



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **TASENDE FERNÁNDEZ, CLARA**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D325-DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 14/02/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **JULIA ÁLVAREZ HERNÁNDEZ // JOSÉ ANTONIO RUBIO GARCÍA**.

Sobre el siguiente tema: *TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL, ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO SOBRE EL MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA Y SU RELACIÓN CON DISTINTAS VARIABLES CLÍNICAS EN UNA POBLACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO1 DE LA COMUNIDAD DE MADRID*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 14 de febrero de 2017

EL PRESIDENTE


Fdo.: M. Acuña de Utrera

EL SECRETARIO


Fdo.: Nancy Ojeda

EL VOCAL


Fdo.: MARGARIDA JANSÁ

FIRMA DEL ALUMNO,


Fdo.:

Con fecha 22 de febrero de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

13/1/19

El presente informe se elabora en virtud de la
comisión de servicios que me ha sido encomendada
por el Sr. Director General de la Empresa, para
el estudio de la situación de los recursos humanos
de la Empresa y la elaboración de un informe
que permita conocer la situación de los recursos
humanos de la Empresa y la elaboración de un
informe que permita conocer la situación de los
recursos humanos de la Empresa.



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 22 de febrero, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *TASENDE FERNÁNDEZ, CLARA*, el día 14 de febrero de 2017, titulada *TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL, ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO SOBRE EL MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA Y SU RELACIÓN CON DISTINTAS VARIABLES CLÍNICAS EN UNA POBLACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO1 DE LA COMUNIDAD DE MADRID*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 22 de febrero de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: TASENDE FERNÁNDEZ, CLARA

Secretario del Tribunal: BLANCA OLIVAN PALACIOS.

Directores de Tesis: JULIA ÁLVAREZ HERNÁNDEZ // JOSÉ ANTONIO RUBIO GARCÍA



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**“TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL, ADAPTACIÓN Y
VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO SOBRE EL MIEDO
A LA HIPOGLUCEMIA Y SU RELACIÓN CON DISTINTAS
VARIABLES CLÍNICAS EN UNA POBLACIÓN CON
DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE LA COMUNIDAD DE
MADRID”**

Tesis Doctoral presentada por:

CLARA TASENDE FERNÁNDEZ

Directores:

Dra. J. Álvarez Hernández

Dr. J.A. Rubio García

Alcalá de Henares, 2016.

INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS SOBRE LA IDONEIDAD DEL
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DESARROLLADO POR LA DOCTORANDA
CLARA TASENDE FERNÁNDEZ.

Doña Clara Tasende Fernández, ha desarrollado, bajo la codirección de Doña Julia Álvarez Hernández y de Don José Antonio Rubio García, el proyecto de investigación titulado "TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL, ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO SOBRE EL MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA Y SU RELACIÓN CON DISTINTAS VARIABLES CLÍNICAS EN UNA POBLACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE LA COMUNIDAD DE MADRID"

Este proyecto busca dar un paso más en el conocimiento del miedo a la hipoglucemia y de forma concreta disponer de un cuestionario en español, que nos permita cuantificar el miedo a la hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. El doctorando durante la realización del citado proyecto y bajo la dirección de ambos codirectores, ha demostrado con el desarrollo del mismo, capacidad en varios aspectos que le otorgan la posibilidad de optar al título del grado de Doctor en Medicina tras finalizar el mismo. Entre los aspectos a reseñar destacamos:

1. Capacidad de revisar el tema que nos ocupa en profundidad, determinando el conocimiento actual del mismo.
2. Actuar de acuerdo a la metodología científica por lo que respecta a la definición de los problemas, la formulación de hipótesis, la selección de la estrategia y de la metodología experimental.
3. Exponer con rigor y precisión las características de la muestra a analizar en el estudio, y de los parámetros seleccionados en el estudio.
4. Buscar, obtener, organizarse e interpretar información biomédica en las bases de datos y en fuentes diversas.
5. Seleccionar la bibliografía más actual y manejar las fuentes documentales que mayor relación presenten con el tema abordado.
6. Conocer y saber las normas éticas y legales relativas a la experimentación humana.

Para que conste donde convenga, firmado a fecha de 17 de noviembre de 2016



Prof. Dra. J. Álvarez Hernández



Prof. Dr. J.A. Rubio García



***Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina y Director del
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas***

INFORMA QUE:

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D^a. Clara Tasende Fernández titulado “Traducción al español, adaptación y validación de un cuestionario sobre el miedo a la hipoglucemia y su relación con distintas variables clínicas en una población con diabetes mellitus tipo 1 de la Comunidad de Madrid”, realizado bajo la dirección de los Dres. D^a. Julia Álvarez Hernández y D. José Antonio Rubio García, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a veinticuatro de noviembre de dos mil dieciséis.

*A Charlie, Carlos y Juan
A mis padres y hermano*

AGRADECIMIENTOS

A todas aquellas personas que de manera desinteresada han colaborado en la realización de este proyecto.

A todos los pacientes participantes, sin los cuales este proyecto no habría sido posible.

Al Hospital Universitario Príncipe de Asturias, en especial a todas y cada una de las personas que componen el servicio de Endocrinología y Nutrición, gracias por ser el mejor equipo que conozco y que cada día sea un placer trabajar a vuestro lado disfrutando de nuestra profesión. Gracias una vez más por vuestra colaboración en este trabajo, que ha hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

En especial dar las gracias a mis directores de tesis, que han sido y son mis maestros en mi formación tanto profesional como investigadora, por su inestimable ayuda sin la cual esta tesis no hubiese visto la luz. A la Dra. Julia Álvarez Hernández por compartir su experiencia y sabiduría además de transmitirme su capacidad incansable de trabajo y responsabilidad. Al Dr. José Antonio Rubio García por todo su tiempo, disponibilidad, dedicación, conocimiento y capacidad de guiar las ideas que han hecho realidad este proyecto.

Al profesor Dr. Rafael San Martín, por su inestimable apoyo metodológico en este proyecto.

A mi familia y a mi “otra familia” por los consejos, el cuidado y la ayuda de cada día.

A mis amigos que me hacen sentir una persona muy afortunada. No hace falta que los nombre, ellos saben quiénes son y lo importantes que son para mí y, aunque no nos vemos todo lo que nos gustaría, tengo la suerte de poder sentirme siempre acompañada.

A mis padres y a mi hermano Juan por ayudarme y enseñarme a lograr mis sueños con su apoyo y cariño incondicionales.

A Charlie por cuidarme cada día, estar siempre a mi lado y por la confianza en todos y cada uno de nuestros proyectos vitales, esta tesis es también tuya.

A Carlos y al futuro Juan que son sencillamente lo mejor que me ha pasado en la vida, “la felicidad con piernas”.

A todos, mi eterno agradecimiento.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE FIGURAS	4
ÍNDICE DE TABLAS	6
SUMMARY	8
1.-INTRODUCCIÓN	10
1.1-EVIDENCIAS PRELIMINARES.....	11
1.2-DEFINICIÓN DE HIPOGLUCEMIA.....	14
1.3-MECANISMO DE LA HIPOGLUCEMIA	17
1.4-EPIDEMIOLOGIA DE HIPOGLUCEMIA	21
1.4.1-Tipo de diabetes	21
1.4.2-Tipo de tratamiento.....	23
1.4.3-Duración de la enfermedad	25
1.5-FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA	26
1.5.1-Objetivos metabólicos.....	26
1.5.2-Hipoglucemia silente o inadvertida	27
1.5.3-Edad y tiempo de evolución de la diabetes.	28
1.5.4-Antecedente de hipoglucemia grave previa.....	29
1.5.5-Otros factores que comportan el riesgo de hipoglucemia.....	29
1.6-COSTES SOCIOECONÓMICOS DE LA HIPOGLUCEMIA	31
1.7-CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA HIPOGLUCEMIA	35
1.8-HIPOGLUCEMIA Y CALIDAD DE VIDA	39
1.9-CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN DIABÉTICOS EN POBLACIÓN ESPAÑOLA (EsDQOL)	41
1.10-MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA.....	43
1.11-MEDIDAS PARA REDUCIR EL MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA	48
1.11.1-Prevención y tratamiento	49
1.11.2-Educación. Terapia cognitivo conductual.	50
1.11.3-Nuevas tecnologías	54
1.11.4-Ejercicio físico.....	56
1.11.5-Conducción de vehículos o maquinaria pesada	56
1.11.6-Actividad laboral	57
1.11.7-Otros.....	58
1.12-HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DEL MIEDO A HIPOGLUCEMIA: CUESTIONARIOS.	59
1.13-IMPORTANCIA DE LA ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DE LOS CUESTIONARIOS EN SALUD.....	61
1.14- DESARROLLO HISTÓRICO DEL CUESTIONARIO DE MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA.....	63
2.-JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	65
3.-HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	67
3.1-HIPÓTESIS DE TRABAJO	68
3.2-OBJETIVOS.....	69
3.2.1-Principales	69
3.2.2-Secundarios.....	69
4.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	71

4.1-PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	72
4.2-SUJETOS A ESTUDIO.....	74
4.2.1 Criterios de inclusión.....	74
4.2.2 Criterios de exclusión.....	74
4.3-TIPO DE ESTUDIO.....	75
4.4-DISEÑO DEL ESTUDIO.....	76
4.4.1-Traducción al español, adaptación y validación del cuestionario HFS en una población con DM1.....	76
4.4.2- Trabajo de campo: administración del cuestionario del EsHFS. Emplazamiento.....	78
4.4.3- Asociación del resultado final del cuestionario del EsHFS.....	79
4.5-VARIABLES DEL ESTUDIO.....	80
4.5.1-Registro de datos demográficos.....	80
4.5.2-Datos antropométricos.....	81
4.5.3-Determinaciones bioquímicas.....	82
4.5.4-Datos cuantitativos de los cuestionarios.....	82
4.6-PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	83
4.6.1-Recogida de datos y expresión de los mismos.....	83
4.6.2-Validación, factibilidad y fiabilidad del cuestionario traducido EsHFS.....	84
4.6.3-Análisis de los datos y su asociación con los resultados del cuestionario EsHFS.....	85
4.6.4-Análisis estadístico de las variables.....	85
4.7-PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA.....	87
4.8-CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.....	89
4.9-FINANCIACIÓN DEL TRABAJO Y RECURSOS CON LO QUE SE CUENTA.....	90
5.-RESULTADOS.....	91
5.1-DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	92
5.1.1-Población incluida.....	92
5.1.2-Datos demográficos.....	94
5.1.3-Datos clínicos.....	96
5.2-CUESTIONARIO DE MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA (EsHFS).....	104
5.2.1.- Traducción, retro traducción y consenso de la versión final por el panel de experto.....	104
5.2.2.- Depuración y fiabilidad del cuestionario EsHFS.....	107
5.2.3- Factibilidad, validación y estabilidad del cuestionario EsHFS.....	113
Factibilidad del cuestionario EsHFS.....	113
5.2.4- Resultados del cuestionario EsHFS.....	118
5.3-CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA (EsDQOL).....	122
5.4-ASOCIACIONES ENTRE LAS DIFERENTES SUBESCALAS DE EsHFS Y VARIABLES DE LA MUESTRA.....	127
5.5-ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	143
6.-DISCUSIÓN.....	144
6.1.-CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	146
6.2.-DESARROLLO DEL CUESTIONARIO DE MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA EsHFS.....	152
6.3.-CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA (EsDQOL).....	157
6.4.-ASOCIACIÓN ENTRE EsHFS Y VARIABLES DE LA MUESTRA.....	159
6.5.-LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	166

7.-CONCLUSIONES	168
8.-GLOSARIO	172
9.- APÉNDICES	174
Apéndice I: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA(EsDQOL).....	175
Apéndice II: CUESTIONARIO ORIGINAL Hypoglycemic Fear Survey (HFS)	
.....	181
Apéndice III: HOJA INFORMATIVA SOBRE CARACTERÍSTICAS DEL	
ESTUDIO	183
Apéndice IV: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO Y HOJA	
INFORMATIVA (PACIENTE)	186
Apéndice V: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	187
Apéndice VI: DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN	
CLÍNICA.....	189
10.- BIBLIOGRAFÍA	190

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos de defensa fisiológicos contra la hipoglucemia.	18
Figura 2: Esquema de la IAAH, Insuficiencia Autonómica Asociada a Hipoglucemia.....	20
Figura 3: Riesgo de hipoglucemia grave vs HbA1c en estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).....	23
Figura 4: Costes de complicaciones de la diabetes, expresadas en euros y ajustados a datos de inflación 2008.	32
Figura 5: Coste de tratamiento de episodio de hipoglucemia grave en diabéticos tipo 1 y tipo 2 en España.	34
Figura 6: Reducción de episodios de hipoglucemia.	53
Figura 7: Esquema del diseño del estudio.	77
Figura 8: Mapa del área de influencia de la muestra.....	78
Figura 9: Desarrollo del periodo de reclutamiento.....	92
Figura 10: Años de recogida de muestra	93
Figura 11: Histograma de frecuencia de edad en años.....	94
Figura 12: Histograma de frecuencia de años de evolución de la diabetes.	96
Figura 13: Histograma de frecuencia de autoanálisis de glucemia capilares por semana.	99
Figura 14: Histograma de frecuencia de HbA1c en la muestra	100
Figura 15: Histograma de frecuencia de hipoglucemias no graves por semana	101
Figura 16: Histograma de frecuencia de hipoglucemias graves por año.....	102
Figura 17: Histograma de frecuencia de los tiempos de respuesta.....	113
Figura 18: Representación de la correlación test-retest EsHFS global	115
Figura 19: Representación de la correlación test-retest EsHFS subescala 1 o Preocupación.	115
Figura 20: Representación de la correlación test-retest EsHFS subescala 2 o Comportamiento asociado a evitación	116
Figura 21: Representación de la correlación test-retest EsHFS subescala 3 o Comportamientos que producen hiperglucemia para evitar presentar una hipotética hipoglucemia.....	116
Figura 22: Histograma de frecuencia de puntuación EsHFS global.	118
Figura 23: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Preocupación.	119
Figura 24: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Comportamiento asociado a evitación.	120
Figura 25: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Comportamiento que induce hiperglucemia.	121
Figura 26: Histograma de frecuencia de puntuación EsDQOL global.	122
Figura 27: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Satisfacción.	123
Figura 28: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Impacto.	124

Figura 29: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL- Preocupación-Social.	125
Figura 30: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL- Preocupación por DM.....	126

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Efectos de un tratamiento intensivo vs convencional sobre el riesgo de hipoglucemia grave en DM2.....	24
Tabla 2: Factores de riesgo de hipoglucemia grave en DM1	26
Tabla 3: Factores de riesgo de miedo a la hipoglucemia.	44
Tabla 4: Descripción de la variable edad	94
Tabla 5: Distribución por actividad laboral agrupadas de la muestra	95
Tabla 6: Descripción de la variable evolución de la DM	96
Tabla 7: Distribución de IMC en la muestra.....	97
Tabla 8: Distribución de las principales complicaciones crónicas.	97
Tabla 9: Distribución de dosis de insulina UI kg peso/día en la muestra.....	98
Tabla 10: Distribución de frecuencia de autoanálisis de glucemia capilares por semana.	99
Tabla 11: Distribución de frecuencia de HbA1c.....	100
Tabla 12: Distribución de frecuencia de glucemia capilar.	100
Tabla 13: Distribución de frecuencia de hipoglucemias no graves por semana	101
Tabla 14: Distribución de existencia de hipoglucemia grave en último año. ..	102
Tabla 15: Versión original en inglés del HFS y la versión traducida al español EsHFS.....	105
Tabla 16: Análisis exploratorio de componentes.	108
Tabla 17: Cuestionario miedo a la hipoglucemia versión final (EsHFS versión final)	110
Tabla 18: Subescala 1 o de Preocupación. (α de Cronbach 0,939)	111
Tabla 19: Subescala 2 o de Comportamiento asociado a evitación. (α de Cronbach 0,6).....	112
Tabla 20: Subescala 3 o de Comportamiento que producen hiperglucemia. (α de Cronbach 0,728).....	112
Tabla 21: Correlación de Pearson entre resultados del cuestionario de calidad de vida (EsQOL) y cada una de sus subescalas y los resultados del cuestionario EsHFS y sus subescalas.	114
Tabla 22: Descripción de las variables EsHFS global.	118
Tabla 23: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Preocupación.	119
Tabla 24: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Comportamiento asociado a evitación.	120
Tabla 25: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Comportamiento que induce hiperglucemia.	121
Tabla 26: Distribución de frecuencia de puntuación EsDQOL global.	122
Tabla 27: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Satisfacción.	123
Tabla 28: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Impacto.	124
Tabla 29: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Preocupación-Social.	125

