graaff LCG, Smit JWA, Radder JK. Prevalence and clinical significance of organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. Net J Med 2007;65(7):235-47.

36. Fröhlich-Reiterer EE, Hofer S, Kaspers S, Herbst A, Kordonouri O, Schwarz H-P, et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus-data from a German/Austrian multicentre survey. Pediatr Diabetes 2008;9:546-53.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

37. Nóvoa Y, López-Capapé M, Lara E, Alonso M, camarero C, Barrio R. Impacto del diagnóstico de la enfermedad celíaca en el control metabólico de la diabetes tipo 1. An Pediatr (Barc) 2008;68(1):13-7.

38. Poulain C, Johanet C, Delcroix C, Lévy-Marchal C, Tubiana-Rufi N. Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France. Diabetes Metab 33 2007;453-8.

39. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2008;9(Part II):354-9.

40. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatric Diabetes 2009;10(Suppl. 12): 1-2 doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00577.x © 2009 John Wiley & Sons A/S.

41. Hampson SE, Skinner TC, Hart J, Storey L, Gage H, Foxcroft D, et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. Health Technol Assess 2001;5:1-79.

42. De Weerdt I, Visser AP, Kok GJ, et al. Randomized controlled multicentre evaluation of an education programme fir insulin-treated diabetic patients: effects on metabolic control, quality of life and costs of therapy. Diabet Med 1991;8:338-45.

43. Lennon GM, Taylor KG, Debney I, Bailey CJ. Knowledge, attitudes, technical competences, and blood glucose control of Type 1diabetic patients during and after an educational programme. Diabet Med 1990;7:825-32.

44. Couch R, Jetha M, Dryden DM, Hooton N, Liang Y, Durect P, et al. Diabetes Education for Children with Type 1 Diabetes Mellitus and Their Families. Evidence Report/Technology Assessment No.166.(Prepared by the University of Alberta/Capital Health Evidence-based Practice Center under Contract No.290-02-0023) AHRQ Publication No.08-E011. Rockville,MD:Agency for Healthcare Research and Quality 2008.

45. Zhang X, Norris SL, Chowdhury FM, et al. The Effects of Interventions on Health-Related Quality of Life Among Persons With Diabetes: A Systematic Review. Med Care 2007;45: 820-34.

46. Murphy HR, Wadham C, Rayman G, Skinner TC. Approaches to integrating paediatric diabetes care and structured education: experiences from the Families, Adolescents, and Children's Teamwork Study (FACTS). Diabet Med 2007;24:1261-8.

47. Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:528-38.

48. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. BMJ 2002 Oct 5;325(7367):746-51.

49. Swift PGF. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Diabetes Educ 2007;8:103-9.

50. Court JM, Cameron FJ, Berg-Kelly K, Swift PGF. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007.Diabetes in adolescence. Pediatr Diabetes 2008;9(PartI):255-62.

51. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2008;31(S1).

52. Funell MM, Brown TL, Childs BP, Hass LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education. Diabetes Care 2008;31(Sup 1).

53. Checklist for therapeutic patient education. DESG Teaching Letter Number 11 2009.

54. Patient Education. DESG Teaching Letter Number 7 2009.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

55. Bailey BJ, Kahn A. Apportioning illness management authority: how diabetic individuals evaluate The DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) Study. Pract Diab Int 2002;19:22a-4a.

56. Hanson CL, Henggeler SW, Burghen GA. Social competence and parental support as mediators of the link between stress and metabolic control in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. J Consulting Clin Psychol 1987;55:529-33.

57. Schafer LC, McCaul KD, Glasgow RE. Supportive and nonsupportive family behaviours: relationships to adherence and metabolic control in persons with type I diabetes. Diabetes Care 1986;9:179-85.

58. Norris SL, Nichols PJ, Caspersen CJ, et al. The Task Force on Community Preventive Services. Am J Prev Med 2002;22(4S):39.

59. Karaguzel G, Bircan I, Erisir S, Bundak R. Metabolic control and educational status in children with type 1 diabetes: effects of a summer camp and intensive insulin treatment. Acta Diabetologica 2005 Dec;42(4):156-61.

60. Gunasekera H, Ambler G. Safety and efficacy of blood glucose management practices at a diabetes camp. Journal of Paediatrics & Child Health 42(10):643-8, 2006 Oct.

61. Garcia-Perez L, Perestelo-Perez L, Serrano-Aguilar P, Del MT-M. Effectiveness of a psychoeducative intervention in a summer camp for children with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Educator 2010 Mar;36(2):310-7.

62. Wang YC, Stewart S, Tuli E, White P. Improved glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus who attend diabetes camp. Pediatric Diabetes 2008 Feb;9(1):29-34.

63. Santiprabhob J, Likitmaskul S, Kiattisakthavee P, Weerakulwattana P, Chaichanwattanakul K, Nakavachara P, et al. Glycemic control and the psychosocial benefits gained by patients with type 1 diabetes mellitus attending the diabetes camp. Patient Education & Counseling 2008 Oct;73(1):60-6.

64. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. J Am Diet Assoc 2010 Dec;110(12):1852-89.

65. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. Ann Intern Med 2005 Mar 15;142(6):403-11.

66. Nielsen JV, Jonsson E, Ivarsson A. A low-carbohydrate diet in type 1 diabetes: clinical experience—a brief report. Ups J Med Sci 2005;110(3):267-73.

67. Wolever TM, Hamad S, Chiasson JL, Josse RG, Leiter LA, Rodger NW, et al. Day-to-day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved blood glucose control in type 1 diabetes. J Am Coll Nutr 1999 Jun;18(3):242-7.

68. DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. New England Journal of Medicine 1993 Sep 30;329(14):977-86.

69. Lowe J, Linjawi S, Mensch M, James K, Attia J. Flexible eating and flexible insulin dosing in patients with diabetes: Results of an intensive self-management course. Diabetes Res Clin Pract 2008 Jun;80(3):439-43.

70. Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. JAMA 1994 May 11;271(18):1421-8.

71. Gerhard GT, Ahmann A, Meeuws K, McMurry MP, Duell PB, Connor WE. Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2004 Sep;80(3):668-73.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

72. Komiyama N, Kaneko T, Sato A, Sato W, Asami K, Onaya T, et al. The effect of high carbohydrate diet on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2002 Sep;57(3):163-70.

73. Xu J, Eilat-Adar S, Loria CM, Howard BV, Fabsitz RR, Begum M, et al. Macronutrient intake and glycemic control in a population-based sample of American Indians with diabetes: the Strong Heart Study. Am J Clin Nutr 2007 Aug;86(2):480-7.

74. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, Hu FB, Cleary PA, Ziegler GK, et al. Association of diet with glycated haemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Clin Nutr 2009 Feb;89(2):518-24.

75. Chantelau EA, Gosseringer G, Sonnenberg GE, Berger M. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. Diabetologia 1985 Apr;28(4):204-7.

76. Peterson DB, Lambert J, Gerring S, Darling P, Carter RD, Jelfs R, et al. Sucrose in the diet of diabetic patients—just another carbohydrate? Diabetologia 1986 Apr;29(4):216-20.

77. Bantle JP, Laine DC, Thomas JW. Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in types I and II diabetic subjects. JAMA 1986 Dec 19;256(23):3241-6.

78. Buysschaert M, Sory R, Mpoy M, Lambert AE. Effect of the addition of simple sugars to mixed meals on the glycemic control of insulin treated diabetic patients. Diabete Metab 1987 Nov;13(6):625-9.

79. Cooper PL, Wahlqvist ML, Simpson RW. Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: short- and medium-term metabolic effects. Diabet Med 1988 Oct;5(7):676-80.

80. Santacroce G, Forlani G, Giangiulio S, Galuppi V, Pagani M, Vannini P. Long-term effects of eating sucrose on metabolic control of type 1 (insulin-dependent) diabetic outpatients. Acta Diabetol Lat 1990 Oct;27(4):365-70.

81. Loghmani E, Rickard K, Washburne L, Vandagriff J, Fineberg N, Golden M. Glycemic response to sucrose-containing mixed meals in diets of children of with insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr 1991 Oct;119(4):531-7.

82. Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC. Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. Diabetes Care 1993 Sep;16(9):1301-5.

83. Schwingshandl J, Rippel S, Unterluggauer M, Borkenstein M. Effect of the introduction of dietary sucrose on metabolic control in children and adolescents with type I diabetes. Acta Diabetol 1994 Dec;31(4):205-9.

84. Malerbi DA, Paiva ES, Duarte AL, Wajchenberg BL. Metabolic effects of dietary sucrose and fructose in type II diabetic subjects. Diabetes Care 1996 Nov;19(11):1249-56.

85. Nadeau J, Koski KG, Strychar I, Yale JF. Teaching subjects with type 2 diabetes how to incorporate sugar choices into their daily meal plan promotes dietary compliance and does not deteriorate metabolic profile. Diabetes Care 2001 Feb;24(2):222-7.

86. Coulston AM, Hollenbeck CB, Donner CC, Williams R, Chiou YA, Reaven GM. Metabolic effects of added dietary sucrose in individuals with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). Metabolism 1985 Oct;34(10):962-6.

87. Maran A, Crazzolara D, Nicoletti M, Costa S, Dal Pos M, Tiengo A, et al. A randomized crossover study to compare continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) with multiple daily injection (MDI) in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. Diabetologia 2005;48:A328.

88. Mezitis NH, Maggio CA, Koch P, Quddoos A, Allison DB, Pi-Sunyer FX. Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. Diabetes Care 1996 Sep;19(9):1004-5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

89. Grotz VL, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamoon H, Trout JR, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. J Am Diet Assoc 2003 Dec;103(12):1607-12.

90. Reyna NY, Cano C, Bermudez VJ, Medina MT, Souki AJ, Ambard M, et al. Sweeteners and beta-glucans improve metabolic and anthropometrics variables in well controlled type 2 diabetic patients. Am J Ther 2003 Nov;10(6):438-43.

91. Mackenzie T, Brooks B, O'Connor G. Beverage intake, diabetes, and glucose control of adults in America. Ann Epidemiol 2006 Sep;16(9):688-91.

92. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. Regul Toxicol Pharmacol 2008 Jun;51(1):37-41.

93. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV, et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. Food Chem Toxicol 2008 Jul;46 Suppl 7:S47-S53.

94. Murillo S. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas. Hospital Clinic de Barcelona 2008.

95. Bantle JP. Dietary fructose and metabolic syndrome and diabetes. J Nutr 2009 Jun;139(6):1263S-8S.

96. Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. Am J Clin Nutr 1983 May;37(5):740-8.

97. Reiser S, Powell AS, Scholfield DJ, Panda P, Ellwood KC, Canary JJ. Blood lipids, lipoproteins, apoproteins, and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. Am J Clin Nutr 1989 May;49(5):832-9.

98. Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycemic index: methodology and clinical implications. Am J Clin Nutr 1991 Nov;54(5):846-54.

99. Fontvieille AM, Rizkalla SW, Penfornis A, Acosta M, Bornet FR, Slama G. The use of low glycaemic index foods improves metabolic control of diabetic patients over five weeks. Diabet Med 1992 Jun;9(5):444-50.

100. Wolever TM, Nguyen PM, Chiasson JL, Hunt JA, Josse RG, Palmason C, et al. Determinants of diet glycemic index calculated retrospectively from diet records of 342 individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 1994 Jun;59(6):1265-9.

101. Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 2001 Jul;24(7):1137-43.

102. Gilbertson HR, Thorburn AW, Brand-Miller JC, Chondros P, Werther GA. Effect of low-glycemic-index dietary advice on dietary quality and food choice in children with type 1 diabetes. Am J Clin Nutr 2003 Jan;77(1):83-90.

103. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Karamanos B, Rottiers R, Muggeo M, et al. Glycemic index in the diet of European outpatients with type 1 diabetes: relations to glycated hemoglobin and serum lipids. Am J Clin Nutr 2001 Mar;73(3):574-81.

104. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2003 Aug;26(8):2261-7.

105. Burani J, Longo PJ. Low-glycemic index carbohydrates: an effective behavioral change for glycemic control and weight management in patients with type 1 and 2 diabetes. Diabetes Educ 2006 Jan;32(1):78-88.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

106. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD006296.

107. Nansel TR, Gellar L, McGill A. Effect of varying glycemic index meals on blood glucose control assessed with continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes on basal-bolus insulin regimens. Diabetes Care 2008 Apr;31(4):695-7.

108. Rovner AJ, Nansel TR, Gellar L. The effect of a low-glycemic diet vs a standard diet on blood glucose levels and macronutrient intake in children with type 1 diabetes. J Am Diet Assoc 2009 Feb;109(2):303-7.

109. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von BK, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000 May 11;342(19):1392-8.

110. Hagander B, Asp NG, Efendic S, Nilsson-Ehle P, Schersten B. Dietary fiber decreases fasting blood glucose levels and plasma LDL concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. Am J Clin Nutr 1988 May;47(5):852-8.

111. Giacco R, Parillo M, Rivellese AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L, et al. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2000 Oct;23(10):1461-6.

112. Kinmonth AL, Angus RM, Jenkins PA, Smith MA, Baum JD. Whole foods and increased dietary fibre improve blood glucose control in diabetic children. Arch Dis Child 1982 Mar;57(3):187-94.

113. Del TE, Lintas C, Clementi A, Marcelli M. Soluble and insoluble dietary fibre in diabetic diets. Eur J Clin Nutr 1988 Apr;42(4):313-9.

114. Riccardi G, Rivellese A, Pacioni D, Genovese S, Mastranzo P, Mancini M. Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on the metabolic control in diabetes. Diabetologia 1984 Feb;26(2):116-21.

115. Story L, Anderson JW, Chen WJ, Karounos D, Jefferson B. Adherence to high-carbohydrate, high-fiber diets: long-term studies of non-obese diabetic men. J Am Diet Assoc 1985 Sep;85(9):1105-10.

116. Lindsay AN, Hardy S, Jarrett L, Rallison ML. High-carbohydrate, high-fiber diet in children with type I diabetes mellitus. Diabetes Care 1984 Jan;7(1):63-7.

117. McCulloch DK, Mitchell RD, Ambler J, Tattersall RB. A prospective comparison of 'conventional' and high carbohydrate/high fibre/low fat diets in adults with established type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1985 Apr;28(4):208-12.

118. Buyken AE, Toeller M, Heitkamp G, Vitelli F, Stehle P, Scherbaum WA, et al. Relation of fibre intake to HbA1c and the prevalence of severe ketoacidosis and severe hypoglycaemia. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetologia 1998 Aug;41(8):882-90.

119. Shimakawa T, Warram JH, Herrera-Acena MG, Krolewski AS. Usual dietary intake and hemoglobin A1 level in patients with insulin-dependent diabetes. J Am Diet Assoc 1993 Dec;93(12):1409-12, 1415.

120. Van HL, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. J Am Diet Assoc 2008 Feb;108(2):287-331.

121. Nordt TK, Besenthal I, Eggstein M, Jakober B. Influence of breakfasts with different nutrient contents on glucose, C peptide, insulin, glucagon, triglycerides, and GIP in non-insulin-dependent diabetics. Am J Clin Nutr 1991 Jan;53(1):155-60.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

122. Gannon MC, Nuttall JA, Damberg G, Gupta V, Nuttall FQ. Effect of protein ingestion on the glucose appearance rate in people with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001 Mar;86(3):1040-7.

123. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002 Mar;25(3):425-30.

124. Luscombe ND, Clifton PM, Noakes M, Parker B, Wittert G. Effects of energy-restricted diets containing increased protein on weight loss, resting energy expenditure, and the thermic effect of feeding in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002 Apr;25(4):652-7.

125. Nuttall FQ, Gannon MC, Saeed A, Jordan K, Hoover H. The metabolic response of subjects with type 2 diabetes to a high-protein, weight-maintenance diet. J Clin Endocrinol Metab 2003 Aug;88(8):3577-83.

126. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2003 Oct;78(4):734-41.

127. Brinkworth GD, Noakes M, Parker B, Foster P, Clifton PM. Long-term effects of advice to consume a high-protein, low-fat diet, rather than a conventional weight-loss diet, in obese adults with type 2 diabetes: one-year follow-up of a randomised trial. Diabetologia 2004 Oct;47(10):1677-86.

128. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD002181.

129. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2008 Sep;88(3):660-6.

130. Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, Esser JD, Buys R, Fourie L, et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. Am J Clin Nutr 1994 Oct;60(4):579-85.

131. Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. Kidney Int 1999 Feb;55(2):621-8.

132. Dussol B, Iovanna C, Raccah D, Darmon P, Morange S, Vague P, et al. A randomized trial of low-protein diet in type 1 and in type 2 diabetes mellitus patients with incipient and overt nephropathy. J Ren Nutr 2005 Oct;15(4):398-406.

133. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, Pennafina MG, Tozzo C, Taccone-Gallucci M, et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? J Ren Nutr 2002 Apr;12(2):96-101.

134. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. Kidney Int 2002 Jul;62(1):220-8.

135. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmaill-Zadeh A. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. Eur J Clin Nutr 2003 Oct;57(10):1292-4.

136. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, Rossi V, Suraci C, Tozzo C, et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. J Ren Nutr 2004 Oct;14(4):208-13.

137. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005 Dec 22;353(25):2643-53.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

138. Mayer-Davis EJ, Levin S, Marshall JA. Heterogeneity in associations between macronutrient intake and lipoprotein profile in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999 Oct;22(10):1632-9.

139. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2001 Jun;24(6):1053-9.

140. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. Diabetes Care 2001 Aug;24(8):1422-7.

141. Faulkner MS, Chao WH, Kamath SK, Quinn L, Fritschi C, Maggiore JA, et al. Total homocysteine, diet, and lipid profiles in type 1 and type 2 diabetic and nondiabetic adolescents. J Cardiovasc Nurs 2006 Jan;21(1):47-55.

142. Buccino J, Murray K, Farmer S, Assor E, Daneman D. Systematic review of the dietary management of children with type 1 diabetes. Canadian Journal of Diabetes 2004;28:219-25.

143. Goksen D, Darcan S, Buyukinan M, Kose T, Erermis S, Coker M. The effect of insulin glargine and nutritional model on metabolic control, quality of life and behavior in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Acta Diabetol 2008 Mar;45(1):47-52.

144. Kalergis M, Pacaud D, Strychar I, Meltzer S, Jones PJ, Yale JF. Optimizing insulin delivery: assessment of three strategies in intensive diabetes management. Diabetes Obes Metab 2000 Oct;2(5):299-305.

145. Campaigne BN, Gilliam TB, Spencer ML, Lampman RM, Schork MA. Effects of a physical activity program on metabolic control and cardiovascular fitness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1984 Jan;7(1):57-62.

146. Huttunen NP, Lankela SL, Knip M, Lautala P, Kaar ML, Laasonen K, et al. Effect of once-a-week training program on physical fitness and metabolic control in children with IDDM. Diabetes Care 1989 Nov;12(10):737-40.

147. Ruzic L, Sporis G, Matkovic BR. High volume-low intensity exercise camp and glycemic control in diabetic children. J Paediatr Child Health 2008 Mar;44(3):122-8.

148. Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. Arch Pediatr Adolesc Med 2006 Jun;160(6):573-7.

149. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. Med Sci Sports Exerc 2000 Sep;32(9):1541-8.

150. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinas GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. Diabetes Care 1997 Oct;20(10):1603-11.

151. Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF, Clemow L, Ruderman NB. Ten-year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. Diabetes Care 1992 Nov;15(11):1800-10.

152. Ligtenberg PC, Blans M, Hoekstra JB, van dT, I, Erkelens DW. No effect of long-term physical activity on the glycemic control in type 1 diabetes patients: a cross-sectional study. Neth J Med 1999 Aug;55(2):59-63.

153. Conn VS, Hafdahl AR, Lemaster JW, Ruppar TM, Cochran JE, Nielsen PJ. Meta-analysis of health behavior change interventions in type 1 diabetes. Am J Health Behav 2008 May;32(3):315-29.

154. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. Scand J Med Sci Sports 2006 Feb;16 Suppl 1:3-63.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

155. Wasserman DH, Zinman B. Exercise in individuals with IDDM. Diabetes Care 1994 Aug;17(8):924-37.

156. Veves A, Saouaf R, Donaghue VM, Mullooly CA, Kistler JA, Giurini JM, et al. Aerobic exercise capacity remains normal despite impaired endothelial function in the micro- and macrocirculation of physically active IDDM patients. Diabetes 1997 Nov;46(11):1846-52.

157. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, Ostman J, Wahren J. Influence of physical training on formation of muscle capillaries in type I diabetes. Diabetes 1984 Sep;33(9):851-7.

158. Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA, Koivisto VA. Normalization of insulin sensitivity in type I diabetic subjects by physical training during insulin pump therapy. Diabetes Care 1984 Nov;7(6):520-7.

159. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Rossner S, Wahren J. Long-term physical training in female type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: absence of significant effect on glycaemic control and lipoprotein levels. Diabetologia 1986 Jan;29(1):53-7.

160. Kavookjian J, Elswick BM, Whetsel T. Interventions for being active among individuals with diabetes: a systematic review of the literature. Diabetes Educ 2007 Nov;33(6):962-88.

161. Carral F, Gutierrez JV, Ayala C, Garcia C, Silva JJ, Aguilar M. Impacto de la actividad física sobre el control metabólico y el desarrollo de complicaciones crónicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Endocrinol Nutr 2010; 57 :268-76 - vol 57 núm 06 2010.

162. Nielsen PJ, Hafdahl AR, Conn VS, Lemaster JW, Brown SA. Meta-analysis of the effect of exercise interventions on fitness outcomes among adults with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2006 Nov;74(2):111-20.

163. Marrone S, Plume JW, Kerr P, Pignol A, Vogeltanz-Holm N, Holm J, et al. The role of free-play physical activity in healthy blood glucose maintenance in children with type 1 diabetes mellitus. Psychol Health Med 2009 Jan;14(1):48-52.

164. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. Diabetes Care 1990 Oct;13(10):1039-43.

165. Ramalho AC, de Lourdes LM, Nunes F, Canabui Z, Barbosa C, Andrade A, et al. The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2006 Jun;72(3):271-6.

166. Delahanty L, Simkins SW, Camelon K. Expanded role of the dietitian in the Diabetes Control and Complications Trial: implications for clinical practice. The DCCT Research Group. J Am Diet Assoc 1993 Jul;93(7):758-64, 767.

167. EDIC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.[Erratum appears in N Engl J Med 2000 May 4;342(18):1376]. New England Journal of Medicine 2000 Feb 10;342(6):381-90.

168. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2006 Jul;152(1):27-38.

169. Shankar A, Klein R, Klein BE, Moss SE. Association between glycosylated hemoglobin level and cardiovascular and all-cause mortality in type 1 diabetes. Am J Epidemiol 2007 Aug 15;166(4):393-402.

170. Saleem T, Mohammad KH, bdel-Fattah MM, Abbasi AH. Association of glycosylated haemoglobin level and diabetes mellitus duration with the severity of coronary artery disease. Diab Vasc Dis Res 2008 Sep;5(3):184-9.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

171. Goberna R, Aguilar Diosdado M, Santos Rey K, Mateo J. Documento de consenso para la armonización de resultados de HbA1c en España. Av Diabetol Publisher ahead of Print Publisher online ahead of print 2009 2009.