Tabla 30: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Preocupación por DM.....	126
Tabla 31: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la edad de los sujetos en cuartiles.	127
Tabla 32: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función del sexo de los sujetos.	128
Tabla 33: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la etnia de los sujetos.	128
Tabla 34: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la situación civil de los sujetos.	129
Tabla 35: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función del nivel de estudios o formación.	130
Tabla 36: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de los años de evolución en cuartiles.	131
Tabla 37: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la pauta de terapia insulínica.	132
Tabla 38: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de si el paciente tenía HTA.....	133
Tabla 39: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la presencia o no de polineuropatía diabética.	134
Tabla 40: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función del número de hipoglucemias no graves por semana en cuartiles.....	135
Tabla 41: Correlación de Pearson entre resultados de las subescalas del EsHFS y la frecuencia de hipoglucemia no graves (HNG) por semana.	136
Tabla 42: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la existencia de antecedentes de HG.....	136
Tabla 43: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la presencia o no de hipoglucemia asintomática.....	137
Tabla 44: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la frecuencia autoanálisis de glucemia capilar por semana en cuartiles.	138
Tabla 45: Correlación de Pearson entre resultados de las subescalas del EsHFS y la frecuencia de autoanálisis de glucemia capilar por semana.	138
Tabla 46: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de los valores de glucemia medias capilares en cuartiles.	139
Tabla 47: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de las desviaciones estándar obtenida a partir de los autoanálisis de glucemia medias capilares en cuartiles.....	140
Tabla 48: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de las determinaciones de HbA1c en cuartiles.	141
Tabla 49: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función del control metabólico, (HbA1c > ó < 8,4%).....	142
Tabla 50: Análisis de regresión lineal múltiple en cada una de las subescalas del EsHFS.	143

SUMMARY

Background

Hypoglycemia remains the mayor limiting factor in achieving optimal blood glucose control in persons with type 1 diabetes (T1D). In many individuals with diabetes, the unpleasant symptoms and negative consequences associated with hypoglycemia may result in fear of hypoglycemia (FOH). This fear may have significant clinical implications for diabetes self-management, psychological well-being and quality of life. In this context is crucial to diagnose individuals at risk of fear of hypoglycemia. Fear of hypoglycemia can be assessed with the Hypoglycemia Fear Survey (HFS) published by Cox et colleague in 1987 which had been adapted to many countries, not in Spain and it is still the gold standard in this field.

Objectives

- 1)To translate, adapt and validate de original HFS into a Spanish version of the Fear of Hypoglycemia survey (EsHFS).
- 2)To examine sociodemographic and clinical factors associated with fear of hypoglycemia in adults with T1D.

Patients and methods

The HFS was translated using the forward-backward translation method and was thereafter answered by 163 T1D. The psychometric properties were investigated using exploratory factor analysis, Cronbach's alpha, content and convergent validity. Univariate analysis and multiple steps wise linear regression analysis were used in the statistical analysis of the data.

Results

One-hundred and sixty-three subjects with T1D answered the Spanish version of HFS, EsHFS. Mean age (SD) 36 (10) years, mean diabetes duration 18 years, 55% women, 60% married/having a partner, 32% with university studies, 24% using insulin pumps, mean HbA1c 7.7%, 54% had severe hypoglycemia events reported and 35% had impaired awareness of hypoglycemia.

A three-factor solution showed the best fit for EsHFS, HFS-Worry subscale and with two subscales emerging from the HFS-Behaviour subscale, one representing tendencies towards maintenance of high blood glucose and the other behavior to avoid hypoglycemia. Subscale item analysis showed excellent fit, with a Cronbach α coefficient for internal validity of 0.92, a correlation coefficient for test-retest reliability of $r=0.92$ and a good point measure correlation.

Several clinical factors: gender (female), age, level of studies, having a partner, self-monitoring, pump therapy and $HbA1c > 8.4\%$ were significantly associated with the EsHFS scores.

The EsHFS was significantly associated with: frequency of non-severe hypoglycemia, subjects who had experienced history of severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness, on which the scores were higher.

Conclusions

The Spanish version of the HFS, EsHFS, displayed good psychometric properties. It is known that fear of hypoglycemia is related to some social and clinical variables. Knowledge of these variables as well as the use of EsHFS could be helpful to identify patients with higher fear to suffer hypoglycemia who may benefit from interventions to reduce it.

The EsHFS could be considered a useful tool for evaluating fear of hypoglycemia in patients with T1D Spanish-speakers from our country.

1.-INTRODUCCIÓN

1.1-EVIDENCIAS PRELIMINARES

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se caracteriza por hiperglucemia y que condiciona daño tisular cuando el control no es adecuado. La International Diabetes Federation (IDF) estimó que en el año 2015 existían 415 millones de personas con DM en el mundo, y que 1 de cada 10 pacientes tienen DM1 (DM1), si bien estos datos son menos conocidos para regiones emergentes y más deprimidas económicamente¹. Mejor se conocen las estimaciones de DM1 en niños. Así la IDF estimó que el año 2015 había 540.000 niños con DM1 por debajo de los 15 años ¹.

El seguimiento de una enfermedad crónica como es la DM implica modificaciones del estilo de vida, seguimiento de hábitos saludables y en el caso de la DM1 continuos ajustes de la pauta de insulina en relación a lo que se ingiere, actividad física y aspectos tan cambiantes como el grado de estrés psicológico, situación de enfermedad aguda y sus propios ritmos biológicos. Esta continua atención por parte del paciente, autocontrol, puede resultar en formas de comportamiento que interfieren con lo que debería de ser un adecuado tratamiento y, en última instancia, con el control de la enfermedad. El objetivo principal del tratamiento del paciente diabético es conseguir un buen control metabólico para prevenir las posibles complicaciones a largo plazo tanto micro como macrovasculares.

Un buen control metabólico requiere mantener unos niveles de glucemia lo más cercano a los parámetros de normalidad, lo cual previene el desarrollo de complicaciones crónicas y evita los potenciales daños derivados de la hipoglucemia iatrogénica. Para alcanzar este objetivo se requiere educación diabetológica, decisiones estratégicas de manejo adaptadas a cada situación, autocontroles frecuentes de niveles de glucosa y capacidad de evitar tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia. El no conseguir este objetivo se puede deber a factores biológicos y psicosociales como el sobre tratamiento y/o elección no apropiada de alimentos, bebida y en ciertos casos, el ejercicio físico ².

Múltiples estudios señalan que un mejor control metabólico, cuantificado mediante la HbA1c, resulta en un descenso de las complicaciones micro y macrovasculares, sin embargo, esta reducción de HbA1c está asociada con el aumento significativo de la incidencia de hipoglucemias, especialmente en pacientes con tratamiento intensivo ^{2, 3, 4, 5, 6 y 7}.

Dentro de las hipoglucemias, la que reviste mayor gravedad es la hipoglucemia grave (HG), dado que si es mantenida en el tiempo puede ocasionar muerte cerebral. Sin embargo, hipoglucemias menos severas, que son las más frecuentes, pueden llevar a un desenlace fatal, al condicionar una arritmia cardíaca asociada a la respuesta simpaticoadrenérgica de la hipoglucemia. Una de las causas reconocidas de mortalidad en la diabetes es la hipoglucemia, aspecto bien conocido desde la introducción de la insulino terapia de la DM1 y que sigue refrendado en estudios recientes ^{8 y 9}. La ratio estimada de muerte en pacientes con DM1 a causa de la hipoglucemia varían entre el 4-10% ¹⁰.

Por otro lado, la hipoglucemia se ha relacionado con otras consecuencias que limitan la calidad de vida de las personas con DM, como deterioro cognitivo, eventos cardiovasculares y fracturas ^{11 y 12}.

En muchos pacientes diabéticos los síntomas vividos como desagradables y las consecuencias negativas asociadas a la hipoglucemia pueden resultar en un aumento significativo de ansiedad o incluso miedo a la hipoglucemia. Este miedo a la hipoglucemia tiene implicaciones clínicas significativas para el manejo de la diabetes limitando muchos intentos de intensificación del tratamiento insulínico y supone una barrera para conseguir un adecuado control glucémico. Los episodios de hipoglucemia junto al miedo a su aparición de manera inesperada y a no poder controlarlos, provoca una carga psicológica adicional a la propia presencia de una enfermedad crónica como la DM, contribuyendo a una mayor reducción de la calidad de vida de estos pacientes. El miedo a la hipoglucemia es mayor a medida que el número y la intensidad de los episodios aumentan, y siendo más frecuente e intenso en las mujeres que en los varones¹³. Es razonable deducir que la posibilidad de hipoglucemia en la persona con diabetes imponga limitaciones en el ámbito laboral, social, conducción de vehículos, etc.

Múltiples estudios demuestran que la hipoglucemia es el principal factor limitante en el control metabólico adecuado en los pacientes con DM y tiene un impacto sustancial económico y social ^{10,14 y 15}. Se ha evidenciado como este miedo a la hipoglucemia afecta a la salud y a la calidad de vida del paciente¹⁶. Todos estos datos sugieren que debería abordarse esta problemática desde la perspectiva de intentar identificar a los pacientes con riesgo y prevenir dichos episodios.

A pesar del progreso en la intensificación de la terapia insulínica y la innovación en educación diabetológica, la prevalencia de miedo a la hipoglucemia se mantiene elevada en DM1 ⁷. Para minimizar los efectos económicos, sociales y sobre la salud del miedo a la hipoglucemia se deberían desarrollar programas de salud para profesionales y pacientes con estrategias para un mejor manejo de esta patología ¹⁷.

Cuantificar el miedo a la hipoglucemia sería útil para definir su grado y poder categorizarlo, normal/elevado/bajo, esto podría ayudar a un mejor conocimiento del paciente diabético y así poder realizar una intervención específica que mejorase su control metabólico y su calidad de vida.

En la actualidad, el instrumento más empleado en la literatura para cuantificar el miedo a la hipoglucemia es el propuesto por el Dr. Daniel J. Cox, en 1987 ¹⁸. Este cuestionario ha sido ampliamente traducido, adaptado y validado en distintos países desde su texto original, en inglés, si bien no contamos con una traducción y adaptación en nuestro país para su uso en población con DM1.

1.2-DEFINICIÓN DE HIPOGLUCEMIA

La concentración de glucosa en la sangre es una variable continua y no podría señalarse un determinado nivel como límite entre normo e hipoglucemia, por lo que debe recurrirse a una definición operativa que sería la concentración a partir del cual se inician las respuestas neuronales y hormonales tendentes a corregir esta alteración.

La hipoglucemia se define como cualquier episodio de una concentración anormalmente baja de glucosa en plasma (con o sin síntomas), en el que el individuo se expone a un daño. En el caso de los pacientes con DM, el valor por debajo del cual se define la hipoglucemia es 70 mg/dl, que es más alto que el empleado para diagnosticar la hipoglucemia en pacientes no diabéticos (55 mg/dl) ¹⁹.

Este punto de corte se basa en los datos de estudios experimentales en los que se determinó el umbral glucémico para el inicio de la respuesta simpaticoadrenal (en torno a 70 mg/dl), previa a la secreción contrarreguladora (en torno a 55 mg/dl)²⁰.

La hipoglucemia se define clásicamente por la tríada de Whipple: aparición de síntomas autonómicos o de neuroglucopenia, glucemia plasmática baja y desaparición de la clínica con normalización de la glucemia. Sin embargo la clínica de la hipoglucemia es muy variable entre los distintos individuos y en el caso de los diabéticos puede cambiar a lo largo de la evolución enfermedad. En general cursa con: debilidad, irritabilidad, sudoración, palpitaciones, sensación de hambre, náuseas, pobre coordinación motora, confusión, cefalea, etc ²¹.

Los síntomas de la hipoglucemia pueden dividirse en dos grupos: la activación autonómica (síntomas como palpitaciones, temblor, ansiedad, hambre, sudoración y parestesias) y el efecto directo en el sistema nervioso de la neuroglucopenia (cambios de comportamiento, confusión, astenia, convulsiones, pérdida de consciencia y si es prolongada y grave la muerte) ²².

Los síntomas de hipoglucemia varían con la edad y habitualmente se atenúan con la evolución de la enfermedad ²³, de ahí la importancia de reconocer los síntomas de ésta.

La clasificación más reciente de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha cambiado algunos términos utilizados hasta ahora, así distinguen: (i) hipoglucemia grave, (ii) hipoglucemia sintomática documentada, (iii) hipoglucemia asintomática, (iv) hipoglucemia sintomática probable y (v) pseudohipoglucemia ²⁴.

Según los criterios clínicos existe hipoglucemia grave (HG), también llamada severa, si el paciente no es capaz de manejarla por sí mismo y necesita la asistencia de terceras personas que le administren hidratos de carbono, glucagón u otras medidas. Aunque no se disponga de medición de glucemia, la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la concentración normal de glucosa se considera evidencia suficiente. Esta definición es de consenso internacional y posee relevancia clínica y práctica ⁵.

La HG está caracterizada por la neuroglucopenia (privación de glucosa a las neuronas cerebrales) que cursa con alteración cognitiva y puede abarcar desde la pérdida de conciencia, convulsiones, coma, hasta la muerte; por ello representa uno de los mayores miedos de los pacientes diabéticos. En un estudio realizado en 1.076 pacientes diabéticos tipo1 se observó que el 30% de los episodios de hipoglucemia grave acaba en convulsiones y coma ²⁵.

Como ya hemos comentado en la HG es necesaria la ayuda de terceras personas para revertir el episodio ya sean miembros de la familia o amigos, en un porcentaje importante los pacientes necesitarán ayuda de un profesional sanitario y en algunos casos tratamiento hospitalario.

Otra categoría de hipoglucemia es la hipoglucemia asintomática (HA) que se define como evento sin clínica, pero con cifra de glucosa < 70 mg/dl. En la práctica clínica también se conoce como hipoglucemia silente, inadvertida o pérdida de sensibilidad a la hipoglucemia. En estos pacientes cobra un papel imprescindible la monitorización de niveles de glucemia ya que tienen un riesgo

seis veces mayor de tener una HG ²⁶. En un estudio retrospectivo sobre población DM1 sugerían que un 20% de estos tenían hipoglucemias asintomáticas ²⁷.

A veces las hipoglucemias son percibidas por los familiares o cuidadores al percibir en el paciente alguno de los siguientes signos o síntomas: pensamiento lento, descoordinado, somnoliento, sudoroso, malhumorado o irritable.

De forma paralela se distingue también la hipoglucemia sintomática probable y la pseudohipoglucemia. Así, la hipoglucemia sintomática probable se define como aquel episodio con síntomas típicos de hipoglucemia que no se acompañan de una determinación de glucosa plasmática, pero que presumiblemente están causados por una concentración de glucosa plasmática inferior a 70 mg/dl. La pseudohipoglucemia es aquella en la que el sujeto muestra síntomas típicos de hipoglucemia, y los interpreta como indicativos de hipoglucemia, pero la concentración de glucosa plasmática medida es mayor de 70 mg/dl. Refleja el hecho de que los pacientes con mal control glucémico pueden experimentar síntomas de hipoglucemia con cifras de glucosa por encima de 70 mg/dl.

El término hipoglucemia moderada no es preciso y está en desuso.

1.3-MECANISMO DE LA HIPOGLUCEMIA

El mecanismo de la hipoglucemia se desarrolla cuando los aportes de glucosa plasmáticos en la circulación sistémica son menores que las necesidades de los tejidos circundantes. La glucosa plasmática proveniente de fuente exógenas (dieta) o de producción endógena, es utilizada principalmente por el cerebro y por los tejidos sensibles a la insulina.