172. American Diabetes Association. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement. European Association for the Study of Diabetes,International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,and the International Diabetes Federation Consensus Committee American Diabetes Association 2007;Diabetologia 2007; DOI 0.1007/s00125-007-0789-7.

173. Gabriely I, Wozniak R, Mevorach M, Kaplan J, Aharon Y, Shamoon H. Transcutaneous glucose measurement using near-infrared spectroscopy during hypoglycemia. Diabetes Care 1999 Dec;22(12):2026-32.

174. Muller UA, Mertes B, Fischbacher C, Jageman KU, Danzer K. Non-invasive blood glucose monitoring by means of near infrared spectroscopy: methods for improving the reliability of the calibration models. International Journal of Artificial Organs 1997;(20):285-90.

175. Uemura T, Nishida K, Sakakida M, Ichinose K, Shimoda S, Shichiri M. Non-invasive blood glucose measurement by Fourier transform infrared spectroscopic analysis through the mucous membrane of the lip: application of a chalcogenide optical fiber system. Frontiers of Medical and Biological Engineering 1999;9:137-53.

176. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2006 Jan;29(1):44-50.

177. Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, Saenz R, Caprio S, Sherwin RS, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia? Diabetes Care 2002 May;25(5):889-93.

178. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, et al. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. Diabetes Technology & Therapeutics 2(1):49-56, 2000.

179. Chetty VT, Almulla A, Odueyungbo A, Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract 2008 Jul;81(1):79-87.

180. Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2008 Feb;51(2):233-40.

181. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. Diabetes Care 2003 Apr;26(4):1153-7.

182. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008;337:a1680.

183. Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. Diabetes Technol Ther 2008 Oct;10(5):377-83.

184. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. N Engl J Med 2008 Oct 2;359(14):1464-76.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia ha sido revisada.

185. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-Controlled Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2009 Aug;32 no.8:1378-83.

186. Clar C, Waugh N, Thomas S. Hospitalización sistemática versus atención ambulatoria o domiciliaria de niños con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2008;Numero 2.

187. Chase HP, Crews KR, Garg S, Crews MJ, Cruickshanks KJ, Klingensmith G, et al. Outpatient management vs in-hospital management of children with new-onset diabetes. Clinical Pediatrics 31(8):450-6, 1992 Aug.

188. Dougherty GE, Soderstrom L, Schiffrin A. An economic evaluation of home care for children with newly diagnosed diabetes: results from a randomized controlled trial. Medical Care 36(4):586-98, 1998 Apr.

189. Simell T, Putto-Laurila A, Näntö-Salonen K, Salomaa P, Piekkala P, Hakalax J, et al. Randomized prospective trial of ambulatory treatment and one-week hospitalisation of children with newly diagnosed IDDM. Diabetes 1995;Suppl 1:162A.

190. Srinivasan S, Craig ME, Beeney L, Hayes R, Harkin N, Ambler GR, et al. An ambulatory stabilisation program for children with newly diagnosed type 1 diabetes. Medical Journal of Australia 180(6):277-80, 2004 Mar 15.

191. Siminerio LM, Charron-Prochownik D, Banion C, Schreiner B. Comparing outpatient and inpatient diabetes education for newly diagnosed pediatric patients. Diabetes Educator 25(6):895-906, 1999 Nov;-Dec.

192. Galatzer A, Amir S, Gil R, Karp M, Laron Z. Crisis intervention program in newly diagnosed diabetic children. Diabetes Care 5(4):414-9, 1982 Jul;-Aug.

193. Spaulding RH, Spaulding WB. The diabetic day-care unit. II. Comparison of patients and costs of initiating insulin therapy in the unit and a hospital. Can Med Assoc J 1976 May 8;114(9):780-3.

194. Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Pfutzner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. Diabetes 1997 Feb;46(2):265-70.

195. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L, et al. Contribution of postprandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insulin at mealtime. Diabetes Care 1999;22:795-800.

196. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. Diabet Med 1996 Jan;13(1):47-52.

197. Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. Diabetes Care 1999 Oct;22(10):1607-11.

198. Janssen MM, Snoek FJ, Masurel N, Hoogma RP, Deville WL, Popp-Snijders C, et al. Optimized basal-bolus therapy using a fixed mixture of 75% lispro and 25% NPL insulin in type 1 diabetes patients: no favorable effects on glycemic control, physiological responses to hypoglycemia, well-being, or treatment satisfaction. Diabetes Care 2000 May;23(5):629-33.

199. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. Diabetes Care 1999;22:468-77.

200. Valle D, Santoro D, Bates P, Scarpa L, Italian Multicentre Lispro Study Group. Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes. Diabetes, Nutrition & Metabolism - Clinical & Experimental 14(3):126-32, 2001 Jun.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

201. Vignati L, Anderson JH, Brunelle RL, Jefferson FL, Richardson M. Improvement of glycemic control with the rapidly absorbed lispro insulin analog in type 1 diabetes. Diabetologia 1994;37(Suppl 1):A78.

202. Home PD, Lindholm A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabet Med 2000;17:762-70.

203. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type diabetes. Diabetes Care 2000;53:583-8.

204. Tamas G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A, et al. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. Diabetes Res Clin Pract 2001;54:105-14.

205. Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, Bellomo DA, Benzi L, Bruttomesso D, et al. Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001;11:168-75.

206. Caixas A, Perez A, Payes A, Otal C, Carreras G, Ordonez-Llanos J, et al. Effects of a short-acting insulin analog (Insulin Lispro) versus regular insulin on lipid metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism: Clinical and Experimental 1998;47:371-6.

207. Ferguson SC, Strachan MW, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. Diabetes Metab Res Rev 2001;17:285-91.

208. Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy.The UK Trial Group. Diabet Med 2000;17:209-14.

209. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH, et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. Diabetes Care 1997;20:1827-32.

210. Pfutzner A, Kustner E, Forst T, Schulze-Schleppinghoff B, Trautmann ME, Haslbeck M, et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996;104(1):25-30.

211. Provenzano C, Vero R, Oliva A, Leto G, Piccio L, Vecci E, et al. Lispro insulin in type 1 diabetic patients on a Mediterranean or normal diet: a randomized, cross-over comparative study with regular insulin. Diabetes Nutr Metab 2001;14:133-9.

212. Vignati L, Anderson JH, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Ther 1997;19:1408-21.

213. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assesssment of cost effectiveness. Otawa: Canadian Agency for drugs and Technologies in Health 2007.

214. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD003287.

215. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, et al. Meta-analysis of short acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection theraphy38. Diabetologia 2004;47(11):1895-905.

216. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and metaanalysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005;165(12):1337-44.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

217. Colquitt J, Royle P, Waug N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulina infusion? Results of a meta-analysis. Diabet Med 2003;20(10):863-6.

218. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1998;21(10):1726-31.

219. Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2009 Oct;86(1):1-10.

220. Chen JW, Lauritzen T, Bojesen A, Christiansen JS. Multiple mealtime administration of biphasic insulin aspart 30 versus traditional basal-bolus human insulin treatment in patients with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2006;8(6):682-9.

221. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ 2009 Feb 17;180(4):385-97.

222. Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. Clin Ther 1997 Jan;19(1):62-72.

223. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. Diabetes Care 2002 Mar;25(3):439-44.

224. Del SP, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torlone E, et al. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. Diabet Med 1998 Jul;15(7):592-600.

225. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized Basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with Basal insulin glargine. Endocr Pract 2005 Jan;11(1):11-7.

226. Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. Diabetes Care 1999 May;22(5):784-8.

227. Schmauss S, Konig A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? Diabet Med 1998 Mar;15(3):247-9.

228. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. Diabet Med 1990 Jun;7(5):445-51.

229. Bradley C. A guide to psychological measurement in diabetes research and practice. Handbook of Psychology and Diabetes Routledge 1994.

230. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. Diabetes Care 1987 Sep;10(5):617-21.

231. Bott U, Muhlhauser I, Overmann H, Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1998 May;21(5):757-69.

232. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). The DCCT Research Group. Diabetes Care 1988 Oct;11(9):725-32.

233. Tubiana-Rufi N, Couvant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-ragideau N, et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. Horm Res 2004;62:265-71.

234. Johansson UB, Adamson UCK, Lins PES, Wredling RAM. Improved blood glucose variability, HBA1C Insuman Infusat and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. The Swedish multicenter lispro insulin study Diabetes Metabolism 2000;26(3):192-6.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

235. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetologia 2008;51(6):941-51.

236. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. Pediatrics 2001;108:1175-9.

237. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge JA, Ong KL, Watts AP, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. Diabet Med 2003;20:656-60.

238. Tupola S, Komulainen J, Jääskeläinen J, Sipilä I. Post-prandial insulina lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type diabetes mellitus. Diabet Med 2001;18:654-8.

239. Danne T, Rastam J, Odendahl R, Näke A, Schimmel U, Szczepanski R, et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with prepandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2007;8(5):278-85.

240. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. Clin Ther 2002;24(4):626-38.

241. Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type diabetes on multiple daily insulin injections. Pediatr Diabetes 2006;7(1):4-10.

242. Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, et al. Insulin lispro theraphy in pregnancies complicated by type diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2002;58:115-21.

243. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, Heller S, McCance D, Duran S, et al. Insulin Apart Pregnancy Study Group. Maternal Glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. Diabetes Care 2007;30(4):771-6.

244. Lapolla A, Dalfra MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? Diabetes Metab Res Rev 2005 May;21(3):241-52.

245. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. Am J Obstet Gynecol 2008 Feb;198(2):186-7.

246. Torlone E, Di CG, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. Acta Diabetol 2009 Sep;46(3):163-72.

247. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, simpson SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost effectiveness. Otawa: Canadian Agency for drugs and Technologies in Health 2007.

248. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Insulina de acción intermedia versus insulina de acción prolongada para la diabetes mellitus tipo 1 (Revisión Cochrane traducida). (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd) 2008.

249. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2009 Apr;11(4):372-8.

250. Kudva YC, Basu A, Jenkins GD, Pons GM, Quandt LL, Gebel JA, et al. Randomized controlled clinical trial of glargine versus ultralente insulin in the treatment of type 1 diabetes. Diabetes Care 2005;28(1):10-4.

251. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulina glargine compared with NPH in patients with type 1 diabetes. Diabet Med 2001;18(8):619-25.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

252. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemilogy Group. Diabetologia 2009;52:1755-65.

253. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia 2009;52:1732-44.

254. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009;52:1732-44.

255. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:1766-77.

256. Mianowska B, Szadkowska A, Czerniawska E, Pietrzak I, Bodalski J. Insulin glargine improves fasting blood glucose levels in prepubertal children with unsatisfactorily controlled type 1 diabetes. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw 2007;13(4):189-93.

257. Hassan K, Rodriguez LM, Johnson SE, Tadlock S, Heptulla RA. A randomized, controlled trial comparing twice-a-day unsulin glargine mixed with rapid-acting insulin analogs versus standard neutral protamine Hagedorn (NPH) therapy in newly diagnosed type 1 diabetes. Pediatrics 2008;121(3):e466-72.

258. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15(4):369-76.

259. Karges B, Kapellen T, Neu A, Hofer SE, Rohrer T, Rosenbauer J, et al. Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study of 10,682 patients from 271 institutions. Diabetes Care 2010 May;33(5):1031-3.

260. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin determir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabet Med 2007;24(1):27-34.

261. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, et al. Comparison of insulin determir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin theraphy. Diabet Med 2007;24(6):635-42.

262. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. Clin Ther 2009 Oct;31(10):2086-97.

263. Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. Diabetes Care 2007 Oct;30(10):2447-52.

264. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010 Feb;14(11):iii-xvi, 1.

265. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(3):729-40.

266. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD005103.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

267. Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, et al. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. Diabet Med 2008;25(3):326-32.

268. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomised trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with longstanding poor glycemic control. Diabetes Care 2002;25:2074-80.

269. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. Diabetes Care 2000 Sep;23(9):1232-5.

270. Home PD, Capaldo B, Burrin JM, Worth R, Alberti KG. A crossover comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) against multiple insulin injections in insulin-dependent diabetic subjects: improved control with CSII. Diabetes Care 1982 Sep;5(5):466-71.

271. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. Diab Med 2005;23:141-7.

272. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R. Both continuous subcutaneous insulin infusion and a multiple daily insulin injection regimen with glargine as basal insulin are equally better than traditional multiple daily insulin injection treatment. Diabetes Care 2003 Apr;26(4):1321-2.

273. Nathan DM, Lou P, Avruch J. Intensive conventional and insulin pump therapies in adult type I diabetes. A crossover study. Ann Intern Med 1982 Jul;97(1):31-6.

274. Nosadini R, Velussi M, Fioretto P, et al. Frequency of hypoglycaemic and hyperglycaemic-ketotic episodes during convencional and subcutaneous continuous insulin infusion therapy in IDDM. Diabetes Nutr Metab 1988;1:289-96.

275. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br Med J (Clin Res Ed) 1985 Mar 16;290(6471):811-5.

276. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. Br Med J (Clin Res Ed) 1986 Nov 8;293(6556):1195-9.

277. Brinchmann-Hansen O, hl-Jorgensen K, Sandvik L, Hanssen KF. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy: the seven year results of the Oslo study. BMJ 1992 Jan 4;304(6818):19-22.

278. Saurbrey N, Arnold-Larsen S, Moller-Jensen B, Kuhl C. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple insulin injections using the NovoPen. Diabet Med 1988;5:150-3.

279. Schmitz A, Christiansen JS, Christensen CK, Hermansen K, Mogensen CE. Effect of pump versus pen treatment on glycaemic control and kidney function in long-term uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Dan Med Bull 1989;36:176-8.

280. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro, a randomised trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. Diabetes Care 2001;24:1722-7.

281. Torres I, Ortego J, Valencia I, Garcia-Palacios MV, guilar-Diosdado M. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes previously treated with multiple daily injections with once-daily glargine and pre-meal analogues. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009 Sep;117(8):378-85.

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su información no ha sido revisada.

282. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. N Engl J Med 2010 Jul 22;363(4):311-20.

283. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. Diabetes Care 2009 Jul;32(7):1170-6.

284. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. Diabetes Care 2004;27:1554-8.

285. Schottenfeld-Naor Y, Galatzer A, Karp M, Josefsberg Z, Laron Z. Comparison of metabolic and psychological parameters during continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin treatment in type I diabetic patients. Isr J Med Sci 1985;21:822-8.

286. Ziegler D, Dannehl K, Koschinsky T, Toeller M, Gries FA. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional therapy in the treatment of type I diabetes: a two-year randomized study. Diabetes Nutr Metab 1990;3:203-13.

287. Hoogma RP SD. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. Horm Metab Res 2006;38(6):429-33.

288. Barnard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. Diabet Med 2007;24(6):607-17.

289. Thomas RM, Aldibbiat A, Griffin W, Cox MA, Leech NJ, Shaw JA. A randomized pilot study in Type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia, comparing rigorous hypoglycaemia avoidance with insulin analogue therapy, CSII or education alone. Diabet Med 2007;24(7): 778-83.

290. Conget I, Serrano D, Rodríguez JM, Levy I, Castell C, Roze S. Análisis coste-utilidad de las bombas de insulina frente a múltiples dosis diarias en pacientes con diabetes Mellitus tipo 1 en España. Rev Esp Salud pública 2006;80(6):679-95.

291. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Pediatr Diabetes 2009 Feb;10(1):52-8.

292. De Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, Aarsen RS, Den Boer NC, Grose WF, et al. Continuous subcutaneous insulina infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. Diabet Med 1989;6:766-71.

293. Perlman K, Ehrlich RM, Filler RM, Albisser AM. Sustained normoglycemia in newly diagnosed type I diabetic subjects. Short-term effects and one-year follow-up. Diabetes 1984;33:995-1001.

294. Edelmann E, Walter H, Biermann E, Schleicher E, Bachmann W, Mehnert H. Sustained normoglycemia and remission phase in newly diagnosed type I diabetic subjects. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and conventional therapy during a one year follow-up. Horm Metab Res 1987;19:419-21.

295. Opipari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2007;8(6):377-83.

296. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. Diabetes Care 2005;28:15-9.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

297. Cohen D, Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Fayman G, Phillip M. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized open crossover trial. J Pediatr Endocrinol Metab 2003 Sep;16(7):1047-50.

298. Meschi F, Beccaria L, Vanini R, Szulc M, Chiumello G. Short-term subcutaneous insulin infusion in diabetic children. Comparison with three daily insulin injections. Acta Diabetol Lat 1982 Oct;19(4):371-5.

299. Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. Pediatr Diabetes 2008 Jul 28;9(4 Pt 1):291-6.

300. Pozzilli P, Crino A, Schiaffini R, Manfrini S, Fioriti E, Coppolino G, et al. A 2-year pilot trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes (IMDIAB 8). Diabetes Technol Ther 2003;5(6):965-74.

301. Skogsberg L, Fors H, Hanas R, Chaplin JE, Lindman E, Skogsberg J. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2008;9(5):472-9.

302. Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. Arch Pediatr Adolesc Med 2004 Jul;158(7):677-84.

303. Schiffrin A, Desrosiers M, Moffat M, Belmonte MM. Feasibility of strict diabetes control in insulin-dependent diabetic adolescents. J Pediatr 1983;103:522-7.

304. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. Pediatrics 2003;112:559-64.

305. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomised controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. Diabetes Care 2005;28:1277-81.

306. Farrar D, Tufnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. Cochrane Databases Syst Rev 2007;18(3).

307. Nosari I, Maglio ML, Lepore G, Cortinovis F, Pagani G. Is continuous subcutaneous insulin infusion more effective than intensive convencional insulin therapy in the treatment of pregnant diabetic women? Diabetes, Nutrition & Metabolism - Clinical & Experimental 1993;6:33-7.

308. Carta Q, Meriggi E, Trossarelli GF, Catella G, Dal Molin V, Menato G, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive convencional insulin therapy in type I and type II diabetic pregnancy. Diabete et Metabolisme 1986;12:121-9.

309. Murray DP, Keenan P, Gayer E, Salmon P, Tomkin GH, Drury MI, et al. A randomized trial of the efficacy and acceptability of a pen injector. Diabet Med 1988 Nov;5(8):750-4.

310. Kolendorf K, Beck-Nielsen H, Oxenboll B. Clinical experience with NovoPen II and insulin Protaphane HM Penfill. Postgrad Med J 1988;64 Suppl 3:14-6.

311. Jorgensen JO, Flyvbjerg A, Jorgensen JT, Sorensen HH, Johansen BR, Christiansen JS. NPH insulin administration by means of a pen injector. Diabet Med 1988 Sep;5(6):574-6.

312. Chen HS, Hwu CM, Kwok CF, Yang HJ, Shih KC, Lin BJ, et al. Clinical response and patient acceptance of a prefilled, disposable insulin pen injector for insulin-treated diabetes. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1999 Jul;62(7):455-60.

313. Engström LHK. Insulin pen for administration of isophane insulin. Pract Diab Int 1990;7(4): 162-4.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

314. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2003 Nov;25(11):2836-48.

315. Shelmet J, Schwartz S, Cappleman J, Peterson G, Skovlund S, Lytzen L, et al. Preference and resource utilization in elderly patients: InnoLet versus vial/syringe. Diabetes Res Clin Pract 2004 Jan;63(1):27-35.

316. Stockl K, Ory C, Vanderplas A, Nicklasson L, Lyness W, Cobden D, et al. An evaluation of patient preference for an alternative insulin delivery system compared to standard vial and syringe. Curr Med Res Opin 2007 Jan;23(1):133-46.

317. Molife C, Lee LJ, Shi L, Sawhney M, Lenox SM. Assessment of patient-reported outcomes of insulin pen devices versus conventional vial and syringe. Diabetes Technol Ther 2009 Aug;11(8):529-38.

318. Asche CV, Shane-McWhorter L, Raparla S. Health economics and compliance of vials/syringes versus pen devices: a review of the evidence. Diabetes Technol Ther 2010 Jun;12 Suppl 1:S101-S108.

319. Costa B, Estopa A, Borras J, Sabate A. Diabetes and pharmacoeconomics. Efficiency of insulin injection methods available in Spain. Aten Primaria 1995 Oct 31;16(7):391-6.

320. Perry LJ. A multicentre study of the acceptability and convenience of a disposable pen injection device (preloaded pen) in children and adolescents. Novo Nordisk [unpublished] 1993.

321. Arslanoglu I, Saka N, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F. A comparison of the use of premixed insulins in pen-injectors with conventional patient-mixed insulin treatment in children and adolescents with IDDM. Is there a decreased risk of night hypoglycemia? J Pediatr Endocrinol Metab 2000 Mar;13(3):313-8.

322. Valk NK, Cerny G, Sieber J, Lytzen L, Berg B. Efficacy and safety performance of the Innovo insulin doser. Diabetes Technol Ther 2004 Feb;6(1):53-8.

323. Vidal M, Colungo C, Jansà M. Update on insulin administration techniques and devices (I). Av Diabetol 2008;24 (2):175-9.

324. Henriksen JE, Djurhuus MS, Vaag A, Thye-Rønn P, Knudsen D, Hother-Nielsen O, et al. Impact of injection sites for soluble insulin on glycaemic control in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with a multiple insulin injection regimen. Diabetologia 1993 Aug;36(8):752-8.

325. Koivisto VA, Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. Ann Intern Med 1980 Jan;92(1):59-61.

326. Bantle JP, Weber MS, Rao SM, Chattopadhyay MK, Robertson RP. Rotation of the anatomic regions used for insulin injections and day-to-day variability of plasma glucose in type I diabetic subjects. JAMA 1990 Apr 4;263(13):1802-6.

327. Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. Diabetes Care 1993 Dec;16(12):1592-7.

328. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. Diabetes Metab 2010 Sep;36 Suppl 2:S3-18.

329. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. The Third Injection Technique Workshop in Athens (TITAN). Diabetes Metab 2010 Sep;36 Suppl 2:S19-S29.

330. Strauss K. Insulin injection techniques. Report from the 1st International Insulin Injection Technique Workshop, Strasbourg, FranceΓÇöJune 1997. Pract Diab Int 1998;15(6):181-4.

331. Davis ED, Chesnaky P. Site rotation: an old practice gains new currency in light of todays research. Diabetes Forecast 1992;3:54-6.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y ésta vigencia no ha sido revisada.

332. Frid A, Linden B. Where do lean diabetics inject their insulin? A study using computed tomography. Br Med J (Clin Res Ed) 1986 Jun 21;292(6536):1638.

333. Engstrom L, Bergman A. A new injection technique for insulin treatment, simpler to use and as effective? Scand J Caring Sci 1993;7(1):57-9.

334. Birkebaek NH, Solvig J, Hansen B, Jorgensen C, Smedegaard J, Christiansen JS. A 4-mm needle reduces the risk of intramuscular injections without increasing backflow to skin surface in lean diabetic children and adults. Diabetes Care 2008 Sep;31(9):e65.

335. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. Curr Med Res Opin 2010 Jun;26(6):1519-30.

336. Hofman PL, Lawton SA, Peart JM, Holt JA, Jefferies CA, Robinson E, et al. An angled insertion technique using 6-mm needles markedly reduces the risk of intramuscular injections in children and adolescents. Diabet Med 2007 Dec;24(12):1400-5.

337. Fleming DR, Jacober SJ, Vandenberg MA, Fitzgerald JT, Grunberger G. The safety of injecting insulin through clothing. Diabetes Care 1997 Mar;20(3):244-7.

338. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, et al. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. Clin Ther 2004 Oct;26(10):1663-78.

339. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, et al. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. Curr Med Res Opin 2010 Jun;26(6):1531-41.

340. Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, Ter Maaten JC, Sluiter WJ, Boot BS. Influence of needle size for SC insulin administration on metabolic control and patient acceptance. Europ Diab Nursing 2007 2007;4:1-5.

341. Ross SA, Jamal R, Leiter LA, Josse RG, Parkes JL, Qu S, et al. Evaluation of 8 mm insulin pen needles in people with type 1 and type 2 diabetes. Pract Diab Int 1999;16(5):145-8.

342. Tubiana-Rufi N, Belarbi N, Du Pasquier-Fediaevsky L, Polak M, Kakou B, Leridon L, et al. Short needles (8 mm) reduce the risk of intramuscular injections in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999 Oct;22(10):1621-5.

343. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. Diabetes Care 2003 Jan;26(1):138-43.

344. Sarnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. Eur J Endocrinol 2003 Oct;149(4):323-9.

345. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. Diabetologia 2010 May;53(5):809-20.

346. Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD006691.

347. Cohen DJ, St ML, Christensen LL, Bloom RD, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995-2004. Am J Transplant 2006;6(5 Pt 2):1153-69.

348. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. JAMA 2003 Dec 3;290(21):2817-23.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

349. Nathan DM. Isolated pancreas transplantation for type 1 diabetes: a doctor's dilemma. JAMA 2003 Dec 3;290(21):2861-3.

350. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. Am J Transplant 2004 Dec;4(12):2018-26.

351. Pozza G, Traeger J, Dubernard JM, Secchi A, Pontiroli AE, Bosi E, et al. Endocrine responses of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients following successful pancreas transplantation. Diabetologia 1983 Apr;24(4):244-8.

352. Katz H, Homan M, Velosa J, Robertson P, Rizza R. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism. N Engl J Med 1991 Oct 31;325(18):1278-83.

353. Diem P, Abid M, Redmon JB, Sutherland DE, Robertson RP. Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. Diabetes 1990 May;39(5):534-40.

354. Osei K, Henry ML, O'Dorisio TM, Tesi RJ, Sommer BG, Ferguson RM. Physiological and pharmacological stimulation of pancreatic islet hormone secretion in type I diabetic pancreas allograft recipients. Diabetes 1990 Oct;39(10):1235-42.

355. Elahi D, Clark BA, oon-Dyke M, Wong G, Brown R, Shapiro M, et al. Islet cell responses to glucose in human transplanted pancreas. Am J Physiol 1991 Dec;261(6 Pt 1):E800-E808.

356. Robertson RP, Diem P, Sutherland DE. Time-related, cross-sectional and prospective follow-up of pancreatic endocrine function after pancreas allograft transplantation in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1991 Aug;34 Suppl 1:S57-S60.

357. Landgraf R, Nusser J, Riepl RL, Fiedler F, Illner WD, Abendroth D, et al. Metabolic and hormonal studies of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreas and kidney transplantation. Diabetologia 1991 Aug;34 Suppl 1:S61-S67.

358. Secchi A, Dubernard JM, La RE, LeFrancois N, Melandri M, Martin X, et al. Endocrinometabolic effects of whole versus segmental pancreas allotransplantation in diabetic patients--a two-year follow-up. Transplantation 1991 Mar;51(3):625-9.

359. Barrou Z, Seaquist ER, Robertson RP. Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia. Diabetes 1994 May;43(5):661-6.

360. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, Salazar BL, Robertson RP. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. Diabetes 1997 Feb;46(2):249-57.

361. Cottrell DA, Henry ML, O'Dorisio TM, Tesi RJ, Ferguson RM, Osei K. Hypoglycemia after successful pancreas transplantation in type I diabetic patients. Diabetes Care 1991 Nov;14(11):1111-3.

362. Redmon JB, Teuscher AU, Robertson RP. Hypoglycemia after pancreas transplantation. Diabetes Care 1998 Nov;21(11):1944-50.

363. Robertson RP, Sutherland DE, Kendall DM, Teuscher AU, Gruessner RW, Gruessner A. Metabolic characterization of long-term successful pancreas transplants in type I diabetes. J Investig Med 1996 Dec;44(9):549-55.

364. Robertson RP. Pancreas and islet transplants for patients with diabetes: taking positions and making decisions. Endocr Pract 1999 Jan;5(1):24-8.

365. Bohman SO, Tyden G, Wilczek H, Lundgren G, Jaremko G, Gunnarsson R, et al. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man. Diabetes 1985 Mar;34(3):306-8.

366. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. N Engl J Med 1989 Jul 13;321(2):80-5.

Han transcurrido más de 2 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

367. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. N Engl J Med 1998 Jul 9;339(2):69-75.

368. Navarro X, Kennedy WR, Loewenson RB, Sutherland DE. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction, and mortality in diabetes mellitus. Diabetes 1990 Jul;39(7):802-6.

369. Navarro X, Kennedy WR, Sutherland DE. Autonomic neuropathy and survival in diabetes mellitus: effects of pancreas transplantation. Diabetologia 1991 Aug;34 Suppl 1:S108-S112.

370. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. Ann Neurol 1997 Nov;42(5):727-36.

371. Aridge D, Reese J, Niehoff M, Carney K, Lindsey L, Chun HS, et al. Effect of successful renal and segmental pancreatic transplantation on peripheral and autonomic neuropathy. Transplant Proc 1991 Feb;23(1 Pt 2):1670-1.

372. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. Transplantation 1997 Mar 27;63(6):830-8.

373. Gaber AO, Cardoso S, Pearson S, Abell T, Gaber L, Hathaway D, et al. Improvement in autonomic function following combined pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc 1991 Feb;23(1 Pt 2):1660-2.

374. Fiorina P, La RE, Venturini M, Minicucci F, Fermo I, Paroni R, et al. Effects of kidney-pancreas transplantation on atherosclerotic risk factors and endothelial function in patients with uremia and type 1 diabetes. Diabetes 2001 Mar;50(3):496-501.

375. Piper M, Seidenfeld J, Aronson N. Islet transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2004 Jul;(98):1-6.

376. ECRI. Islet cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes. Plymouth Meeting, PA: ECRI 2005; 72 2005.

377. Guo B, Harstall C, Corabian P. Islet Cell Transplantation for the Treatment of Non-uremic Type 1 Diabetic Patients with Severe Hypoglycemia. Alberta Heritage Foundation for Medical Researc HTA 31 Health Technology Assessment 2003 Apr.

378. Hirshberg B, Rother KI, Digon BJ, III, Lee J, Gaglia JL, Hines K, et al. Benefits and risks of solitary islet transplantation for type 1 diabetes using steroid-sparing immunosuppression: the National Institutes of Health experience. Diabetes Care 2003 Dec;26(12):3288-95.

379. Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, Eckman PM, Nakano M, Sawada T, et al. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. JAMA 2005 Feb 16;293(7):830-5.

380. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. N Engl J Med 2006 Sep 28;355(13):1318-30.

381. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. Diabetes 2005 Jul;54(7):2060-9.

382. Froud T, Ricordi C, Baidal DA, Hafiz MM, Ponte G, Cure P, et al. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience. Am J Transplant 2005 Aug;5(8):2037-46.

383. Hering BJ, Kandaswamy R, Harmon JV, Ansite JD, Clemmings SM, Sakai T, et al. Transplantation of cultured islets from two-layer preserved pancreases in type 1 diabetes with anti-CD3 antibody. Am J Transplant 2004 Mar;4(3):390-401.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

384. Lee TC, Barshes NR, O'Mahony CA, Nguyen L, Brunicardi FC, Ricordi C, et al. The effect of pancreatic islet transplantation on progression of diabetic retinopathy and neuropathy. Transplant Proc 2005 Jun;37(5):2263-5.

385. Maffi P, Bertuzzi F, De TF, Magistretti P, Nano R, Fiorina P, et al. Kidney function after islet transplant alone in type 1 diabetes: impact of immunosuppressive therapy on progression of diabetic nephropathy. Diabetes Care 2007 May;30(5):1150-5.

386. Keymeulen B, Gillard P, Mathieu C, Movahedi B, Maleux G, Delvaux G, et al. Correlation between beta cell mass and glycemic control in type 1 diabetic recipients of islet cell graft. Proc Natl Acad Sci U S A 2006 Nov 14;103(46):17444-9.

387. Badet L, Benhamou PY, Wojtusciszyn A, Baertschiger R, Milliat-Guittard L, Kessler L, et al. Expectations and strategies regarding islet transplantation: metabolic data from the GRAG-IL 2 trial. Transplantation 2007 Jul 15;84(1):89-96.

388. O'Connell PJ, Hawthorne WJ, Holmes-Walker DJ, Nankivell BJ, Gunton JE, Patel AT, et al. Clinical islet transplantation in type 1 diabetes mellitus: results of Australia's first trial. Med J Aust 2006 Mar 6;184(5):221-5.

389. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 2000 Jul 27;343(4):230-8.

390. Barshes NR, Vanatta JM, Mote A, Lee TC, Schock AP, Balkrishnan R, et al. Health-related quality of life after pancreatic islet transplantation: a longitudinal study. Transplantation 2005 Jun 27;79(12):1727-30.

391. Fung MA, Warnock GL, Ao Z, Keown P, Meloche M, Shapiro RJ, et al. The effect of medical therapy and islet cell transplantation on diabetic nephropathy: an interim report. Transplantation 2007 Jul 15;84(1):17-22.

392. Frank A, Deng S, Huang X, Velidedeoglu E, Bae YS, Liu C, et al. Transplantation for type I diabetes: comparison of vascularized whole-organ pancreas with isolated pancreatic islets. Ann Surg 2004 Oct;240(4):631-40.

393. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg 1999;67(2):352-60.

394. Christiansen CL, Schurizek BA, Malling B, Knudsen L, Alberti KG, Hermansen K. Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion compared with subcutaneous administration. Anaesth 1988;43(7):533-7.

395. Pezzarossa A, Taddei F, Cimicchi MC, Rossini E, Contini S, Bonora E, et al. Perioperative management of diabetic subjects. Subcutaneous versus intravenous insulin administration during glucose-potassium infusion. Diabetes Care 1988;11(1):52-8.

396. Simmons D, Morton K, Laughton SJ, Scott DJ. A comparison of two intravenous insulin regimens among surgical patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Educ 1994;20(5):422-7.

397. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, ZAerr KL, Bookin SO, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes under-going coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1007-21.

398. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Erwin PJ, Cavalcante AB, Bay NH, et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials.7. Mayo Clin Proc 2008;83(4):418-30.

399. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

400. Malmberg KA, Efendic S, Ryden LE. Feasibility of insulin-glucose infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. A report from the multicenter trial: DIGAMI. Diabetes Care 1994;17:1007-14.

401. Dazzi D, Taddei F, Gavarini A, Uggeri E, Negro R, Pezzarossa A. The control of blood glucose in the critical diabetic patient: a neuro-fuzzy method. J Diabetes Complications 2001;15(2):80-7.

402. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.

403. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients.[Erratum appears in Mayo Clin Proc. 2005 Aug;80(8):1101]. Mayo Clinic Proceedings 79(8):992-1000, 2004 Aug.

404. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risk of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008;300:933-44.

405. NICE-SUGAR Stdy Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. 73. N Engl J Med 2009;360:1283-97.

406. Malmberg K, DIGAMI (Diabetes Mellitus IGIiAMISG. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMJ 1997;314:1512-5.

407. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449-61.