Con la progresiva reducción de los niveles de glucemia se van produciendo respuestas fisiológicas graduales. En primer lugar, va a existir una disminución de insulina, producida por efecto inhibitor directo sobre la célula beta y alfa-adrenérgico; posteriormente aumentarán las catecolaminas y a nivel pancreático se actuará estimulando a la célula alfa para aumentar el glucagón. Por último, si la hipoglucemia persiste se estimula el sistema nervioso central (SNC) aumentando la hormona de crecimiento y el cortisol. Paralelamente a estos cambios hormonales se producen los síntomas y signos que conforman la presentación clínica. La clínica se inicia con la sintomatología adrenérgica típica de ansiedad, irritabilidad, palidez, taquicardia, temblor, hiperhidrosis y sensación de hambre; si continúa disminuyendo la glucemia plasmática aparece la clínica neuroglucopénica con somnolencia, obnubilación, visión borrosa, disartria, ataxia, convulsiones y coma ²⁸.

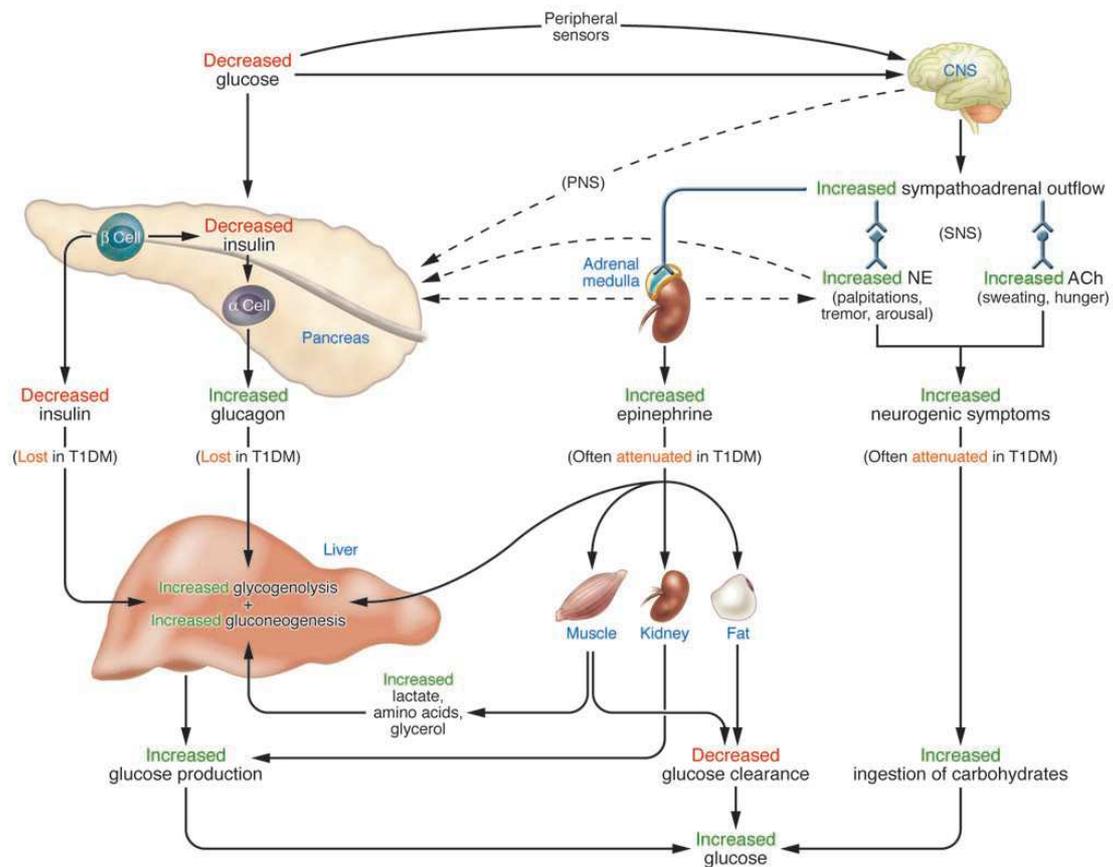


Figura 1: Mecanismos de defensa fisiológicos contra la hipoglucemia. (CNS: sistema nervioso central. SNS: sistema nervioso simpático. PNS: sistema nervioso para simpático. NE: norepinefrina. Ach: acetilcolina). Adaptado de: Cryer PE 2006 ²⁸.

En los pacientes diabéticos estos mecanismos de defensa fisiológicos contra la hipoglucemia están alterados. La producción de insulina y glucagón decae a partir de los 5 años de evolución de la enfermedad, relacionado con la pérdida de la función de la célula pancreática y ello hace que la respuesta adrenérgica sea crítica para una contrarregulación adecuada. Tras hipoglucemias repetidas, la respuesta adrenérgica se atenúa y aparece a umbrales de glucemia menores, lo que se conoce como Insuficiencia Autonómica Asociada a Hipoglucemia (IAAH) que va a generar más episodios de hipoglucemia y perpetuar este círculo vicioso ^{10 y 30}. Esto aumenta el riesgo de desarrollar HG en 25 veces ²⁹. Si se evita durante al menos 3 semanas los episodios de

hipoglucemia, se puede llegar a recuperar la sintomatología de aviso y la respuesta adrenérgica en diabetes de corta evolución.

La IAAH afecta a un 25 % de los DM1, en ellos el riesgo de HG es 6 veces mayor. Los factores de riesgo de desarrollo de IAAH son: mayor edad y mayor tiempo de evolución de la diabetes, el tratamiento intensivo, hipoglucemias recurrentes y la neuropatía autonómica diabética. El ejercicio y el sueño parecen tener un papel importante en la contrarregulación, ya que ambos se asocian a una atenuación de la respuesta simpaticoadrenérgica ³⁰.

La IAAH parece que es el resultado a la habituación a episodios recurrentes de hipoglucemia, el mecanismo subyacente no es del todo conocido, aunque parece que tiene relación con alteración del flujo cerebral. En estudios realizados sobre la respuesta vascular cerebral a la hipoglucemia comparando sujetos controles, DM1 con respuesta a hipoglucemia conservada y DM1 con hipoglucemia asintomáticas observaron que estos últimos no había una redistribución del flujo cerebral selectiva a áreas específicas del cerebro como el tálamo que parece ser responsable de desencadenar la respuesta neuronal ante la hipoglucemia como sucedía en los otros dos grupos, sino que había un aumento de flujo global lo que parece suprimir la respuesta sintomática a la hipoglucemia ³¹.

Parece que en la IAAH el tratamiento con ISCI disminuye a la mitad los episodios de hipoglucemia, especialmente la HG (de 1,25 a 0,05 eventos/año).

Los dos componentes de la IAAH son el defecto de la contrarregulación por pérdida de disminución de insulina y aumento de glucagón y por otro lado la hipoglucemia inadvertida, como resultado de incremento atenuado de la respuesta simpático adrenal.

Insuficiencia Autonómica Asociada a Hipoglucemia (IAAH)

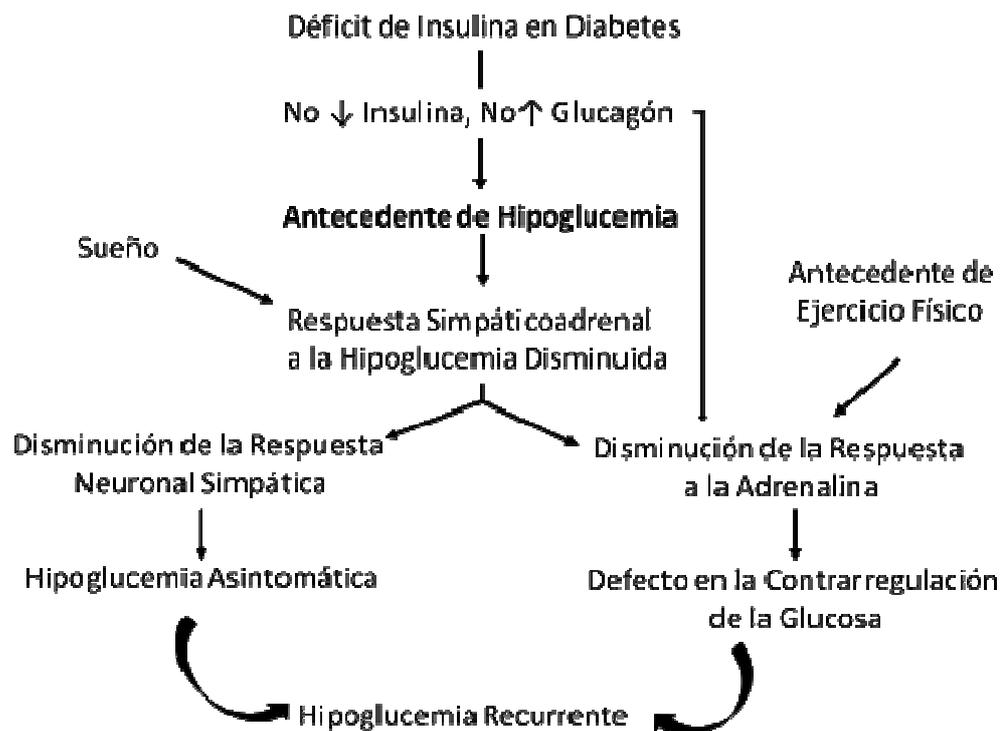


Figura 2: Esquema de la IAAH, Insuficiencia Autonómica Asociada a Hipoglucemia.
Adaptado de: Cryer PE. 2008 ³⁰

1.4-EPIDEMIOLOGIA DE HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es una complicación aguda habitual en los pacientes diabéticos. Los episodios de hipoglucemia están infraestimados debido a la dificultad de su diagnóstico y a la heterogeneidad en la clínica, además pueden no ser reconocidos por el paciente debido a sus múltiples síntomas o por ser asintomáticos. A ello se suma que la HG tiene una distribución sesgada, con una minoría de pacientes que experimenta la mayoría de los eventos ^{25 y 32}.

1.4.1-Tipo de diabetes

El tipo de diabetes es el principal factor de riesgo que afecta a la incidencia de hipoglucemia, siendo más frecuente en personas con DM1.

Los pacientes con DM1 experimentan por término medio un episodio de hipoglucemia leve por semana ³³ esta frecuencia no ha variado en veinte años a pesar del desarrollo de nuevas terapias insulínicas ³⁴. Un estudio reciente en Europa estimó que la media de episodios de hipoglucemia leve a la semana es 1,8 episodios por paciente y semana ³⁵.

En el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) se observó de 0,18 a 0,61 episodios de HG por paciente DM1 y año en el tratamiento convencional e intensivo respectivamente ⁵, la menor incidencia de este estudio con respecto al resto de literatura probablemente se debiera a que se excluyeron los pacientes con alto riesgo de HG, además de ser pacientes jóvenes con diabetes de corta evolución. Otros estudios han encontrado incidencia de HG de 1 a 2 episodios por paciente y año.

En España la incidencia estimada de HG en DM1 es de 1,51-1,91 episodios de media por año ³⁶; y parece aumentar hasta 3 episodios año en aquellos con más de 15 años de evolución de la diabetes ⁶.

En un estudio de 1.076 DM1 la incidencia de HG fue de 1,3 episodios por año y paciente, afectando a un tercio de los individuos ²⁵. En población no seleccionada entre el 30-40% de los pacientes adultos con DM1 tenían al menos un episodio de HG al año ^{37 y 38}.

La frecuencia de hipoglucemia leve, sin embargo, es variable según los distintos estudios debido a la heterogeneidad de la población estudiada y a las diferencias en la definición de hipoglucemia ³⁹.

En la diabetes tipo 2 (DM2), los resultados son aún más variables. Así en el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), estudio prospectivo realizado en 5.102 pacientes controlados durante un promedio de 10 años para determinar el impacto de la terapia intensiva versus convencional sobre la aparición y evolución de complicaciones crónicas ⁴, se analizaron las hipoglucemias y se observó que ocurría al menos un episodio de hipoglucemia al año en un 2,5% de los pacientes, y que un 0,55% de los pacientes por año presentaron una HG ⁴⁰. En los pacientes con DM2 de larga evolución, en los que la reserva pancreática disminuye, la incidencia aumenta y se aproxima a la descrita en DM1 ⁴⁰. Estudios con monitorización continua de glucosa, sugieren que la hipoglucemia es frecuente en pacientes diabéticos insulinizados y observaron que en los DM1 comparado con los DM2 los episodios de hipoglucemia al día eran el doble de frecuentes y con más horas al día en hipoglucemia ⁴¹. La incidencia de hipoglucemia tanto grave como no grave es menor en los DM2, pero dado la alta prevalencia de DM2, la mayoría de los episodios de HG ocurren en DM2 ³⁰.

La hipoglucemia nocturna tiene una gran relevancia clínica y representa al menos la mitad de los episodios de HG que ocurren en la noche ^{42 y 43}. En aquellos que ocurre cuando el paciente está despierto más de un tercio aparecen sin clínica asociada ⁴³.

Estudios recientes observaron que 1 de cada 4 personas con DM1 padece hipoglucemias asintomáticas o silentes, que están asociadas a un incremento del riesgo de HG de 6 veces ²⁷.

1.4.2-Tipo de tratamiento

Las estrategias terapéuticas intensivas de la diabetes, con objetivos cercanos a la normo glucemia ($HbA1c < 6,5\%$) se han asociado en numerosos estudios con un incremento de hipoglucemia.

En las personas con DM1, el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) que comparaba tratamiento intensivo y con tratamiento convencional con $n=1.441$, demostró una reducción del 34-76% de las complicaciones micro vasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) en sujetos asignados de forma aleatoria a terapia intensiva en comparación con tratamiento convencional de la diabetes. El único efecto adverso mayor de aquellos con tratamiento intensivo fue el riesgo tres veces mayor de HG ⁵.

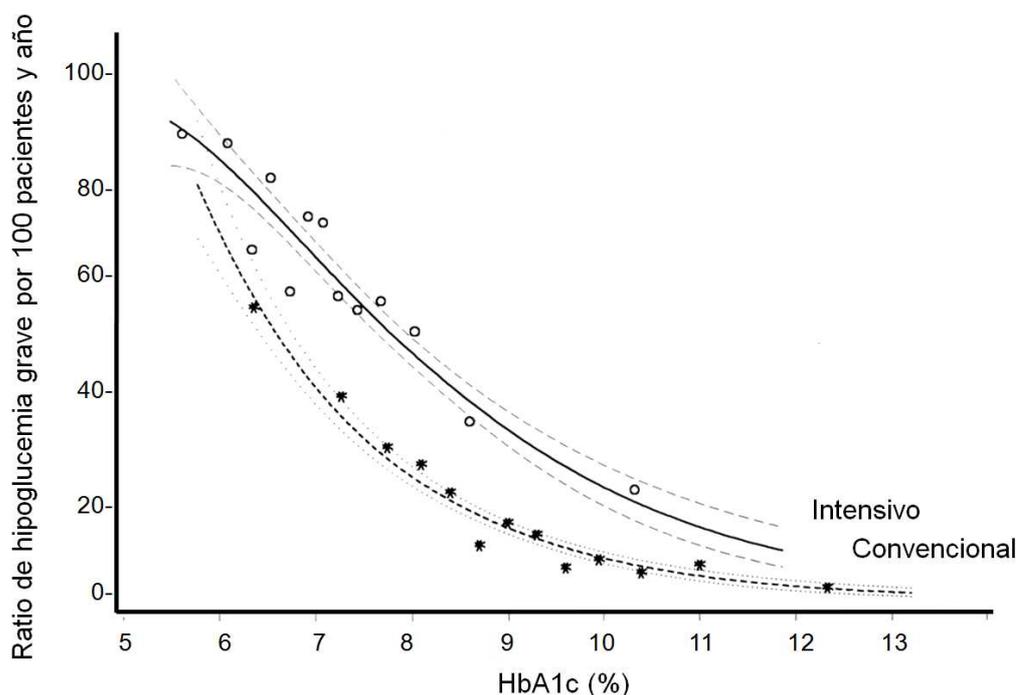


Figura 3: Riesgo de hipoglucemia grave vs HbA1c en estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Adaptado de: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1997 ⁵.