408. Devos P, Preiser JC, Me´lot C. Impact of tight glucose control by intensive insulin theraphy on ICU mortality and the rate of poglycaemia: final results of the Glucontrol study. Intensive Care Med 2007;33(Suppl2):S189.

409. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT2trial). Diabetes Care 2007;30:2181-6.

410. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes.VIII. Diabetes care in specific settings. Diabetes Care 2009;32:S41-8.

411. Perez PA, Conthe GP, Aguilar DM, Bertomeu M, V, Galdos AP, Garcia de CG, et al. Hospital management of hyperglycemia. [64 refs] [Spanish][Reprint in Endocrinol Nutr. 2009 Jun-Jul;56(6):303-16; PMID: 19695512]. Medicina Clinica 132(12):465-75, 2009 Apr 4.

412. Australasian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing. Type 1 diabetes in children and adolescents. Australian Government National Health and Medical Research Council 2005.

413. Brink S, Laffel L, Likitmaskul S, Liu L, Maguire AM, Olsen B, et al. Sick day management in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 10 Suppl 12:146-53, 2009 Sep.

414. Patrick AW, Collier A, Hepburn DA, Steedman DJ, Clarke BF, Robertson C. Comparison of intramuscular glucagon and intravenous dextrose in the treatment of hypoglycaemic coma in an accident and emergency department. Archives of Emergency Medicine 7(2):73-7, 1990 Jun.

415. Collier A, Steedman DJ, Patrick AW, Nimmo GR, Matthews DM, MacIntyre CC, et al. Comparison of intravenous glucagon and dextrose in treatment of severe hypoglycemia in an accident and emergency department. Diabetes Care 10(6):712-5, 1987 Nov;-Dec.

416. Haymond MW, Schreiner B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. Diabetes Care 24(4):643-5, 2001 Apr.

417. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 28(1):186-212, 2005 Jan.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

418. Lawrenson R, Williams J. Antidepressant use in people with diabetes. Diabetes Primary Care 2001;3:70-4.

419. Anderson RJ, Freesland KE, Cluse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 24(6):1069-78, 2001 Jun.

420. Barnard KD, Skinner TC, Preveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 1 diabetes: systematic literature review. Diabetic Medicine 23(4):445-8, 2006 Apr.

421. Kanner S, Hamrin V, Grey M. Depression in adolescentes with diabetes. J Child Adolesc Psychiatri Nurs 2003;16(1):15-24.

422. Kessing LV, Nilsson FM, Siersma V, Andersen PK. No increased risk of developing depression in diabetes compared to other chronic illness. Diabetes Res Clin Pract 2003;62(2):113-21.

423. Petrack F, Hardt J, Wittchen HU, Kulzer B, Hisch A, Hentzel F, et al. Prevalence of psychiatric disorders in an onset cohort of adults with type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2003;19:216-22.

424. Shaban MC, Fosbury J, Kerr D, Cavan DA. The prevalence of depression and anxiety in adults with type 1 diabetes. Diabet Med 2006;23:1381-4.

425. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetics: prevalence, comorbidity and risk factors. Diabet Med 2005;22:293-300.

426. AI-Ghamdi. A high prevalence of depression among diabetic patients at a teaching hospital in Western Saudi Arabia. Neurosci 2004;9(2):108-12.

427. Khamseh ME, Baradaram HR, Rajabali H. Depression and diabetes in Iranian patients: a comparative study. Int Journal Psychiatry in Medicine 2007;37(1):81-6.

428. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med 2006;23:1165-73.

429. Hislop AL, Fegan PG, Schlaeppi MJ, Duck M, Yeap BB. Prevalence and associations of psychological distress in young adults with Type 1 diabetes. Diabetic Medicine 25(1):91-6, 2008 Jan.

430. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, et al. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 22(12):1956-60, 1999 Dec.

431. Nielsen S. Eating disorders in females with type 1 diabetes: an update of a meta-analysis. Eur Eat Disord Rev 2002;10:241.

432. Herpertz S, Wagener R, Albus C, Kocnar M, Wagner R, Best F, et al. Diabetes mellitus and eating disorders: a multicenter study on the comorbidity of the two diseases. Journal of Psychosomatic Research 44(3-4):503-15, 1998.

433. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. BMJ 320(7249):1563-6, 2000 Jun 10.

434. Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP, Devenyi RG, Daneman D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine 336(26):1849-54, 1997 Jun 26.

435. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. Diabetes Care 31(3):415-9, 2008 Mar.

436. Grylli V, Haffert-Gattermayer A, Schober E, Karwautz A. Prevalence and clinical manifestations of eating disorders in Austrian adolescents with type 1 diabetes. Wiener Klinische Wochenschrift 116(7-8):230-4, 2004 Apr 30.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

437. Pinar R. Disordered eating behaviors among turkish adolescents with and without type 1 diabetes. J Pediatr Nurs 2005;20(5):383-8.

438. Cameron F. Teenagers with diabetes-management challenges. Aust Fam Physician 2006;35(6):386-90.

439. Safyer AW, Hauser ST, Jacobson AM, Bliss R. The impact of the family on diabetes adjustment: a developmental perspective. Chile and Adolescent Social Work Journal 1993;10:123-40.

440. Bruno G, Cerutti F, Merletti F, Novelli G, Panero F, Zucco C, et al. Short-term mortality risk in children and young adults with type 1 diabetes: The population-based Registry of the Province of Turin,Italy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2009;19(5):340-4.

441. Whittemore R, Kanner S, Singleton S, Hamrin V, Chiu J, Grey M. Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2002;3:135-43.

442. Lawler MK. Individual and family factors impacting diabetic control in the adolescent: A preliminary study. Matern Chl Nurs J 1990;19:331-45.

443. Korbel CD, Wiebe DJ, Berg CA, Palmer DL. Gender differences in adherence to type 1 diabetes management across adolescence: The mediating role of depression. Child Health Care 2007;26(3):83-98.

444. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, Klingensmith GJ, Wiliams DE, Ruggiero A, et al. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. Pediatr 2006;117(4):1348-58.

445. Stewart SM, Rao U, Emslie GJ, Klein D, White PC. Depressive symptoms predict hospitalization for adolescents with type 1 diabetes mellitus. Pediatr 2005;115(5):1315-9.

446. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicine Monitoring Unit. Lancet 1997;350:1505-10.

447. Naar-King S, Idalski A, Ellis D, Frey M, Templin T, Cunningham PB, et al. Gender Differences in Adherence and Metabolic Control in Urban Youth with Poorly Controlled Type 1 Diabetes: The Mediating Role of Mental Health Symptoms. Journal of Pediatric Psychology 2006;13(8):793-802.

448. Borus JS, Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention. Curr Opin Pediatr 2010 Aug;22(4):405-11.

449. Confidential Inquiry into Maternal and Child Health. Diabets in pregnancy: are we providing the best care? Finding of a national enquiry: England, Wales and Northerm Ireland. London: CEMACH 2007.

450. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QMJ 2001;94(7):347-56.

451. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, Khoury JC, Siddiqi T, Dignan PS, et al. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. J Matern Fetal Med 2000;9(1):14-20.

452. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010 Oct;88(10):791-803.

453. Robertson H, Pearson DW, Gold AE. Severe hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes is common and planning pregnancy does not decrease the risk. Diabetic Medicine 26(8):824-6, 2009 Aug.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

454. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A, Hod M, Bar J. Maternal overweight and pregnancy outcome in women with Type-1 diabetes mellitus and different degrees of nephropathy. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 23(9):999-1003, 2010 Sep.

455. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, Alansari LA, Esmaeil SA. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy & Childbirth 10:63, 2010.

456. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 2000;23(8):1084-91.

457. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. Ophthalmology 1996;103(11):1815-9.

458. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, Khoury J, Combs CA, Mimouni F, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;166(4):1214-8.

459. Suhonen L, HIilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. Diabetologia 2000;43(1):79-82.

460. Boulot P, chabbert-Buffet N, dÉrcole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care 2003;26(11):2990-3.

461. Dicker D, Feldberg D, Samuel N, Yeshaya A, Karp M, Goldman JA. Spontaneous abortion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: the effect of preconceptional diabetic control. Am J Obstet Gynecol 1988;158(5):1161-4.

462. Fuhrmann K, reiher H, Semmler K, Glockner E. The effect of intensified conventional insulin therapy before and during pregnancy on the malformation rate in offspring of diabetic mothers. Exp Clin Endocrinol 1984;83(2):173-7.

463. Gold AE, Reilly R, Little J, Walker JD. The effect of glycemic control in the preconception period and early pregnancy on birth weight in women with IDDM. Diabetes Care 1998;21(4): 535-8.

464. Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Yeshaya A, Samuel N, Karp M. Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control: a comparative study. Am J Obstet Gynecol 1986;155(2):293-7.

465. Jensen DM, Damm P, Molested-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. Diabetes Care 2004;27(12):2819-23.

466. Key TC, Giuffrida R, Moore TR. Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin-treated diabetic patient. Am J Obstet Gynecol 1987;156(5):1096-100.

467. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. JAMA 1991;265(6):731-6.

468. Miodovnik M, Skillman C, Holroyde JC, Butler JB, Wendel JS, Siddiqi TA. Elevated maternal glycohemoglobin in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. Am J Obstet Gynecol 1985;153(4):439-42.

469. Miodovnik M, Mimouni F, Tsang RC, Ammar E, Kaplan L, Siddiqi TA. Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic women. Obstet Gynecol 1986;68(3):366-9.

470. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Eng J Med 1981;304(22):1331-4.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

471. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. Obstet Gynecol 1994;84(4):515-20.

472. Schafer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2000;182(2):313-20.

473. Rosenn BM, Miodovnik M, Holcberg G, Khoury JC, Siddiqi TA. Hypoglycemia: the price of intensive insulin therapy for pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Obstet Gynecol 1995;85(3):417-22.

474. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology 1989;39(3):225-31.

475. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van AM, Aaron JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. N Eng J Med 1988;319(25):1617-23.

476. Ylinen K, Aula P, Stenman UH, Kesaniemi-Kuokkanen T, Teramo K. Risk of minor and major fetal malformations in diabetics with high haemoglobin A1c values in early pregnancy. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;289(6441):345-6.

477. Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ. Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. Am J Obstet Gynecol 1989;161(2):426-31.

478. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1991;77(6): 846-9.

479. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? BMJ 1990;301(6760):1070-4.

480. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. Am J Obstet Gynecol 1996;174(4):1343-53.

481. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. The role of modifiable pre-pregnancy risk factors in preventing adverse fetal outcomes among women with type 1 and type 2 diabetes. Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88(10):1153-7.

482. Middleton P, Crowther CA, Simmonds L, Muller P. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews (9):CD008540, 2010.

483. Visser J, Snel M, Van Vliet HA. Hormonal versus non-hormonal contraceptives in women with diabetes mellitus type 1 and 2. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD003990.

484. Medical eligibility criteria for contraceptive use (article online). Third edition,2005.World Health Organization. Avaliable from: URL: www who int/reproductive-health 2005.

485. Diabetes y Ramadán.FICHAS DE CONSULTA RÁPIDA. Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria 2009.

486. Al-Arouj M, Bouguerra R, Buse J, Hafez S, Hassanein M, Ibrahim MA, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan. Diabetes Care 28(9):2305-11, 2005 Sep.

487. Mucha GT, Merkel S, Thomas W, Bantle JP. Fasting and insulin glargine in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care 27(5):1209-10, 2004 May.

488. Kadiri A, Al-Nakhi A, El-Ghazali S, Jabbar A, Al AM, Akram J, et al. Treatment of type 1 diabetes with insulin lispro during Ramadan. Diabetes & Metabolism 27(4 Pt 1):482-6, 2001 Sep.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

489. Kassem HS, Zantout MS, Azar ST. Insulin therapy during Ramadan fast for Type 1 diabetes patients. Journal of Endocrinological Investigation 28(9):802-5, 2005 Oct.

490. Azar ST, Khairallah WG, Merheb MT, Zantout MS, Fliti F. Insulin therapy during Ramadan fast for patients with type 1 diabetes mellitus. Journal Medical Libanais - Lebanese Medical Journal 56(1):46, 2008 Jan;-Mar.

491. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guiddelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes 2008;32(S1-S201).

492. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005 May;28(5):1245-9.

493. Machnica L, Osior A, Jarosz-Chobot P, Deja G, Polanska J, Otto-Buczkowska E. An analysis of the prevalence of thyroid autoantibodies: thyroid peroxidase antibodies (ATA) and thyroglobulin antibodies (ATG) in children with newly diagnosed diabetes mellitus type 1 during 2000-2004 in the Upper Silesia region, Poland. Acta Diabetol 2008;45:37-40.

494. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. Diabetes Care 1993 Aug;16(8):1131-6.

495. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, Pudar H, Dhunputh I, Letanoux M, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. Arch Intern Med 1990 Mar;150(3):589-93.

496. Carstens S, Sprehn M. Prehospital treatment of severe hypoglycaemia: a comparison of intramuscular glucagon and intravenous glucose. Prehosp Disaster Med 1998 Apr;13(2-4):44-50.

497. MacCuish AC, Munro JF, Duncan LJ. Treatment of hypoglycaemic coma with glucagon, intravenous dextrose, and mannitol infusion in a hundred diabetics. Lancet 1970 Nov 7;2(7680):946-9.

498. Namba M, Hanafusa T, Kono N, Tarui S. Clinical evaluation of biosynthetic glucagon treatment for recovery from hypoglycemia developed in diabetic patients. The GL-G Hypoglycemia Study Group. Diabetes Res Clin Pract 1993 Feb;19(2):133-8.

499. Aman J, Wranne L. Hypoglycaemia in childhood diabetes. II. Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. Acta Paediatr Scand 1988 Jul;77(4):548-53.

500. Stenninger E, Aman J. Intranasal glucagon treatment relieves hypoglycaemia in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1993 Oct;36(10):931-5.

501. Slama G, Alamowitch C, Desplanque N, Letanoux M, Zirinis P. A new non-invasive method for treating insulin-reaction: intranasal lyophylized glucagon. Diabetologia 1990 Nov;33(11):671-4.

502. Pontiroli AE, Calderara A, Pajetta E, Alberetto M, Pozza G. Intranasal glucagon as remedy for hypoglycemia. Studies in healthy subjects and type I diabetic patients. Diabetes Care 1989 Oct;12(9):604-8.

503. Hvidberg A, Christensen NJ, Hilsted J. Counterregulatory hormones in insulin-treated diabetic patients admitted to an accident and emergency department with hypoglycaemia. Diabet Med 1998 Mar;15(3):199-204.

504. Monsod TP, Tamborlane WV, Coraluzzi L, Bronson M, Yong-Zhan T, Ahern JA. Epipen as an alternative to glucagon in the treatment of hypoglycemia in children with diabetes. Diabetes Care 2001 Apr;24(4):701-4.

505. Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. Emerg Med J 2005 Jul;22(7):512-5.

506. Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, Levy CJ, Simonson DC, Quigley M, et al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. Diabetes Care 1999 Jul;22(7):1022-8.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

507. Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, Straumann M, Keller U, Fehm-Wolfsdorf G, et al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. J Behav Med 2005 Dec;28(6):587-94.

508. Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, Koeva L, Dachev S, Tcharaktchiev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. Int J Behav Med 2004;11(4):212-8.

509. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco 2008;Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08.

510. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. J Am Coll Cardiol 2005 May 3;45(9):1413-8.

511. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. Diabetes Care 2004 Dec;27(12):2898-904.

512. Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz SR, McGee DL. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. Arch Intern Med 2003 Jul 28;163(14):1735-40.

513. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey. Diabetes Care 2005 Jul;28(7):1588-93.

514. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, Yang L, Riccardi G, Stamler J. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival; 25-year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Arch Intern Med 2004 Jul 12;164(13):1438-43.

515. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 2001 Sep 13;345(11):790-7.

516. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. Heart 2004 Dec;90(12):1398-403.

517. McGin T, Guyatt G. Diagnosis. Clinical prediction Rules.User's Guides to the Medical Literature. A manual for evidence-based clinical practice. American Medical Association 2002.

518. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. J Epidemiol Community Health 2003 Aug;57(8):634-8.

519. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordon F, et al. [Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]. Rev Esp Cardiol 2003 Mar;56(3):253-61.

520. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health 2007 Jan;61(1):40-7.

521. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. JAMA 2007 Aug 22;298(8):902-16.

522. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. Diabetes 2008 Apr;57(4):995-1001.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

523. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. Lancet 2008 Oct 18;372(9647):1394-402.

524. Lopes de Jesus CC, Atallah AN, Valente O, Moça Trevisani VF. Pentoxifilina para la retinopatía diabética (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus 2008;4.

525. Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM, Stur M, Zourdani A, Caillon P, et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006 Dec;244(12):1591-600.

526. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. Lancet 1993 May 22;341(8856):1306-9.

527. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Metaanalysis of the effects of intensive glycemic control on late complications of type I diabetes mellitus. Online J Curr Clin Trials 1993 May 21;Doc No 60:5023.

528. White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. Diabetes 2010 May;59(5):1244-53.

529. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. The Kroc Collaborative Study Group. N Engl J Med 1984 Aug 9;311(6):365-72.

530. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. J Intern Med 1991 Aug;230(2):101-8.

531. Weinrauch LA, Sun J, Gleason RE, Boden GH, Creech RH, Dailey G, et al. Pulsatile intermittent intravenous insulin therapy for attenuation of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes mellitus. Metabolism 2010 Oct;59(10):1429-34.

532. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet 1998 Jan 3;351(9095):28-31.

533. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. N Engl J Med 2009 Jul 2;361(1):40-51.

534. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. Endocrinol Metab Clin North Am 2002 Sep;31(3):779-93.

535. Clinical study of ticlopidine in diabetic retinopathy. Belgian Ticlopidine Retinopathy Study Group (BTRS). Ophthalmologica 1992;204(1):4-12.

536. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. The TIMAD Study Group. Arch Ophthalmol 1990 Nov;108(11):1577-83.

537. Pagani A, Greco G, Tagliaferro V, Marena S, Pagano G. Dipyridamole administration in insulin-dependent diabetics with background retinopathy: a 36-month follow-up. Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental 1989;45:469-75.

538. Esmatjes E, Maseras M, Gallego M, Coves MJ, Conget I. Effect of treatment with an inhibitor of platelet aggregation on the evolution of background retinopathy: 2 years of follow-up. Diabetes Res Clin Pract 1989 Nov 6;7(4):285-91.

539. Cummins E, Facey K, Macpherson K, Morris A, Reay L, Slattery J. Health Technology Assessment of Organization of Services for Diabetic Retinopathy Screening (project). Glasgow: Health Technology Board for Scotland 2001.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

540. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. SIGN Publication 2010;No 116(Edinburgh: SIGN).

541. Khalaf SS, Al-Bdour MD, Al-Till MI. Clinical biomicroscopy versus fluorescein angiography: effectiveness and sensitivity in detecting diabetic retinopathy. Eur J Ophthalmol 2007 Jan;17(1):84-8.

542. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O'Keeffe C, Khunti K, Baker R, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy--a systematic review. Diabet Med 2000 Jul;17(7):495-506.

543. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F, III. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography--Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. Ophthalmology 1989 Jun;96(6):746-50.

544. Leese GP, Tesfaye S, gler-Harles M, Laws F, Clark DI, Gill GV, et al. Screening for diabetic eye disease by optometrists using slit lamps. J R Coll Physicians Lond 1997 Jan;31(1):65-9.

545. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, Pilotto E, Varano M, Cavarzeran F, et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. Am J Ophthalmol 2009 Jul;148(1):111-8.

546. Sharp PF, Olson J, Strachan F, Hipwell J, Ludbrook A, O'Donnell M, et al. The value of digital imaging in diabetic retinopathy. Health Technol Assess 2003;7(30):1-119.

547. Cummings E, Facey K, Macpherson K, Morris A, Reay L, Slattery J. Organisation of Services for Diabetic Retinopathy Screening. Health Technology Assessement Report 1 2002;Glasgow: Health Technology Board for Scotland.

548. Donaghue KC, Fairchild JM, Chan A, Hing SJ, Howard NJ, Silink M. Diabetes complication screening in 937 children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 1999 Mar;12(2):185-92.

549. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, Vora JP. Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme. Diabet Med 2003 Sep;20(9):758-65.

550. Olafsdottir E, Stefansson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. Br J Ophthalmol 2007 Dec;91(12):1599-601.

551. Vazquez JA, Hernaez MC, Natividad M, Soto E. Incidencia de retinopatía diabética a partir de un programa de despistaje en cámara no midriática empleado en pacientes diabéticos de la Comunidad Autonoma del País Vasco (CAPV). Investigación comisionada Vitoria-Gasteiz Departamento de Sanidad Gobierno Vasco 2003;Informe n.º Osteba D-06-03.

552. Obrador GT, Pereira BJ. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1998 Mar;31(3):398-417.

553. Gorriz JL, Beltrán S. Cambios inducidos por la enfermedad renal crónica en los pacientes con diabetes. Av Diabetol. 2010;26:235-41. Av Diabetol 2010;26:235-41.

554. Lameire N, Wauters JP, Termel JL, Van BW, Vanholder R. An update on the referral pattern of patients with end-stage renal disease. Kidney Int Suppl 2002 May;(80):27-34.

555. Gallego E, Lopez A, Lorenzo I, Lopez E, Llamas F, Illescas ML, et al. [Influence of early or late referral to nephrologist over morbidity and mortality in hemodialysis]. Nefrologia 2003;23(3):234-42.

556. Winkelmayer WC, Owen WF, Jr., Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. J Am Soc Nephrol 2003 Feb;14(2):486-92.

557. Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2006 Aug;21(8):2133-43.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

558. Lopez RK, Garcia Lopez FJ, de Alvaro MF, Alonso J. Perceived mental health at the start of dialysis as a predictor of morbidity and mortality in patients with end-stage renal disease (CALVIDIA Study). Nephrol Dial Transplant 2004 Sep;19(9):2347-53.

559. Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M, et al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Ile-de-France area: a prospective study in 1998. Nephrol Dial Transplant 2000 Dec;15(12):2000-6.

560. Lameire N, Van BW. The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist—a European survey. Nephrol Dial Transplant 1999;14 Suppl 6:16-23.

561. Mora-Fernandez C, Muros M, Jarque A, Gonzalez-Cabrera F, Garcia-Perez J, Navarro J. [Characteristics of the diabetic patients referred for the first time to the nephrologist]. Nefrologia 2007;27(2):154-61.

562. Kanter J, Puerta CM, Goicoechea M, Garcia DS, Gomez-Campdera F, Luno J. What features show patients referred for the first time to an outpatient nephrology clinic? Nefrologia 2005;25 Suppl 4:4-6.

563. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocr Pract 2004;10:4-9.

564. Burden R, Tomson C. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. Clin Med 2005 Nov;5(6):635-42.

565. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez PE, Alvarez GF, et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. Nefrologia 2008;28(3):273-82.

566. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2001 Mar 6;134(5):370-9.

567. Jerums G, Allen TJ, Campbell DJ, Cooper ME, Gilbert RE, Hammond JJ, et al. Long-term comparison between perindopril and nifedipine in normotensive patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. Am J Kidney Dis 2001 May;37(5):890-9.

568. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. Diabetes Care 2000 Dec;23(12):1725-30.