En el caso de pacientes con DM2 también se ha demostrado que el tratamiento intensivo previene o retrasa el desarrollo de complicaciones micro vasculares, como lo han mostrado estudios como ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ⁴⁴, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) ⁴⁵ y VADT ⁴⁶ (Veterans Affairs Diabetes Trial), así como dos metaanálisis que incluyeron los datos de estos tres macro ensayos confirmando estos resultados. El meta análisis de Turnbull et al ⁴⁷, que incluyó además los datos de UKPDS, mostró un incremento de riesgo de HG de más del doble en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el convencional (HR 2,48; CI95%; 1,91-3,21). El segundo meta análisis, de Mannuci et al ⁴⁸, incluyó los datos de UKPDS y del PROACTIVE (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events) ⁴⁹ y concluyó que el riesgo de HG con la estrategia intensiva es claramente mayor (MH-OR 3.01; 1,47-4,60; p<0,001).

Estudio	Intensivo (nº en riesgo/nº de eventos)	Convencional (nº en riesgo/nº de eventos)	Diferencia de HbA1c(%)	HR	IC95%
ACCORD	5.128/538	5.123/179	-1,01	3,07	(2,95-3,63)
ADVANCE	5.571/150	5.569/81	-0,72	1,86	(1,42-2,44)
VADT	892/189	899/89	-1,16	2,3	(1,79-2,96)
UKPDS	2.729/194	1.138/23	-0,66	3,01	(1,75-5,16)
PROACTIVE	2.605/29	2633/16	-0,6	s.d	s.d
Turnbull <i>et al</i> Metaanálisis	14.320/1.071	12.729/372	-0,88	2,48	(1,91-3,21)
Mannuci <i>et al</i> Metaanálisis	17,267	15.362	-0,9	3,01	(1,47-4,6)

Tabla 1: Efectos de un tratamiento intensivo vs convencional sobre el riesgo de hipoglucemia grave en DM2.

Leyenda: s.d: sin datos; Mantel-Henzel Odds Ratio (MH-OR).

Desde que disponemos de insulina, hace casi un siglo, se han ido produciendo numerosos avances en su producción, purificación, formulación y así como en el modo de administrarla. A partir del estudio DCCT se generalizaron las denominadas pautas intensificadas, que han demostrado ser más efectivas para lograr un control óptimo.

En la última década la incorporación a la práctica clínica de los análogos de insulina (insulina glargina e insulina detemir), ha permitido mejorar de forma importante el control glucémico de los diabéticos y ha facilitado la generación de las pautas bolo-basal y han disminuido el riesgo de hipoglucemias

comparadas con insulina humana ^{50, 51 y 52}. A pesar de las ventajas de los análogos basales las glucemias continúan oscilando a lo largo del día y es por ellos que se ha seguido investigando en nuevas moléculas de insulina que mejoren su duración y eviten las hipoglucemias que como hemos visto es el principal factor limitante en las pautas intensificadas. Han aparecido recientemente nuevos análogos de insulina basal, la insulina degludec, y la insulina glargina U300 que tienen mayor duración de acción, parece que reducen el riesgo de hipoglucemias sobretodo nocturnas en torno a 20-25% y proporcionan mayor flexibilidad terapéutica que la insulina glargina y la insulina detemir ^{53, 54 y 55}.

En los pacientes DM1 con terapia de infusión continua de insulina (ICSI) frente a multidosis de insulina (MDI), parece que se reducen los episodios de hipoglucemia, especialmente las HG en aquellos individuos de alto riesgo (RR 2,84- 4,34) ^{56, 57 y 58}.

1.4.3-Duración de la enfermedad

La duración de la enfermedad es otro factor que influye en la incidencia de la hipoglucemia ^{3, 6 y 59}.

Las ratios anuales de HG en DM1 dependen de los años de evolución de la enfermedad, son menores en aquellos con una enfermedad de menor evolución. Así en los de menos de 5 años de desarrollo, la ratio estimada es de 1,1 episodios por paciente año frente a aquellos con más de 15 años de evolución de enfermedad que tienen una ratio de 3,2 episodios por paciente año ⁶.

Con respecto a las hipoglucemias no graves en DM1, aquellas que el propio individuo resuelve solo, parece que la duración de la diabetes no influía en la incidencia y prevalencia de las mismas ^{6 y 25}.

1.5-FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

Los factores de riesgo asociados a hipoglucemia son numerosos e incluyen un control metabólico estricto ($HbA1c < 6,0\%$), episodio previo de HG, tipo de diabetes, duración de la diabetes, presencia de neuropatía autonómica e hipoglucemia asintomática ^{6, 23 y 43}.

El control metabólico estricto, el incremento de los requerimientos insulínicos así como el aumento de la incidencia de la DM, hacen de la HG una complicación del tratamiento muy relevante.

FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA GRAVE EN DM1
Objetivos metabólicos estricto
Hipoglucemia silente o inadvertida
Edad y tiempo de evolución de la diabetes
Antecedente de hipoglucemia grave previa
Descanso nocturno

Tabla 2: Factores de riesgo de hipoglucemia grave en DM1

Es importante conocer los factores de riesgo que incluyen en el desarrollo de una hipoglucemia grave, como son los enumerados posteriormente.

1.5.1-Objetivos metabólicos

El tratamiento intensivo es en la actualidad el tratamiento estándar de la DM1, al reducir las complicaciones crónicas, aunque como efecto colateral se ve un aumento de las hipoglucemias, incluyendo la HG ⁶⁰. Varios estudios se han centrado en la asociación de riesgo de hipoglucemia, ocurrencia de HG como predictores de desarrollo del miedo a la hipoglucemia, sugiriendo que el tratamiento intensivo podría también incrementar este miedo a la hipoglucemia ^{7, 13 y 61}.

Según los datos registrados de población diabética tipo 1, sólo el 14% de la población de 18-25 años y el 29% de la población entre 26-50 años alcanza el objetivo de metabólico de $HbA1c$ menor de 7% ⁶². En la práctica clínica habitual, la dificultad de alcanzar estos objetivos metabólicos óptimos se debe

en parte a las barreras del manejo diario de la enfermedad, particularmente al riesgo de hipoglucemias ¹⁰.

1.5.2-Hipoglucemia silente o inadvertida

La hipoglucemia silente, inadvertida o asintomática (HA) se define como aquel evento con cifra de glucosa < 70 mg/dL pero sin clínica acompañante, por lo que para el diagnóstico es fundamental la glucemia capilar o el reconocimiento de terceras personas. En esta situación cobra un papel imprescindible la monitorización de niveles de glucemia por su desenlace fatal si no se resuelve la hipoglucemia.

La pérdida del reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia es causa y consecuencia de la propia hipoglucemia. Ocurren en el 20% de los diabéticos ²⁷ y están asociadas a complicaciones micro vasculares, generalmente avanzadas. En la actualidad con más frecuencia se asocia a episodios repetitivos previos de hipoglucemias, que induce un mecanismo que condiciona una mala adaptación en el sistema nervioso central del paciente, desapareciendo los síntomas autonómicos ⁶³. Esto hace que los pacientes sean más vulnerables, incrementando el riesgo de HG de 6-8 veces ⁶⁴. Existen diferentes estrategias para la prevención y manejo de las hipoglucemias inadvertidas, la principal es evitar las hipoglucemias para revertir la pérdida de la respuesta de contrarregulación.

Estudios de neuroimagen en pacientes con HA sugiere que estos individuos tienen alterada la activación de las áreas implicadas en la respuesta de recompensa durante la hipoglucemia⁶⁵ lo que parece que puede dificultar la adherencia al tratamiento en aquellos con esta condición ⁶⁶. Parece que a pesar de la experiencia desagradable e incapacitante más de la mitad de los pacientes expresaban escasa preocupación y motivación para adoptar estrategias para evitar la hipoglucemia ⁶⁷.

Una terapia que reduce los episodios de hipoglucemia, especialmente los graves, es la infusión continua de insulina (ICSI) que sería de indicación en

pacientes con este problema. Así, empleando la ISCI o la terapia multidosis de insulina, se ha observado que la prevención meticulosa de la hipoglucemia revierte la contrarregulación defectuosa y restablece los síntomas adrenérgicos al cabo de 3 meses en pacientes sin neuropatía autonómica establecida y sin complicaciones microvasculares avanzadas.

El empleo de la monitorización continua de la glucemia, ha demostrado una alta tasa de hipoglucemias nocturnas, 67% de los pacientes con DM1, habiendo pasado inadvertidas en una tercera parte de los sujetos si hubieran utilizado exclusivamente medidas de control convencional, como el autoanálisis de glucemia capilar ⁶⁸.

La HA, por otro lado, supone un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y de su entorno, afectando a la realización de múltiples actividades de su vida diaria, como la laboral, la conducción de vehículos, etc. Los pacientes con HA frecuentemente dependen de sus familiares tanto para detectar como para tratar los episodios de hipoglucemia, lo cual tiene un gran impacto en estas terceras personas y en la relación que se establece entre ellas, un estudio reciente ha revelado la necesidad de mayor soporte emocional e información para evitar que repercuta en su salud y en su calidad de vida ⁶⁹.

1.5.3-Edad y tiempo de evolución de la diabetes.

La incidencia de hipoglucemia va aumentando a medida que la diabetes va evolucionando. Existen múltiples publicaciones sobre la importancia de evitar la hipoglucemia en el paciente mayor y frágil, individualizando objetivos y siendo menos estrictos en el control metabólico, la mayoría en población con DM2 ^{70 y 71}.

La hipoglucemia grave es frecuente en adultos mayores con una DM1 de larga evolución que además de la pérdida de apetito, polimedicación y fragilidad asociada a la edad, tendrán probablemente otras comorbilidades asociadas (problemas de visión, auditivos, cognitivos, de movilidad y depresión) que les

va a dificultar la adherencia al tratamiento. Existen pocas publicaciones en esta población con DM1, pero la mayoría resaltan la importancia de minimizar el riesgo de hipoglucemia grave modificando el tratamiento con objetivos menos estrictos ⁷². Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico de casos-controles en pacientes mayores de 60 años con una diabetes de más de 20 años de evolución, vieron que la hipoglucemia inadvertida y una mayor variabilidad glucémica se asociaban al desarrollo de HG ⁷³.

1.5.4-Antecedente de hipoglucemia grave previa.

Cada episodio de hipoglucemia predispone a otro, hace al paciente más vulnerable al alterar los mecanismos de defensa o contrarregulación hormonal y reduce los síntomas de alarma, creando “un círculo vicioso”.

La experiencia previa de un episodio de hipoglucemia va a condicionar reacciones psicológicas que promueven cambios en el comportamiento de los individuos ^{2, 7 y 10}.

La hospitalización previa por un episodio de hipoglucemia grave es un factor de riesgo importante en el desarrollo de futuros episodios de hipoglucemia.

1.5.5-Otros factores que comportan el riesgo de hipoglucemia

Otros factores que incrementan el riesgo de hipoglucemia son:

-Sexo, en distintos estudios se ha observado diferencias en el control de la glucosa según el sexo y cómo esto influye en el tratamiento ⁷⁴. Parece que las mujeres tienen un riesgo mayor de hipoglucemias, la mayoría de estudios se han realizado en población con DM2 ⁷⁵.

-El ejercicio físico. La hipoglucemia en pacientes que practican ejercicio físico es una complicación frecuente que se puede producir por diferentes razones: dosis excesiva de insulina, errores en el cálculo de la dosis, aumento de la

intensidad o duración del ejercicio, ingesta de alimentos insuficientes o retraso en la misma entre otras.

-Las horas de sueño, representan un periodo crítico donde el riesgo de desarrollo de hipoglucemias parece ser más frecuente y de mayor duración debido a que es un periodo de ayuno prolongado y en el que no se suele hacer controles de glucemia capilar a lo que se suma que la ausencia de síntomas de alarma al estar reducida la respuesta simpático-adrenal a la hipoglucemia. Se debe sospechar por la historia clínica si es paciente o el acompañante refiere algunos de los siguientes aspectos: cefalea matutina, algunos la describen como “resaca”, descanso nocturno poco reparador, sueños muy vividos, pesadillas o sudoración profusa.^{76 y 77}

-Comorbilidades, como la enfermedad renal y hepática parece que aumentan el riesgo de desarrollo de hipoglucemia, al estar disminuida la capacidad de aclaramiento de insulina en la primera y alterada la glucogenolisis y gluconeogénesis en la segunda, aunque para lo cual la reserva funcional hepática debe ser menor al 20% aproximadamente^{76 y 78}.

-Los factores iatrogénicos, suelen ser las causas más frecuentes de hipoglucemia. Pueden ser inadecuado uso de la insulina, reducción de ingesta, aumento de actividad física, abuso de alcohol e interacción con otra medicación.

1.6-COSTES SOCIOECONÓMICOS DE LA HIPOGLUCEMIA

La diabetes mellitus por su frecuencia y su cronicidad, tiene un gran impacto sociosanitario a nivel mundial. En España en 2010 supuso un gasto del 11,6% del presupuesto de nuestro sistema nacional de salud, este gasto es similar al de otros países europeos de nuestro entorno ¹⁷. El aumento en la prevalencia en las próximas décadas puede crear un problema de sostenibilidad para nuestro sistema sanitario. Estos costes son especialmente a expensas del tratamiento de las complicaciones agudas o crónicas que frecuentemente precisan hospitalización.

La hipoglucemia es la complicación aguda más frecuente y es una causa de ingreso hospitalario. Es difícil estimar los costes de los episodios de hipoglucemia, además de que en algunos casos no se llega a registrar el propio episodio. Los costes incluyen la utilización de los servicios de emergencia o de atención primaria, de medicación, bajas laborales, disminución de productividad e ingresos hospitalarios.

Parece que una gran contribución del coste es el seguimiento posterior al evento que incluye la reeducación diabetológica, un mayor aumento de glucemias capilares y visitas más frecuentes al facultativo.

Los costes de las hipoglucemias son variables según la prevalencia de hipoglucemias, la clasificación de los episodios, las características de los pacientes, el conocimiento y la actitud ante el episodio, el sistema sanitario y los recursos ⁷⁹.

La hipoglucemia supone un 8% de los ingresos hospitalarios debidos a efecto farmacológico adverso, generalmente grave ⁸⁰.

Las hipoglucemias graves son costosas, un análisis reciente en Cataluña y Madrid compara este coste con el del tratamiento de la retinopatía por láser, con un episodio de gangrena o con el tratamiento de un año con estatinas; observaron que el tratamiento de la hipoglucemia tiene un coste similar al de

tratar estas dos últimas complicaciones y éste es incluso superior al coste anual del láser para la retinopatía ³⁶ .

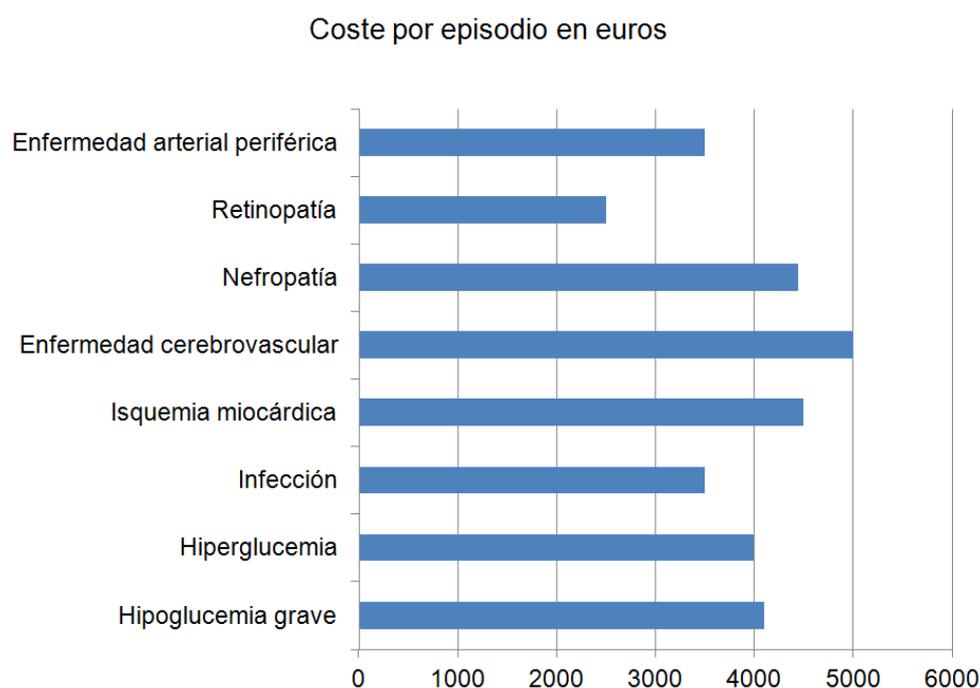


Figura 4: Costes de complicaciones de la diabetes, expresadas en euros y ajustados a datos de inflación 2008.

Adaptada de M. Brito-Sanfiel et al ¹⁷.

En España la incidencia de HG en pacientes con DM1 es de 2 episodios por año y de 1 a 2 episodios en DM2 de larga evolución en tratamiento insulínico. Un estudio en nuestra población de Brito-Sanfiel establece un coste aproximado por episodio de HG en España 3.500 €, esto sería más de 50% correspondiente a la estancia media hospitalaria. Los costes indirectos, que serían el 30-35% del total, corresponde a absentismo laboral, menor productividad y ocasionalmente baja laboral; afectando directamente a la salud y a la calidad de vida de estos pacientes ¹⁷.

En un estudio realizado en 3 países europeos (Alemania, Reino Unido y España) para conocer el coste de los episodios de HG ⁸¹. Se reclutaron 639 pacientes (DM1=319) y (DM2=320) con al menos un episodio de HG en último año y se analizó en función de donde era manejado y tratado el episodio de HG: ámbito familiar/doméstico, atención primaria o ámbito hospitalario. Los datos arrojados en España con 224 pacientes analizados, establecieron diferencias en función del lugar de asistencia de la HG, con un coste medio de aquellas hipoglucemias atendidas por profesionales sanitarios que no requirieron derivación hospitalaria de 271 euros en DM1 y 375 en DM2 y para aquellas que se derivaron a hospital 1.424 (DM1) y 1.404 euros (DM2).

Los autores concluyeron que los episodios de HG tratados a nivel hospitalario cuestan de 3,5 a 8,4 veces más que ser tratada en atención primaria y como 24 a 100 veces más que aquella que se resuelve en el ámbito del paciente dependiendo del país y del tipo de diabetes ⁸¹.

Los autores también observaron que los episodios de HG son más costosos en DM2 que en DM1, así en España fue de 691 euros frente a 577 euros respectivamente ⁸¹. Los autores lo relacionaban con que los pacientes DM1 al tener más frecuencia de hipoglucemias tienen un mejor manejo de las mismas, también suelen ser pacientes más jóvenes y suelen tener más conocimientos para flexibilizar el tratamiento, con lo que precisaban consultar mucho menos a los profesionales sanitarios.

Estos resultados son similares a los publicados por el grupo de R.J. Barranco et al, que estudiaron la incidencia y coste de HG en la población de Andalucía, estimando que el coste por episodio era de 702 ±665 euros, la mayoría de los episodios se resolvieron en el propio domicilio (65%), el 21% precisaron traslado a un centro hospitalario y un 0,32% de los episodios condicionaron la muerte del paciente ⁸².

En un estudio reciente, también se observó un aumento en el número de ingresos hospitalarios, estancia hospitalaria y consulta médica, así como visitas a enfermería, durante el mes posterior a la HG en comparación con el mes previo. Esto se asoció con un aumento en los costes durante el mes posterior al episodio de HG ⁸³.

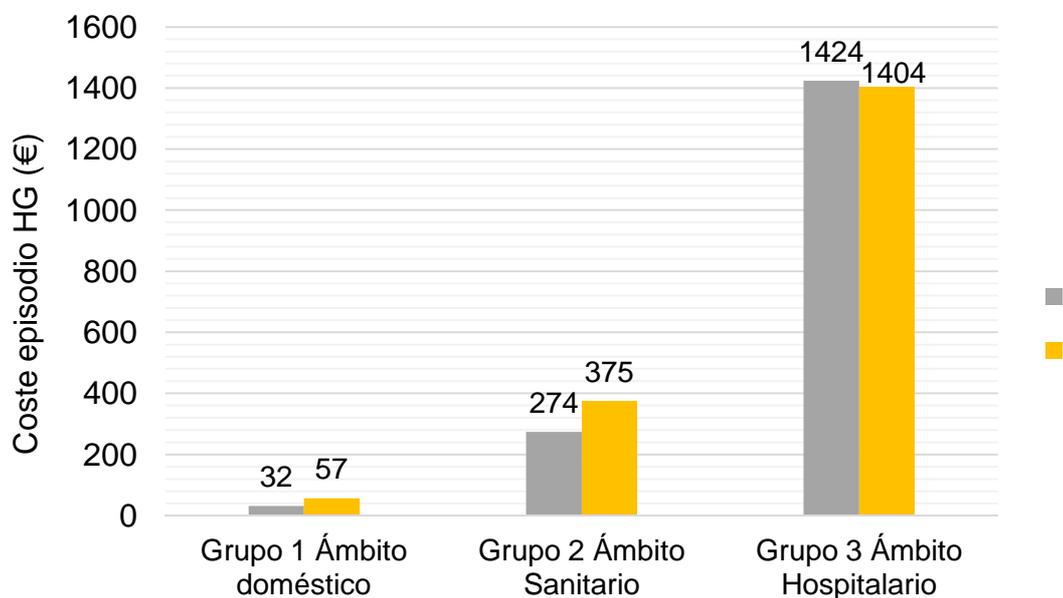


Figura 5: Coste de tratamiento de episodio de hipoglucemia grave en diabéticos tipo 1 y tipo 2 en España.

Adaptado de Hammer, 2009 ⁸¹.

1.7-CONSECUENCIAS FISIOPATOLOGICAS DE LA HIPOGLUCEMIA

Las consecuencias de la hipoglucemia van a depender de la edad, del sexo, de la severidad de ésta, del número de episodios previos, del tiempo de evolución de la enfermedad y de la medicación pautada en cada individuo ^{84, 85 y 86}. Los niveles de glucosa sanguínea dependen de distintos factores como el ritmo circadiano, el estrés, la sensibilidad a la insulina, el momento del día ⁸⁷. Algunos factores genéticos también contribuyen y pueden predisponer a padecer HG en un paciente diabético como los niveles de Enzima de Conversión de la Angiotensina ³⁴. Recientes estudios han relacionado a los fumadores con un mayor riesgo de hipoglucemias, al contribuir el tabaco a un menor aclaramiento de la insulina y alterar también la respuesta de las hormonas que contra regulan la acción o secreción de la insulina ⁸⁸.

En los pacientes con DM1 los mecanismos de protección ante la hipoglucemia pueden estar alterados, y esto facilita la aparición de hipoglucemias graves. El umbral glucémico de activación de la contrarregulación de la acción de la insulina y de los síntomas de hipoglucemia no es fijo. Así sabemos que depende de la glucemia media precedente y este se reduce tras la exposición repetida a episodios de hipoglucemia. Tras hipoglucemias repetidas, los pacientes pueden presentar hipoglucemias inadvertidas, sin clínica de aviso, no siendo necesario que exista neuropatía autonómica para que aparezca este fenómeno ⁸⁹.

Los pacientes diabéticos que tienen una contrarregulación defectuosa se debe en parte a la presencia de hipoglucemias previas. La producción de glucagón decae a partir de los 5 años de evolución de la DM, relacionada con la pérdida de función pancreática, y ello hace que la respuesta adrenérgica sea crítica para una contrarregulación adecuada. Tras hipoglucemias repetidas la respuesta adrenérgica se atenúa y aparece a un umbral de glucemia más bajo, lo que se conoce como fallo autonómico relacionado con hipoglucemia, que genera más hipoglucemias y perpetúa un círculo vicioso. Si se evitan las hipoglucemias durante al menos 3 semanas, se puede llegar a recuperar la

sintomatología de aviso y la respuesta adrenérgica ante la hipoglucemia en DM de corta evolución ³⁰.

Las consecuencias de la hipoglucemia son a diferentes niveles:

-Fisiopatológicas. Para mantener al sistema nervioso con niveles de glucosa constantes, se ponen en marcha una serie de cambios fisiológicos como son: secreción de hormonas que contrarregulan la acción de la insulina, glucagón y epinefrina. En los pacientes diabéticos las barreras de defensa contra la hipoglucemia están alteradas, debido al daño en la célula β y en la célula α pancreáticas no va a haber un descenso de la secreción de insulina ni un aumento en la secreción de glucagón. El siguiente mecanismo de defensa contra la hipoglucemia es el aumento en la secreción de epinefrina que va a estimular la glucogenolisis hepática y la gluconeogénesis, limitando el uso de glucosa por tejidos sensibles a la insulina. También se produce fenómenos de adaptación cardiovascular como son: taquicardia, aumento de tensión arterial, aumento de la contractilidad miocárdica, así como aumento de la viscosidad y se promueven la liberación de algunos factores de coagulación ^{30 y 90}.

-Morbimortalidad. La hipoglucemia puede provocar una importante morbilidad y llegar a ser incluso letal si es grave o prolongada. Se estima que alrededor de un 4-10% de las muertes asociadas con la diabetes tipo 1 se consideran consecuencia de la hipoglucemia ^{10 y 14}. En el estudio DCCT, el 8% de las muertes de los diabéticos participantes se atribuyeron a la hipoglucemia ⁹¹. Se ha descrito un caso documentado de un paciente DM1 fallecido en su cama en el cual el sensor continuo de glucosa reveló la causa de su muerte ⁹².

-Riesgo cardiovascular. Recientemente se ha asociado a la hipoglucemia a un aumento del riesgo cardiovascular. La hipoglucemia produce cambios a nivel del sistema cardiovascular. Por un lado, parece que promueve mediadores proinflamatorios y protrombóticos durante el episodio y tras el restablecimiento de la normoglucemia pueden permanecer elevados desde 48 horas hasta 1 semana y por otro lado también altera la repolarización miocárdica. Ambos son mecanismos potenciales para desarrollar eventos cardiovasculares ⁹³.

La hipoglucemia también parece contribuir en la patogenia de la enfermedad vascular arterioesclerótica⁹⁴. Las evidencias que relacionan hipoglucemia con enfermedad o riesgo cardiovascular vienen sobre todo de estudios en población con DM2. En pacientes DM1 existe controversia, mientras que los investigadores del EURODIAB concluyeron que la HG no se asocian con aumento de riesgo cardiovascular⁹⁵, otros autores sostienen lo contrario. Así los investigadores del estudio DCCT y del Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial (EDIC) sostienen que existe una asociación compleja entre el riesgo cardiovascular y la hipoglucemia, en la que el daño directo de la hipoglucemia al endotelio vascular es mediado por disfunción del mismo e inflamación^{96 y 97}. Recientemente se ha sugerido que la HG es una de los factores predictores más fuertes de desarrollo de eventos macrovasculares¹¹.

-Consecuencias neurológicas y cognitivas. Tras una hipoglucemia el periodo de tiempo para alcanzar la recuperación completa cognitiva una vez alcanzada la normoglucemia puede exceder los 60 minutos⁷⁶. La hipoglucemia puede causar a nivel neurológico desde irritabilidad, ataques de epilepsia a coma y puede precipitar un accidente cerebro vascular agudo⁸⁷. Afortunadamente, los casos de daño cerebral a largo plazo ocurren raramente excepto en algunos casos de neuroglucopenia mantenida. El sistema nervioso de un niño o de un anciano es mucho más susceptible a dañarse por hipoglucemia⁹⁸. Se han descrito accidentes isquémicos transitorios y hemiplejía durante el episodio de hipoglucemia especialmente en pacientes ancianos. La hipoglucemia recurrente se ha asociado a muerte neuronal y de células retinianas⁹⁹.

-Consecuencias psicológicas. El miedo a la hipoglucemia constituye uno de los mayores obstáculos para conseguir un buen control metabólico en pacientes con DM tratados con insulina⁷. La experiencia de un episodio de hipoglucemia previo puede inducir una serie de comportamientos de evitación, cambios de humor y preocupación.

-Fracturas. En estudios observacionales se han evidenciado que los pacientes con episodios de hipoglucemia presentaban un riesgo 70 veces mayor de fracturas relacionadas con caídas que los pacientes sin hipoglucemias, sobre

todo en aquellos de más edad. Las fracturas de cadera y vertebrales fueron las más comunes ^{100 y 101}.

-Accidentes de tráfico. En algunos estudios se han comunicado un aumento de accidentes de circulación cuanto más se reduce el nivel de HbA1c, y este riesgo está muy condicionado por la presencia de episodios de hipoglucemia previos. Parece que la reducción de un 1% de la HbA1c incrementa un 25% el riesgo de accidente y que el antecedente de HG se asocia con incremento de riesgo de accidente en 4 veces. Recientemente se ha intentado regular este aspecto a nivel de la Unión Europea, recomendando la retirada del carnet de conducir durante 12 meses tras un episodio de hipoglucemia grave ¹⁰².

1.8-HIPOGLUCEMIA Y CALIDAD DE VIDA

La diabetes es el prototipo de enfermedad crónica que produce alteración en los distintos dominios de la vida: físico, médico, psicológico y social.

Los aspectos psicológicos en la diabetes suponen un aspecto importante del tratamiento integral del paciente diabético, ya que la propia enfermedad implica cambios en el estilo de vida, aumento de visitas médicas, y educación en autocuidado y prevención de complicaciones que van a requerir un manejo psicológico y de identificación de problemas emocionales ¹⁰³.

La calidad de vida tiene un significado distinto dependiendo de cada individuo, incluso dentro del mismo individuo dependiendo del momento vital, debido a la diversidad y variabilidad de circunstancias en la vida. Múltiples factores pueden estar potencialmente implicados como la satisfacción en la vida personal y social, el entorno, la educación, las posibilidades, el éxito y el estado de salud. El estado de salud es especialmente importante y es el resultado de los efectos deletéreos de la propia enfermedad, los relacionados con el propio tratamiento y seguimiento. Esto cobra una relevancia importante en enfermedades crónicas como la diabetes. Desde el punto de vista de los pacientes, los factores subjetivos son muy relevantes, como la carga del autocuidado de la enfermedad, la capacidad funcional y la salud emocional y social, según señalan algunos autores éstos pueden ser mejores predictores de resultados médicos (como la hospitalización y la mortalidad) que las propias mediciones biomédicas al uso (valores de HbA1c y complicaciones crónicas) ^{104 y 105}. Las modificaciones en la calidad de vida en los pacientes con diabetes y las modificaciones en la morbimortalidad son las que más beneficios producen en la salud o bienestar del paciente, además de contribuir a las decisiones terapéuticas y de distribución de los recursos en la política de salud. Las personas con diabetes tienen mayor prevalencia de problemas de depresión y ansiedad que los no diabéticos ¹⁰⁶.

Al propio impacto de la enfermedad, se añade las consecuencias de las complicaciones de la misma entre ellas la hipoglucemia. La hipoglucemia es una gran carga para el paciente, que resulta en miedo a la hipoglucemia

creando ansiedad y alteraciones del comportamiento. Parece que los pacientes que padecen más episodios de hipoglucemia reflejan mayor depresión y fatiga que aquellos con menos episodios de hipoglucemia. La hipoglucemia, o la posibilidad de ella, tiene un impacto importante en la calidad de vida del paciente y también de su familia y entorno^{23, 107 y 108}.

Los pacientes que padecen hipoglucemias tienen peor calidad de vida y más miedo a la hipoglucemia lo que supone una barrera para la adecuada adherencia terapéutica^{109 y 110}. Resultados similares se han visto en el estudio PANORAMA en nuestro país¹¹¹.

Las consecuencias negativas del miedo a la hipoglucemia alteran no sólo la calidad de vida del paciente, también el manejo de la DM y el control metabólico, con el consiguiente impacto sobre la salud del individuo⁷.

La hipoglucemia también tiene un gran impacto en los familiares de los pacientes con diabetes, sobre todo aquellos con HA y HG repetidas que van a delegar la prevención y el manejo de éstas lo cual va a suponer una importante carga para ellos⁶⁹.

1.9-CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EN DIABÉTICOS EN POBLACIÓN ESPAÑOLA (EsDQOL)

La valoración de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un eslabón más en la evaluación del concepto de salud. La medición de la CVRS en la población diabética es un instrumento útil no sólo para valorar los distintos aspectos que conforman e influyen en la calidad de vida sino también como instrumento para conocer la realidad del paciente en un momento del tiempo y poder determinar los cambios en las distintas dimensiones, tras una intervención terapéutica, educativa o farmacológica.

Existe un cuestionario de calidad de vida específico para diabetes mellitus, Diabetes Quality of Life (DQOL) desarrollado en 1993 por el grupo del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ¹¹². El DQOL original es un cuestionario que contiene 46 ítems fue elaborado inicialmente para contabilizar la calidad de vida en DM1 durante el estudio. El cuestionario tiene 4 subescalas que exploran distintas dimensiones: satisfacción con el tratamiento (15 ítems); impacto del tratamiento (20 ítems); preocupación social (7 ítems); preocupación relacionado con la diabetes (4 ítems). Las respuestas se gradúan sobre una escala de tipo Likert de 5 puntos. En su evaluación general la fiabilidad es muy elevada (alfa de Cronbach 0,92) y se detectaron variaciones en su valor cuando se evaluó cada dimensión por separado.

En 1996 este cuestionario fue traducido, adaptado y validado para población española, EsDQOL ¹¹³.

A lo largo de los años se fue adaptando y mejorando dicha versión con sucesivas modificaciones y revisiones hasta llegar a la versión del cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (EsDQOL) propuesta en 2002 por Millán y colaboradores que mejoraba las propiedades psicométricas del cuestionario original (Apéndice I) ^{114 y 115}. Se excluyeron 3 preguntas de la subescala de impacto, que mejoraba su fiabilidad y su interpretación con el beneficio añadido de una mayor claridad para los pacientes.

Existen otros cuestionarios destinados a medir el impacto emocional de la diabetes sobre la vida de la persona, pudiendo usarse como una herramienta útil para detectar síntomas depresivos y cambios a nivel emocional tras una intervención terapéutica, como el Problem Areas in Diabetes (PAID) Scale desarrollado por Polonsky y adaptado a varios países incluido España ¹¹⁶ y ¹¹⁷.

1.10-MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA

Como hemos explicado previamente una hipoglucemia grave puede cursar con pérdida de conciencia, coma y la muerte. Los pacientes con diabetes que desarrollan miedo a la hipoglucemia, desarrollan miedo tanto a las consecuencias de la hipoglucemia como a los propios síntomas de ésta. Por ello la hipoglucemia representa uno de los mayores miedos de los pacientes diabéticos. Es precisamente este miedo a desarrollar un nuevo episodio de hipoglucemia lo que les hace modificar su comportamiento y sus hábitos, reduciendo dosis de insulina o consumiendo gran cantidad de hidratos de carbono y esto a largo plazo tienen un efecto deletéreo en su control metabólico y en la calidad de vida ⁷. Este miedo a la hipoglucemia es un fenómeno reconocido y relativamente frecuente en los pacientes diabéticos.

El miedo es una alteración del ánimo que produce angustia ante un peligro o un eventual perjuicio; se define también como método de supervivencia frente a una amenaza. El miedo a la hipoglucemia se define como “el grado de miedo asociado a un episodio de hipoglucemia y sus consecuencias negativas” que implica el miedo a las consecuencias inmediatas en la salud, el miedo a la pérdida de control y de las capacidades cognitivas que pueden resultar en comportamientos inapropiados y en lesiones ^{7, 118 y 119}. Una consideración importante es que, a diferencia de otros miedos o fobias, el miedo a la hipoglucemia no es irracional, teniendo la mayoría de los pacientes el antecedente de hipoglucemia, incluyendo HG. Por ello, cierto grado de preocupación por los episodios de hipoglucemia es una conducta apropiada y adaptativa.

El miedo a la hipoglucemia influye en la calidad de vida del paciente, en su control metabólico y en su salud general ⁷.

Se ha descrito que estos pacientes tienen alteraciones en el estado de ánimo, siendo más frecuentes los trastornos depresivos y de ansiedad, refiriendo también alteraciones en relaciones interpersonales con sentimientos de pérdida de control y dependencia ²⁴.

Tras una hipoglucemia no grave, un 40% de las personas con DM1 y un 30% de los DM2 experimentan miedo a la hipoglucemia. Tras un episodio de HG este porcentaje alcanza el 84 % en DM1 y un 64% en el paciente con DM2 ¹⁰.

El primer paso es identificar a aquellos pacientes en los que el miedo a la hipoglucemia comporta un significado clínico y van a tener una mayor predisposición a tener miedo a la hipoglucemia ¹³.

Múltiples estudios han observado relación entre el miedo a la hipoglucemia y la asociación con variables demográficas y clínicas. Factores de riesgo identificados para el miedo a la hipoglucemia son:

FACTORES DE RIESGO DE MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA		
MAYOR NIVEL DE EVIDENCIA	MENOR NIVEL DE EVIDENCIA	
Antecedente de hipoglucemia grave	Edad	Horas de sueño
Antecedente de hipoglucemia silente o inadvertida	Variabilidad glucémica	Nivel de estudios
Antecedente de hospitalización por hipoglucemia	Control metabólico (HbA1c)	Factores psicológicos
Sexo: mujer	Terapia intensiva	Recursos sanitarios

Tabla 3: Factores de riesgo de miedo a la hipoglucemia.

-El antecedente de hipoglucemia grave. Haber tenido hipoglucemia grave previa, parece ser el factor más relevante para el desarrollo de miedo a la hipoglucemia ^{2, 7, 13, 118, 120 y 121}.

-El antecedente de hipoglucemia asintomática también se ha descrito como factor de riesgo de miedo a la hipoglucemia ^{13 y 119}.

-El antecedente de haber necesitado hospitalización debido a la hipoglucemia se ha descrito como factor de riesgo ¹³.

-Con respecto al sexo del paciente, parece que el ser mujer se asocia a mayor riesgo de miedo a hipoglucemia ^{13, 61, 119 121 y 122}. Las mujeres parecen expresar mayor preocupación por el miedo a la hipoglucemia que los hombres. Este aspecto diferenciador también está descrito en la población general en relación con trastornos de ansiedad. Varios estudios han visto diferencias de género en adultos, niños y en sus progenitores donde parece que la población femenina

tiene puntuaciones más altas en los cuestionarios de miedo a la hipoglucemia 13, 121, 61, 123 y 124 .

Se han descrito diferencias según el sexo en la hipoglucemia asociada a fallo autonómico, parece que los hombres experimentan mayor fallo autonómico en las hipoglucemias comparado con las mujeres ¹⁰.

Otros factores asociados al miedo a la hipoglucemia, aunque probables, son más discutibles serían:

-La edad como factor de riesgo en el desarrollo de miedo a hipoglucemia es controvertido. Algunos autores sugieren que no existe asociación ⁶¹ ; hay otros autores que sugieren que los pacientes de mayor edad tienen más riesgo de miedo a la hipoglucemia ^{125 y 126} ,y otros sin embargo encuentran que los de mayor riesgo son los grupos de edad de 35-43 años y de 51-59 años ¹³. Por lo tanto, no hay resultados consistentes en la literatura que sugieran esta asociación entre edad y miedo a hipoglucemia, parece una relación compleja donde otras variables podrían estar influyendo como es la duración de la diabetes, el conocimiento del paciente de la enfermedad, etc.

-La variabilidad glucémica se asocia con el miedo a la hipoglucemia. Parece que en los aquellos pacientes con una variabilidad glucémica mayor existe mayor miedo a la hipoglucemia que en aquellos con una menor variabilidad ⁷.

-El control metabólico, medido habitualmente por la HbA1c. Algunos investigadores han encontrado relación positiva entre el miedo a la hipoglucemia y la HbA1c, sugiriendo que aquellos pacientes con más miedo a la hipoglucemia tienen peor control metabólico ^{13, 18, 23 y 127} . Aunque no hay resultados concluyentes y no parece que exista una asociación significativa entre el miedo a la hipoglucemia y la HbA1c de los pacientes según otros estudios ^{7, 128 y 129} .

Estos resultados pueden ser explicados por los siguientes hallazgos: (1) niveles similares de HbA1c pueden estar asociados a variabilidad glucémica alta o baja, lo cual contribuye de manera diferente al desarrollo de miedo a la

hipoglucemia; y (2) pacientes con miedo a la hipoglucemia pueden tener una HbA1c en rango bajo (serían aquellos con un riesgo incrementado de hipoglucemia) o niveles de HbA1c elevados (serían aquellos que realizan estrategias persistentes para evitar la hipoglucemia).

-La terapia intensiva con insulino terapia ^{118 y 130} .

-El momento del día, parece que las hipoglucemias nocturnas se asocian a mayor riesgo de miedo a hipoglucemia, esto provoca alteraciones en el sueño que pueden tener consecuencias negativas a nivel metabólico y cardiovascular ^{107, 118 y 122} .

-El nivel de estudios como factor de riesgo de miedo a la hipoglucemia ha sido poco estudiado. Así uno de los pocos trabajos que analizan este aspecto fue el de Gonder-Frederick et al, que observó que un mayor nivel educativo se correlacionaba con un menor miedo a la hipoglucemia, siendo por tanto un factor protector ⁶¹ .

-La etnia, se necesita realizar estudios con mayor diversidad racial ya que la mayoría de estudios se han realizado en población caucásica.

-Algunos factores psicológicos, como la ansiedad o la depresión. Los estudios demuestran que no existe una distribución homogénea entre antecedente de hipoglucemia grave y desarrollo de miedo a hipoglucemia y parece que está influido por factores psicológicos como son rasgos de ansiedad y otros componentes emocionales ^{7, 120 y 121} .

-Algunas consecuencias socioeconómicas, como las que se derivarían de la retirada de carnet de conducir o tener una incapacidad laboral transitoria debido a la hipoglucemia, se ha asociado a miedo a la hipoglucemia.

-El acceso reducido a recursos sanitarios, como factor socioeconómico se ha implicado en el miedo a la hipoglucemia.

-Automonitorización de glucemia capilar, parece que aquellos pacientes que tienen más de cinco autocontroles al día tienen mayor miedo a la hipoglucemia¹²⁵.

De todos ellos parece que el factor más relevante asociado al miedo a la hipoglucemia es haber padecido un episodio previo de hipoglucemia^{131 y 132}.

En resumen, podemos decir que en la actualidad no se conoce con exactitud todos los factores que influyen en el desarrollo del miedo a la hipoglucemia, pudiendo existir otros factores implicados que aún se desconocen, por lo que es necesario continuar investigando.

La experiencia previa de un episodio de HG va a condicionar las reacciones de los futuros episodios. Como consecuencia se van a producir alteraciones psicológicas y cambios del comportamiento que van a intentar evitar la hipoglucemia a expensas de un peor control metabólico.

La respuesta natural de los pacientes con miedo a la hipoglucemia es permitir tener glucemias más elevadas, empeorando su control metabólico, como consecuencia aumentando el riesgo de complicaciones tanto micro como macrovasculares, lo que conlleva un aumento de costes y pérdida de calidad de vida.

De ahí la necesidad de reducir el miedo a la hipoglucemia, con terapias conductuales, programas educacionales e interpretación individualizada del control glucémico.

Es primordial que los pacientes reciban información apropiada sobre la hipoglucemia desde el diagnóstico de la DM y durante su seguimiento posterior, así como identificar a aquellos con mayor riesgo de miedo a la hipoglucemia.

Actualmente el instrumento más utilizado para cuantificar este miedo a la hipoglucemia es el cuestionario desarrollado por D. Cox y colaboradores y que ha sido adaptado en varias poblaciones.

1.11-MEDIDAS PARA REDUCIR EL MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA

Debido al gran impacto del miedo a la hipoglucemia sobre la calidad de vida del paciente, sobre el manejo de la enfermedad y sobre la salud en general del individuo se deben definir estrategias para detectar, reducir y minimizar los efectos negativos de éste.

Las estrategias para prevenir las hipoglucemias se basan en la prevención y educación del paciente donde es fundamental la monitorización de glucemia capilar, la contabilización y suplementación de hidratos de carbono para el ajuste del tratamiento, así como el autoajuste de la dosis de insulina. Es imprescindible redefinir los objetivos de control metabólico, que serán más flexibles y menos estrictos, en pacientes con hipoglucemias recurrentes o cuando se considere que el riesgo de la misma es mayor como sucede en los pacientes con alto riesgo cardiovascular o cerebrovascular, en los niños de corta edad, en la retinopatía diabética proliferativa, en la enfermedad renal terminal y en las enfermedades concomitantes que limiten la esperanza de vida entre otras.

Es esencial identificar a los pacientes con miedo a la hipoglucemia dado que son los que más se van a beneficiar de los programas educativos y de otras intervenciones dirigidas a reducir el riesgo de nuevos eventos de HG, así como el miedo a la hipoglucemia.

Las intervenciones para reducir el miedo a la hipoglucemia son escasas en la literatura. Esto se debe en parte a la complejidad del propio miedo a la hipoglucemia y al desconocimiento y dificultad de abordaje de los múltiples factores implicados ^{121 y 133}.

La hipoglucemia afecta a todos los ámbitos de la vida del paciente diabético, tanto el plano laboral como personal afectando a actividades cotidianas como: la conducción de vehículos, las actividades recreativas que impliquen actividad física y los viajes.

1.11.1-Prevención y tratamiento

El objetivo principal es minimizar la hipoglucemia, enseñando al paciente a detectarla y manejarla, manteniendo un adecuado control glucémico ⁴² y así disminuir el miedo y la ansiedad que provoca.

La monitorización regular de los niveles de glucosa sanguínea es esencial para detectar una hipoglucemia asintomática o anticiparse con el consiguiente ajuste terapéutico. La monitorización continua de glucemia, así como la monitorización flash de glucemias, podrían constituir un valioso recurso para detectar e impedir una hipoglucemia (particularmente las nocturnas) pero es un recurso con alto coste en la práctica clínica habitual.

El tratamiento de las hipoglucemias depende de la severidad de la misma, y requerirá desde la simple ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono hasta el ingreso y tratamiento hospitalario. El tratamiento de elección en los pacientes con hipoglucemia no grave, es la administración oral de 15-20 gramos de glucosa. Si a los 15 minutos después del tratamiento persiste la hipoglucemia en la automonitorización de la glucemia, se debe repetir el tratamiento. Cuando los valores de glucemia vuelvan a la normalidad, el paciente debe tomarse una comida o un “tentempié” para evitar recurrencias.

Los análogos de insulina lenta permiten un nivel más constante de glucemia plasmática evitando así los picos de acción, siendo la evidencia de que están asociadas a una menor incidencia de hipoglucemias, algo mayor para los dos análogos que recientemente disponemos como son la insulina glargina U-300 y la insulina degludec ^{5, 54 y 55}.

Los sistemas de infusión continua de insulina (ICSI) aportan mayor flexibilidad en la liberación de insulina tanto basal como en los distintos tipos de bolos. En adultos con DM1, la ICSI parece disminuir la HbA1c sin asociarse a un aumento en las hipoglucemias ⁵⁷. La guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) hace especial mención al uso de ICSI en pacientes con hipoglucemias incapacitantes. Un metaanálisis que comparaba ICSI con multidosis de insulina diaria demostraron una reducción de la incidencia de HG

de 4 veces en los pacientes con ICSI, con mayores reducciones en aquellos con más incidencia de HG ¹³⁴. El ensayo STAR3 que estudiaba la calidad de vida relacionada con la salud, entre ellos la esfera del miedo a la hipoglucemia medido por la escala de Cox, entre terapia intensiva en multidosis versus con ICSI en 485 sujetos con DM1 durante un año y observaron una disminución del miedo a la hipoglucemia en el grupo de ICSI, tanto en la escala del comportamiento como en la preocupación ¹³⁵. En tratamiento con ICSI y los sistemas de monitorización continua de glucosa parecen efectivos en reducir las hipoglucemias y el miedo a estas ¹³⁶.

El trasplante de islotes pancreáticos ha demostrado el restablecimiento de los mecanismos contrarreguladores y la mejoría en la percepción de las hipoglucemias en pacientes con DM1 de larga evolución, lo que reduce la frecuencia y el tiempo de los episodios de hipoglucemia. Parece que el restablecimiento de las HA comienza a los 3 meses del trasplante y se mantiene años después, a pesar de que los pacientes tengan una neuropatía autonómica establecida ¹³⁷. Recientemente se ha publicado un estudio fase III de trasplante de islotes pancreáticos en DM1 con HG e hipoglucemias asintomáticas intratables en los que se demostraba el restablecimiento de los síntomas de hipoglucemia y disminución de la HG ¹³⁸. Sin embargo, es una terapia de última opción en aquellos pacientes con hipoglucemias graves recurrentes incapacitantes debido a los efectos adversos de la inmunosupresión ¹³⁹.

1.11.2-Educación. Terapia cognitivo conductual.

La educación diabetológica es necesaria, con especial énfasis en el ajuste de tratamiento, la cuantificación de hidratos de carbono, las pautas correctoras adecuadas y el ajuste del tratamiento al ejercicio específico que realiza el paciente. Los cambios en el comportamiento llevados a cabo por el paciente son la clave del éxito de la educación diabetológica y deben medirse y controlarse como parte del cuidado médico. Son necesarios un mínimo de 3-4 controles de glucemia capilar diarios y es aconsejable tomar suplemento nocturno (hidratos de carbono y proteína) si la glucemia al acostarse es baja o

se ha realizado ejercicio físico. En cada visita médica debe abordarse la hipoglucemia: frecuencia, circunstancias, síntomas y tratamiento ⁷ .

Existe evidencia de que los programas educacionales como el Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) en Reino Unido o el Structured Treatment and Teaching Programme (STTP) en Alemania, reducen de manera significativa las hipoglucemias graves (de 1,7 a 0,6 episodios por persona año) y mejoran la percepción de los síntomas de hipoglucemia, aunque el miedo a la hipoglucemia no se había estudiado ^{120 y 140}.

El programa DAFNE, consiste en un curso de 5 días para pacientes con DM1 donde se les enseña a cuantificar los hidratos de carbono y ajuste de las dosis de insulina ¹⁴¹. Estudios randomizados controlados (ERC) del programa DAFNE comprobaron mejoría en el control glucémico, en la satisfacción con el tratamiento y en la calidad de vida en comparación con aquellos que recibían la educación diabetológica estándar ¹⁴². Un estudio retrospectivo del programa DAFNE observó que la incidencia de HG descendía tres veces y era útil en restablecer la sintomatología de alarma en el 40% de los participantes con Insuficiencia Autonómica Asociada a Hipoglucemia ¹⁴⁰.

Existe un programa psicoeducativo llamado Blood Glucose Awareness Training (BGAT), desarrollado en los años noventa por el grupo de Cox y colaboradores, que se ha ido actualizando hasta una versión “on-line”. Se trata de un programa que enseña a los pacientes DM1 a detectar e interpretar tanto señales internas como externas que anticipan un probable episodio de hipoglucemia y cómo evitarlo. Este programa ha demostrado la mejoría en la percepción de los niveles extremos de glucemia y en la reducción de episodios de HG. Los estudios han demostrado una reducción del miedo a la hipoglucemia de 6-21 % tras este programa ^{133 y 143} .

Un programa específico para la HG llamado “HyPOS” parece eficaz para reducir el número de hipoglucemias graves, aunque no se estudió el impacto sobre el miedo a la hipoglucemia ¹⁴⁴.

Recientemente el programa Dose Adjustment for Normal Eating -Hypoglycemia Awareness Restoration Training (DAFNE-HART) ha demostrado una reducción significativa de las hipoglucemias sintomáticas y de las hipoglucemias graves, así como una tendencia a reducir el miedo a la hipoglucemia medido por el cuestionario desarrollado por Cox y colaboradores (HFS-W) ¹⁴⁵.

Intervenciones psicológicas como la terapia cognitivo conductual han sido estudiadas para minimizar el miedo a la hipoglucemia. Han sido descritos programas de terapia cognitivo conductual a nivel individual ¹⁴⁶ y grupal ¹⁴⁷ , aunque lo óptimo sería combinar ambas sesiones durante un periodo de varios meses. Estos programas impartidos por enfermeras y psicólogos entrenados en la materia han logrado reducir el miedo a la hipoglucemia y la HbA1c ¹¹⁸.

Existen programas de terapia cognitivo conductual más cortos, de días o semanas que han demostrado descender la HbA1c, no así el miedo a la hipoglucemia ^{148 y 149}.

El objetivo de todas estas intervenciones educativas y psicológicas es proporcionar al paciente las habilidades necesarias para minimizar los episodios de HG, adquiriendo el paciente un mayor control de la situación lo que va a reducir el miedo a la hipoglucemia y mejorar la calidad de vida de éste.

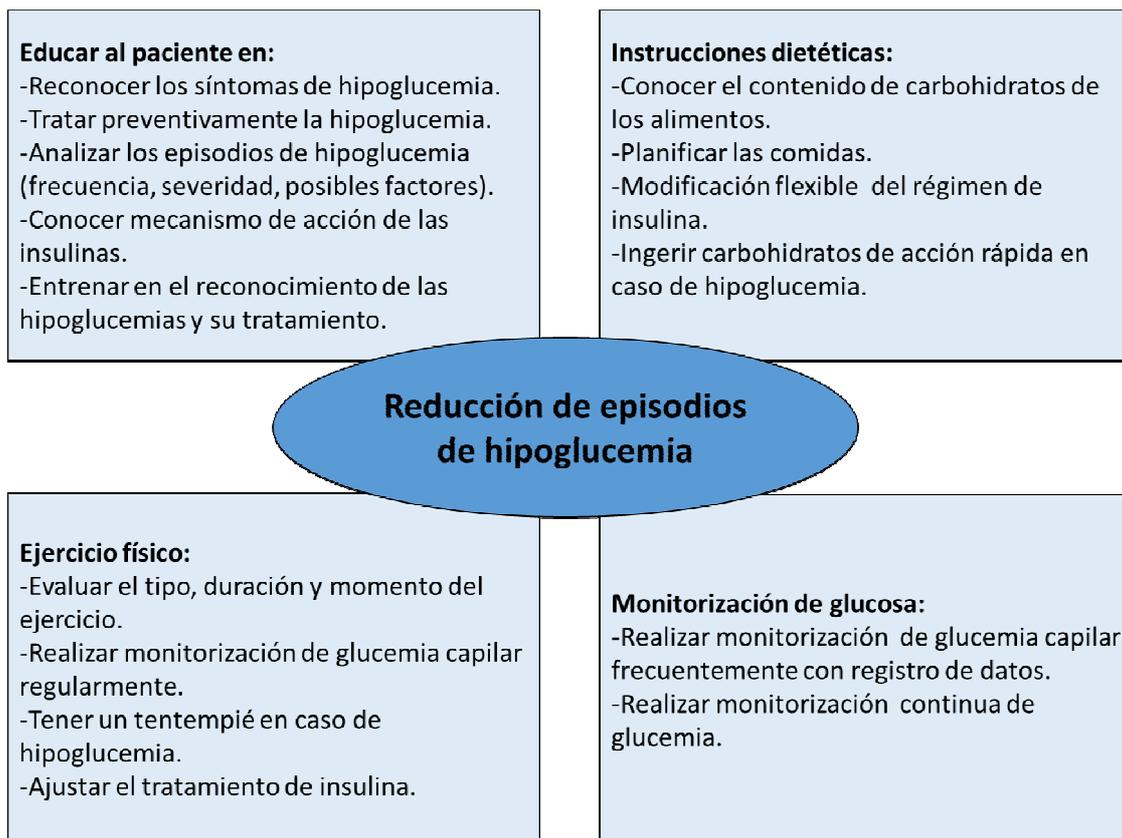


Figura 6: Reducción de episodios de hipoglucemia.

Adaptada de Bonaventura 2015 ⁷⁶.

1.11.3-Nuevas tecnologías

En las últimas décadas se han desarrollado una serie de tecnologías encaminadas a ayudar a los pacientes con diabetes en el manejo de enfermedad, pudiendo prevenir o limitar la hipoglucemia. Para ello se cuenta con dispositivos de liberación de insulina más eficaces y que permiten detectar la hipoglucemia y alertan a los pacientes de la misma, estos dispositivos son: sistemas de monitorización continua de glucosa, sistemas de infusión continua de insulina, dispositivos de administración de insulina más sencillos, calculador de bolos, sistemas de doble asa cerrada y aplicaciones en el teléfono móvil. Se ha visto que estos dispositivos tienen un impacto en variables psicológicas del individuo como es el miedo a la hipoglucemia ^{41, 59 y 119}.

-Monitorización continua de glucosa. En la actualidad existen sensores que almacenan la información que posteriormente será descargada y analizada y también sensores que a tiempo real informan al paciente de su glucemia actual y de la tendencia de la misma. Los primeros son útiles y demuestran la existencia de hipoglucemias silentes sobretodo nocturnas ⁴¹ y los segundos se recomiendan en aquellos pacientes con hipoglucemias asintomáticas y/o episodios de hipoglucemias frecuentes ¹⁵⁰. La monitorización continua, en cualquiera de sus formas, ha demostrado mejorar el control metabólico en 0,3-0,5% la HbA1c sin aumentar las hipoglucemias y parece que el mayor beneficio está en los pacientes con peor control metabólico ¹⁵¹.

Estudios que la comparan con la automonitorización de glucosa capilar, observaron que la monitorización continua de glucosa disminuía la puntuación del cuestionario de miedo a hipoglucemia en la subescala de comportamiento de manera significativa, no así en la subescala de preocupación ^{136, 152 y 153}.

-Calculador de bolo integrado en medidor de glucosa capilar o en la bomba de insulina. Este a partir de la glucosa capilar, la estimación de la ingesta de hidratos de carbono, la cantidad de insulina activa o remanente y una serie de parámetros personales establecidos como ratio insulina/hidratos, factor de corrección, glucemias objetivo y momento del día, calcula la dosis óptima de insulina a administrarse por el paciente. Un estudio a 1.412 personas con DM1

se observó que el calculador de bolo se asociaba a reducción del miedo a la hipoglucemia ^{154 y 155} .

-En lo que se refiere a las aplicaciones del teléfono móvil y a pesar de la existencia de numerosas aplicaciones, hay pocas publicaciones que analizan los resultados tras la inclusión de esta nueva herramienta en el tratamiento de la diabetes ¹¹⁸ .

-ISCI con parada automática de infusión de insulina ante hipoglucemia. En ocasiones los pacientes no responden a las alarmas de los dispositivos, esto puede ser por varias causas entre ellas estar durmiendo y no detectarla y por propio cansancio del paciente entre otras. La parada automática de la ICSI durante la hipoglucemia parece que tiene el potencial de reducir en un 80% los episodios de hipoglucemia ¹⁵⁶ y se asoció a la disminución de las hipoglucemias nocturnas en un 38% ¹⁵⁷ .

-Un sistema de doble asa cerrada (también conocido como un sistema de suministro de circuito cerrado). Es un dispositivo que imita un páncreas artificial de doble hormona liberando insulina y glucagón a través de bombas de infusión que usan un algoritmo de dosificación en base a lecturas continuas de glucosa del sensor. Actualmente se encuentran en fase de investigación, con estudios que arrojan resultados prometedores mejorando el tiempo que pasan los pacientes en objetivos de glucemia, disminuyendo la variabilidad glucémica y reduciendo los episodios de HG ^{158, 159 y 160} .

En resumen, el potencial de estas nuevas tecnologías en la reducción del miedo a la hipoglucemia no se ha estudiado suficientemente, se ha realizado con grupos heterogéneos y con instrumentos de medición diferentes por lo cual es difícil extraer conclusiones. El dispositivo que parece prometer más en la ayuda del control del miedo a la hipoglucemia es el sensor de insulina sobretodo el de parada automática en la ISCI, ante episodio de hipoglucemia. Para que estas herramientas tecnológicas puedan ayudar a reducir las hipoglucemias es imprescindible la apropiada selección de los pacientes, además de un entrenamiento y educación apropiado con los nuevos dispositivos.

1.11.4-Ejercicio físico

El ejercicio físico adquiere una importancia primordial para el control metabólico adecuado, junto con el tratamiento insulínico y la dieta. Existen dos riesgos a tener en cuenta con el ejercicio, uno es la posibilidad de sufrir hipoglucemias y otro es el riesgo de deshidratación. Las hipoglucemias pueden aparecer inmediatamente después del ejercicio o incluso varias horas después de acabado éste. De hecho, el riesgo máximo se produce entre las 6 y las 12 horas tras el ejercicio, por lo que deben realizarse un control antes de acostarse y así como recibir una ingesta adecuada ²⁶.

El miedo a la hipoglucemia se ha relacionado como una de las barreras más importantes de las personas con DM1 a la hora de realizar actividad física. Parece que este miedo se reduce si se realizan conductas encaminadas a evitar la hipoglucemia como serían la toma de un tentempié, realizar actividad física de menor intensidad y más regularmente y conocer la farmacodinamia de las insulinas ¹⁶¹.

1.11.5-Conducción de vehículos o maquinaria pesada

Son actividades que requieren una demanda metabólica importante, así como un nivel de atención, ya que un accidente de tráfico puede tener consecuencias fatales. Es difícil de cuantificar la contribución de la hipoglucemia en un accidente de tráfico debido a su etiología multifactorial y limitaciones de la propia investigación.

Desde un punto de vista médico-legal a los conductores diabéticos se les supone la responsabilidad de monitorizar su nivel de glucosa en sangre cuando conduzcan. La hipoglucemia asintomática y los episodios de HG pueden poner al propio paciente y a la gente que le rodea en riesgo vital. A pesar de ello un estudio señalaba que un 60% de los conductores diabéticos nunca se hacían autocontrol previo a conducción o sólo si tenían síntomas ¹⁶². En otro estudio encontraron que hasta un 50% de los episodios que ocurrían conduciendo no

eran informados por el miedo a represalias en la licencia de conducción ¹⁶³. Recientemente se ha intentado regular este aspecto a nivel de la Unión Europea dando la recomendación de retirada temporal del carnet de conducir durante 12 meses tras un episodio de HG durante la conducción. El impacto de esta medida sobre los pacientes con DM1 fue analizado dentro de los participantes del estudio DCCT, observando que muchos de los participantes tenían una HG al año (30%), por lo que si se aplicara esta directriz tendría un gran impacto en esta población ¹⁰².

Medidas para evitar la hipoglucemia durante la conducción serían: medir nivel de glucosa capilar antes de coger el vehículo y cada 2 horas si se está de viaje, hacer descansos y tomar alimentos de manera regular, evitar el alcohol y llevar siempre en el vehículo hidratos de carbono de absorción rápida ²³.

1.11.6-Actividad laboral

La hipoglucemia puede ser peligrosa para el propio individuo o para otros durante la actividad laboral, sobretodo en ciertos trabajos, como en pilotos de líneas aéreas comerciales o en conductores de tren donde el riesgo de hipoglucemia se considera inaceptable ²². Las restricciones a nivel laboral están impuestas en la mayoría de los casos por los empleadores y no por la legislación. En el Reino Unido, en 2005 se aprobó una ley para evitar la discriminación laboral de personas con discapacidad, que se extiende a todos los trabajos excepto a las fuerzas armadas. En algunos trabajos Las compañías que emplean a pilotos y conductores de tren no contratan a trabajadores en tratamiento insulínico por el potencial riesgo que la hipoglucemia puede causar en la salud pública.

Un estudio prospectivo a 12 meses estudió a 243 DM1 empleados a tiempo completo y encontró escasos episodios de hipoglucemia durante el trabajo, la mayoría ocurrían en su domicilio o durante la noche ¹⁶⁴. Los autores concluyeron que las hipoglucemias graves en el lugar de trabajo eran

infrecuentes y que estos empleados podrían estar haciendo un uso subóptimo del control metabólico como estrategia deliberada para evitar la hipoglucemia.

1.11.7-Otros

El consumo de alcohol parece contribuir a la hipoglucemia ²² así como dificultar la recuperación del episodio de hipoglucemia, mientras que el consumo de algunas sustancias como cafeína o teofilinas pueden aumentar el reconocimiento de la hipoglucemia, facilitando así su autotratamiento ^{165 y 166}.

También ha tenerse en cuenta otro tipo de drogas que puedan interferir en la percepción de las hipoglucemias o favorecerlas.

En resumen, los pacientes deben recordar evitar aquellas conductas que contribuyan a la hipoglucemia, como serían la administración de exceso de insulina, retraso o no ingesta de comidas, abuso de alcohol, entre otros. Se debe prescribir glucagón en todos los pacientes con riesgo de HG y se debe instruir en su administración a familiares y/o cuidadores, los profesionales sanitarios no deben ser los únicos capaces de administrarlo. La administración intramuscular de glucagón queda reservada para el tratamiento de la hipoglucemia en pacientes que han perdido la consciencia o que son incapaces de ingerir glucosa oral.

El miedo a la hipoglucemia es un fenómeno complejo en el que interaccionan determinantes biológicos y psicológicos que van a tener impacto en la adherencia terapéutica y en el control metabólico.

1.12-HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DEL MIEDO A HIPOGLUCEMIA: CUESTIONARIOS.

En ocasiones los pacientes con DM1 pueden ser reacios a comentar con los profesionales sanitarios los problemas relacionados con hipoglucemia, especialmente si son graves, debido por ejemplo al miedo a perder la licencia de conducción. El miedo real a la hipoglucemia parece estar infraestimado y es por ello que los profesionales sanitarios debemos preguntar de manera proactiva sobre las hipoglucemias y síntomas de alarma de las mismas, usando para ello cuestionarios específicos validados. Esto nos va a permitir identificar a los pacientes de mayor riesgo sobre los que poder realizar intervenciones terapéuticas y educativas eficaces para prevenir la hipoglucemia y el miedo a ésta.

Existen cuestionarios destinados a valorar la percepción de hipoglucemias en paciente diabéticos tipo 1, el más utilizado es el publicado por Clarke et al ¹²⁷. Este cuestionario consta de 8 preguntas relacionadas con la percepción de la hipoglucemia, con la frecuencia de episodios de este tipo graves y no graves, así como con los umbrales de glucemia con los que el paciente percibe la hipoglucemia. En 2015 fue publicado la versión en lengua castellana y catalana por el grupo de Jansa M y colaboradores con buenas características psicométricas ¹⁶⁷.

El primer estudio realizado para cuantificar el miedo a la hipoglucemia fue desarrollado por Cox et al en 1987 ¹⁸ que propusieron el primer cuestionario validado Hypoglycemia Fear Survey (HFS) que continúa siendo en la actualidad el método de referencia para medir el miedo a la hipoglucemia.

El HFS es el instrumento más ampliamente utilizado para examinar el miedo a la hipoglucemia en adultos. Su versión original incluye 27 ítems puntuados de 1 a 5 con dos apartados, uno para evaluar las preocupaciones (17 ítems) y otro los comportamientos (10 ítems). La suma total indica el grado de miedo a la hipoglucemia.

Este cuestionario HFS, ha demostrado ser una buena herramienta para medir el miedo a la hipoglucemia ¹²⁸, así como también es sensible para detectar los cambios, viendo reducciones de la frecuencia y miedo a la hipoglucemia tras intervenciones específicas ¹⁶⁸.

Varios estudios han encontrado que rasgos como la ansiedad o haber padecido un episodio de hipoglucemia previo son factores determinantes para el miedo a la hipoglucemia ¹²⁸. Al mismo tiempo que algunos estudios han sugerido que el miedo a la hipoglucemia promueve comportamientos erráticos en la adherencia terapéutica para evitar la hipoglucemia, lo que afecta de manera negativa al control metabólico ^{18 y 169}. Sin embargo, no todos los estudios coinciden en esta asociación, así hay estudios que han encontrado que los individuos con mejor control de la diabetes tienen puntuaciones más elevadas en el miedo a la hipoglucemia ⁷.

En el año 2011 se publicó por el grupo español de Anarte Ortiz y colaboradores, un nuevo cuestionario para cuantificar el miedo a la hipoglucemia que consta de 15 preguntas, llamado FH15. Este estudio se desarrolló en una muestra de 229 pacientes DM1 de la población de Málaga, a los que se les preguntaba de manera directa la siguiente pregunta, ¿“Are you afraid of suffering from hypoglycemia?” como criterio diagnóstico o gold estándar ¹⁷⁰. No ha sido utilizado por otros grupos posteriormente en la literatura.

1.13-IMPORTANCIA DE LA ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DE LOS CUESTIONARIOS EN SALUD.

En nuestro entorno no existe un cuestionario específico para la medición del miedo a la hipoglucemia en pacientes diabéticos y dado que se necesitan gran cantidad de recursos para elaborar un instrumento nuevo con este fin, sería importante disponer de la versión más empleada en la literatura científica, el Hypoglycemic Fear Survey (HFS), pero adaptada y validada para la población española con DM1.

La adaptación de cuestionarios es el paso previo para poder comparar posteriormente sus propiedades psicométricas. Se realiza de acuerdo a las directrices aceptadas por la comunidad científica que incluyen tres fases principales. En la primera fase se traduce del inglés al español por traductores profesionales bilingües, una vez traducidos se reúnen los miembros del equipo investigador para discutir y llegar a un acuerdo sobre una primera versión consensuada en español. En la segunda fase se llevan a cabo dos retrotraducciones del español al inglés por otros traductores independientes y se reúne de nuevo el grupo investigador para dar lugar a la segunda versión consensuada en español. La fase final del proceso de adaptación consiste en una prueba piloto en grupo de pacientes para identificar preguntas problemáticas, determinar la causa de los problemas y encontrar soluciones. Se obtiene la impresión general del paciente sobre la duración, comprensión, interpretación de cada ítem y la dificultad de cumplimentar el cuestionario. Finalmente, se reúne de nuevo el equipo investigador para discutir los posibles cambios en el cuestionario teniendo en cuenta lo expuesto por los pacientes piloto y dar lugar a la tercera versión española consensuada, que sería la versión final administrada a una población más amplia para probar sus propiedades de factibilidad, fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio. Durante todo el proceso se intenta ser fiel a la versión original en términos de contenido y de intención de los ítems, pero siempre buscando un lenguaje comprensible y natural.

Se han realizado versiones adaptadas del cuestionario sobre miedo a la hipoglucemia, HFS, propuesto por Cox en varias poblaciones, en Países Bajos, Irán, Suecia, Gran Bretaña, Alemania, Corea ,China y Australia ^{13, 133, 171, 172 y 173} pero no hay publicado una versión adaptada para población en España.

1.14- DESARROLLO HISTÓRICO DEL CUESTIONARIO DE MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA.

En 1987 se publica la primera versión del cuestionario de miedo a la hipoglucemia en lengua inglesa (HFS) desarrollado por el grupo de Cox y colaboradores. Originariamente fue definido para medir las preocupaciones y comportamientos relacionados con el miedo a la hipoglucemia en pacientes diabéticos tipo 1 adultos ¹⁸.

Este cuestionario consta de dos subescalas que mide las distintas dimensiones del miedo a la hipoglucemia. La subescala del comportamiento que cuantifica a través de 10 cuestiones que es lo que realizan los pacientes para evitar un episodio de hipoglucemia y/o las consecuencias negativas del mismo. Y la subescala de preocupación con 17 preguntas que describe preocupaciones específicas que el paciente puede desarrollar sobre los episodios de hipoglucemia como por ejemplo estar sólo, tener un accidente, etc. Las respuestas se cuantifican con escala de Likert 1 a 5 puntos.

Esta primera versión fue validada en 158 pacientes diabéticos tipo 1, con un alfa de Cronbach de 0,9 para el total del cuestionario, de 0,6 para la subescala del comportamiento y de 0,89 para la dimensión que mide la preocupación. Poco después los mismos autores proponen una revisión del cuestionario original (HFS-I) que consta de 23 preguntas 10 de ellas hacen referencia al comportamiento y 13 de ellas a la preocupación.

En 1998 el mismo grupo propone una nueva versión del cuestionario de miedo a la hipoglucemia (HFS-II) en la que los autores añadían 12 ítems, desecharan 3 de las cuestiones previas y 1 cuestión la dividían en 2; así el cuestionario propuesto constaba de 33 ítems 15 de ellos con referencia al comportamiento y 18 a la preocupación. También modifican la gradación de cuantificación de las respuestas pasando de 1-5 puntos a 0-4 puntos. Esta última versión, HFS-II va a ser ampliamente usada en la literatura ha sido adaptada y traducida a múltiples lenguas ^{61 y 175}.

Recientemente el mismo grupo de autores han publicado una última versión del cuestionario del miedo a la hipoglucemia (HFS-II versión reducida), donde tras la amplia experiencia de uso de esta herramienta en estos años proponen un

cuestionario más reducido pasando a 11 cuestiones y manteniendo las dos subescalas de preocupación (6 ítems) y de comportamiento (5 ítems) ¹⁷⁴.

Reconocen que la escala de comportamiento tiene dos dimensiones una encaminada a las conductas o comportamientos que favorecen mantener una glucemia elevada y la otra conducta de evitación. Esto fue comprobado por los mismos autores dentro de un estudio colaborativo internacional, proponiendo que cuando se analice los resultados del mismo se considere la existencia de tres subescalas; preocupación, comportamiento que favorecen mantener una glucemia elevada y comportamiento de evitación de la hipoglucemia ¹⁷⁵.

Los autores recomiendan que debe estar completado en más de un 75 % de las cuestiones para poder ser valorable y que sea útil en estudios de intervención. Su interpretación es que a mayor puntuación del cuestionario el sujeto tiene mayor miedo a la hipoglucemia. No se ha podido establecer un punto de corte del miedo a la hipoglucemia debido a la heterogeneidad de los estudios ^{176 y 177}.

Los autores han realizado estudios de las propiedades psicométricas del instrumento, concluyendo que es un método fiable y válido para cuantificar el miedo a la hipoglucemia ⁶¹.

Este cuestionario ha sido ampliamente estudiado y se ha implementado en población con diabetes tipo 1 y tipo 2 además de en población pediátrica y en los padres de pacientes con DM1 ^{13, 61, 176, 177 y 178}.

Muchos estudios se han realizado únicamente con una de las dimensiones del cuestionario, al utilizar de forma aislada la subescala de preocupación, al tener ésta mejores medidas psicométricas que escala de comportamiento ¹⁷⁵.

Este cuestionario se ha traducido a más de 50 lenguas y se ha usado en más de 60 estudios o ensayos clínicos publicados.

Los autores reconocen que hay aspectos culturales y de las lenguas que pueden afectar al resultado del cuestionario cuando se comparan distintos estudios, sin embargo, los factores de las subescalas parecen consistentes.

2.-JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Como se ha expuesto anteriormente el único instrumento disponible en la literatura para cuantificar el miedo a la hipoglucemia es el propuesto por el Dr. Daniel J. Cox, en 1987 ¹⁸. Ha sido ampliamente estudiado y utilizado en distintos países en su texto original, en inglés, con algunas adaptaciones regionales, de manera global o mayoritariamente algunas de las subescalas, pero que no ha sido traducido ni adaptado al español, por lo que en la actualidad no contamos con la herramienta diagnóstica más empleada para valorar esta esfera de la salud de personas con diabetes en nuestro entorno.

Sería pues interesante poder contar con la incorporación de este cuestionario en la educación diabetológica rutinaria del paciente diabético insulín tratado para en primer lugar detectar esta situación, poder poner en marcha intervenciones específicas y poder así conseguir una mayor adherencia al tratamiento y bienestar emocional de estos sujetos.

El objetivo de esta tesis sería traducir al español y adaptar a nuestro medio este cuestionario, así como validarlo en sujetos con DM1 y poder usarlo como herramienta para cuantificar el miedo a la hipoglucemia y como instrumento diagnóstico. En una segunda parte analizaremos si existe relación entre el miedo a la hipoglucemia con distintas variables clínicas.

3.-HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3.1-HIPÓTESIS DE TRABAJO

Este estudio constó de 2 fases: La primera buscó la consecución del primer objetivo principal, que es la traducción al español, adaptación y validación del cuestionario del miedo, HFS (Apéndice II), no precisó hipótesis. A esta nueva versión española del cuestionario HFS, la denominaremos en adelante EsHFS.

La segunda fase buscó si existían asociaciones entre el resultado del cuestionario EsHFS con algunos aspectos clínicos, que suponíamos puedan asociarse con el mayor o menor miedo a la hipoglucemia. Para poder aproximarnos a esta hipótesis se pretendió buscar si existía asociación entre la puntuación del EsHFS y las distintas variables clínicas más relevantes: el control glucémico, la presencia de hipoglucemias no graves, graves y/o inadvertida y el nivel educativo de los participantes. Nos planteamos si se cumplirían las siguientes hipótesis nulas:

1. El miedo a la hipoglucemia, medido a través del cuestionario EsHFS y/o sus subescalas no muestra diferencias significativas entre los sujetos con distinto grado de control glucémico medido mediante la HbA1c.
2. El miedo a la hipoglucemia, medido a través del cuestionario EsHFS y/o sus subescalas no muestra diferencias significativas entre los sujetos que presentan frecuencias distintas de hipoglucemias no grave.
3. El miedo a la hipoglucemia, medido a través del cuestionario EsHFS y/o sus subescalas no muestra diferencias significativas entre los sujetos que presentan o no hipoglucemia grave.
4. El miedo a la hipoglucemia, medido a través del cuestionario EsHFS y/o sus subescalas no muestra diferencias significativas entre los sujetos que presentan o no hipoglucemia inadvertida o silente.
5. El miedo a la hipoglucemia, medido a través del cuestionario EsHFS y/o sus subescalas no muestra diferencias significativas entre los sujetos en función de su nivel de educativo.

3.2-OBJETIVOS

El proyecto de investigación constó de un objetivo principal que era traducir al español y adaptar a nuestro medio el cuestionario original sobre miedo a la hipoglucemia, el *Hypoglycemic Fear Survey* (HFS), así como validarlo en sujetos con DM1 y poder usarlo como herramienta para cuantificar el miedo a la hipoglucemia y como instrumento diagnóstico. Como objetivos secundarios se analizó la relación del resultado del cuestionario con distintas variables clínicas y con un cuestionario de calidad de vida, el EsDQOL.

3.2.1-Principales

Traducción al español, adaptación y validación del cuestionario sobre el miedo a la hipoglucemia, el *Hypoglycemic Fear Survey* (HFS), en la población con diabetes mellitus tipo 1 que reside en el área de influencia de salud del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, en Alcalá de Henares. El HFS fue realizado originalmente en lengua inglesa y validado en población norteamericana con diabetes mellitus tipo 1. La versión resultante la denominaremos EsHFS.

3.2.2-Secundarios

Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y distintas variables clínicas.

1. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la edad de los participantes.
2. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y el sexo de los participantes.
3. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la etnia.
4. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la situación civil de los participantes.
5. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y el nivel de estudios de los participantes.
6. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la actividad laboral de los participantes.

7. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y los años de evolución de la diabetes mellitus.
8. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la pauta de insulino terapia.
9. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y las complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía y polineuropatía).
10. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la frecuencia de hipoglucemias no graves.
11. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y los antecedentes de hipoglucemias graves.