569. Kopf D, Schmitz H, Beyer J, Frank M, Bockisch A, Lehnert H. A double-blind trial of perindopril and nitrendipine in incipient diabetic nephropathy. Diabetes Nutr Metab 2001 Oct;14(5):245-52.

570. Giorgino F, Laviola L, Cavallo PF, Solnica B, Fuller J, Chaturvedi N. Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric Type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetologia 2004 Jun;47(6):1020-8.

571. Ficociello LH, Perkins BA, Silva KH, Finkelstein DM, Ignatowska-Switalska H, Gaciong Z, et al. Determinants of progression from microalbuminuria to proteinuria in patients who have type 1 diabetes and are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol 2007 May;2(3):461-9.

572. Ciavarella A, Silletti A, Forlani G, Morotti L, Borgnino LC, D'Apote M, et al. A screening test for microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetes Res Clin Pract 1989 Nov 6;7(4):307-12.

573. Ahn CW, Song YD, Kim JH, Lim SK, Choi KH, Kim KR, et al. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. Yonsei Med J 1999 Feb;40(1):40-5.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

574. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1994 Mar;37(3):278-85.

575. National Kidney Foundation. KDOQI™ Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 49 2007;suppl 2:S1-S180.

576. McCabe CJ, Stevenson RC, Dolan AM. Evaluation of a diabetic foot screening and protection programme. Diabet Med 1998 Jan;15(1):80-4.

577. Lavery LA, Wunderlich RP, Tredwell JL. Disease management for the diabetic foot: effectiveness of a diabetic foot prevention program to reduce amputations and hospitalizations. Diabetes Res Clin Pract 2005 Oct;70(1):31-7.

578. Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meucci G, Fusilli D, Alviggi L, et al. Improvement of diabetic foot care after the Implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): results of a 5-year prospective study. Diabetes Res Clin Pract 2007 Feb;75(2):153-8.

579. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2009. Diabetes Care 2009 Jan;32 Suppl 1:S13-S61.

580. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA 2005 Jan 12;293(2):217-28.

581. Mayfield JA, Sugarman JR. The use of the Semmes-Weinstein monofilament and other threshold tests for preventing foot ulceration and amputation in persons with diabetes. J Fam Pract 2000 Nov;49(11 Suppl):S17-S29.

582. Oyer DS, Saxon D, Shah A. Quantitative assessment of diabetic peripheral neuropathy with use of the clanging tuning fork test. Endocr Pract 2007 Jan;13(1):5-10.

583. Nather A, Neo SH, Chionh SB, Liew SC, Sim EY, Chew JL. Assessment of sensory neuropathy in diabetic patients without diabetic foot problems. J Diabetes Complications 2008 Mar;22(2):126-31.

584. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993 Jul 7;270(1):83-90.

585. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz dT, I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. J Urol 2001 Aug;166(2):569-74.

586. Setter SM, Iltz JL, Fincham JE, Campbell RK, Baker DE. Phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction. Ann Pharmacother 2005 Jul;39(7-8):1286-95.

587. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD002187.

588. Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease: efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors in men with both conditions. Mayo Clin Proc 2009 Feb;84(2):139-48.

589. Hatzimouratidis K. Erectile dysfunction and diabetes mellitus. Insulin 2009;4(2):114-22.

590. Apomorphine for erectile dysfunction. Bandolier Journal 2007.

591. Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O'neil J, Buttler S. Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. The Apomorphine Study Group. Urology 2000 Jul;56(1):130-5.

592. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. Eur Urol 2001 May;39(5):558-3.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

593. Von Keitz AT, Stroberg P, Bukofzer S, Mallard N, Hibberd M. A European multicentre study to evaluate the tolerability of apomorphine sublingual administered in a forced dose-escalation regimen in patients with erectile dysfunction. BJU Int 2002 Mar;89(4):409-15.

594. Gontero P, D'Antonio R, Pretti G, Fontana F, Panella M, Kocjancic E, et al. Clinical efficacy of Apomorphine SL in erectile dysfunction of diabetic men. Int J Impot Res 2005 Jan;17(1):80-5.

595. Eardley I, Wright P, MacDonagh R, Hole J, Edwards A. An open-label, randomized, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. BJU Int 2004 Jun;93(9):1271-5.

596. Perimenis P, Markou S, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Athanasopoulos A, Liatsikos E, et al. Efficacy of apomorphine and sildenafil in men with nonarteriogenic erectile dysfunction. A comparative crossover study. Andrologia 2004 Jun;36(3):106-10.

597. Afif-Abdo J, Teloken C, Damiao R, Koff W, Wroclawski E, Yamasaki R, et al. Comparative cross-over study of sildenafil and apomorphine for treating erectile dysfunction. BJU Int 2008 Sep;102(7):829-34.

598. Porst H, Behre HM, Jungwirth A, Burkart M. Comparative trial of treatment satisfaction, efficacy and tolerability of sildenafil versus apomorphine in erectile dysfunction--an open, randomized cross-over study with flexible dosing. Eur J Med Res 2007 Feb 26;12(2):61-7.

599. Giammusso B, Colpi GM, Cormio L, Ludovico G, Soli M, Ponchietti R, et al. An open-label, randomized, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. Urol Int 2008;81(4):409-15.

600. Maclennan KM, Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Examination of the safety and use of apomorphine prescribed in general practice in England as a treatment for erectile dysfunction. BJU Int 2006 Jul;98(1):125-31.

601. Atienza G. La prótesis de pene en el tratamiento de la disfunción eréctil. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Conselleria de Sanidade Serie Avaliación de tecnologías Informes de Avaliación Galicia, avalia-t Subdirección Xeral de Aseguramento e Planificación Sanitaria 2005;INF2005/02.

602. Natali A, Olianas R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. J Sex Med 2008 Jun;5(6):1503-12.

603. Tang Y, Wen J, Jiang X, Yang J, Huang K, Tang J, et al. Intracavernous injection of alprostadil sterile power (prostaglandin E 1,caverject) for treatment of erectile dysfunction: A 8-years experience. Chinese Journal of Andrology 2007;21(9):16-8+25.

604. Melnik T, Soares BG, Nasselo AG. Psychosocial interventions for erectile dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD004825.

605. Nunez MC, Rios GE, Martinez-Pineiro LL, Julve VE, Pastor AT, Cortes GR, et al. [Treatment of erectile dysfunction with vacuum devices]. Arch Esp Urol 2000 Nov;53(9):819-25.

606. Chen J, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Greenstein A. Concomitant use of sildenafil and a vacuum entrapment device for the treatment of erectile dysfunction. J Urol 2004 Jan;171(1):292-5.

607. Israilov S, Shmuely J, Niv E, Engelstein D, Livne P, Boniel J. Evaluation of a progressive treatment program for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. Int J Impot Res 2005 Sep;17(5):431-6.

608. Chen J, Mabjeesh NJ, Greenstein A. Sildenafil versus the vacuum erection device: patient preference. J Urol 2001 Nov;166(5):1779-81.

609. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. N Engl J Med 1996 Apr 4;334(14):873-7.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

610. Colli E, Calabro A, Gentile V, Mirone V, Soli M. Alprostadil sterile powder formulation for intracavernous treatment of erectile dysfunction. Eur Urol 1996;29(1):59-62.

611. Eastman RC, Chase HP, Buckingham B, Hathout EH, Fuller-Byk L, Leptien A, et al. Use of the GlucoWatch biographer in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 3(3):127-34, 2002 Sep.

612. Tsai YS, Lin JS, Lin YM. Safety and efficacy of alprostadil sterile powder (S. Po., CAVERJECT) in diabetic patients with erectile dysfunction. Eur Urol 2000 Aug;38(2):177-83.

613. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L, Kim SC, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. Int J Impot Res 2001 Dec;13(6):317-21.

614. Dominguez M, Gutierrez A, Blasco P, Vega P, et al. El test de inyección intracavernosa con pge1 en la disfunción eréctil: nuestra experiencia. Actas Urol Esp 2000;24(10):796-800.

615. Helme R. Drug treatment of neuropathic pain. Austr Prescr 2006;29:72-5.

616. Actualización en el tratamiento del dolor neuropático. Infac 2007;15(Nº 3).

617. Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. BMJ 2007 Jul 14;335(7610):87.

618. Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A, Vissers K. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. Diabetes Metab Res Rev 2005 May;21(3):231-40.

619. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD005452.

620. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD005451.

621. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD003726.

622. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005 Jun 22;293(24):3043-52.

623. Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandhi P. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. Diabet Med 2007 Apr;24(4):377-83.

624. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. J Palliat Med 2006 Feb;9(1):29-40.

625. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005 Mar 31;352(13):1324-34.

626. Chou R, Carson S, Chan KS. Garbapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analysis of randomized controlled trials. J Gen Intern Med 2008;24(2):178-88.

627. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le T, et al. Meta-analysis of duloxetine and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropatic pain. 2009;9:6-19. BMC Neurology 2009;9:6-19.

628. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised controlled trials. BMC Neurology 2008;8:29-37.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

629. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. Swiss Med Wkly 2010 May 29;140(21-22):297-306.

630. Agrawal RP, Goswami J, Jain S, Kochar DK. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. Diabetes Res Clin Pract 2009 Mar;83(3):371-8.

631. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. Eur J Pain 2008 Aug;12(6):804-13.

632. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2008 Jul;22(4):241-5.

633. Datta J. Moving up with Diabetes: The Transition from Paediatric to Adult Care. National Children´s Bureau Books 2003.

634. Jefferson IG, Swift PG, Skinner TC, Hood GK. Diabetes services in the UK: third national survey confirms continuing deficiencies. Arch Dis Child 2003 Jan;88(1):53-6.

635. Kipps S, Bahu T, Ong K, Ackland FM, Brown RS, Fox CT, et al. Current methods of transfer of young people with Type 1 diabetes to adult services. Diabet Med 2002 Aug;19(8):649-54.

636. Pacaud D, McConnell B, Huot C, Aebi C, Yale J. Transition from pediatric care to adult care for insulin-dependent diabetes patients. Canadian Journal of Diabetes Care 1996;20:14-20.

637. Court JM. Issues of transition to adult care. J Paediatr Child Health 1993;29 Suppl 1:S53-S55.

638. Eiser C, Flynn M, Green E, Havermans T, Kirby R, Sandeman D, et al. Coming of age with diabetes: patients' views of a clinic for under-25 year olds. Diabet Med 1993 Apr;10(3):285-9.

639. Salmi J, Huupponen T, Oksa H, Oksala H, Koivula T, Raita P. Metabolic control in adolescent insulin-dependent diabetics referred from pediatric to adult clinic. Ann Clin Res 1986;18(2):84-7.

640. Vanelli M, Caronna S, Adinolfi B, Chiari G, Gugliotta M, Arsenio L. Effectiveness of an uninterrupted procedure to transfer adolescents with Type 1 diabetes from the Paediatric to the Adult Clinic held in the same hospital: eight-year experience with the Parma protocol. Diabetes Nutr Metab 2004 Oct;17(5):304-8.

641. Busse FP, Hiermann P, Galler A, Stumvoll M, Wiessner T, Kiess W, et al. Evaluation of patients' opinion and metabolic control after transfer of young adults with type 1 diabetes from a pediatric diabetes clinic to adult care. Horm Res 2007;67(3):132-8.

642. Holmes-Walker DJ, Llewellyn AC, Farrell K. A transition care programme which improves diabetes control and reduces hospital admission rates in young adults with Type 1 diabetes aged 15-25 years. Diabetic Medicine 24(7):764-9, 2007 Jul.

643. European Diabetes Policy Group. A Desktop Guide To Type 1 (Insulin-dependent) Diabetes Mellitus. International Diabetes Federation (Europe), Brussels 1998.

644. A WHO Family Planning Cornerstone. Medical elegibility criteria for contraceptive use. World Health Organization 2009;Fourth edition.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco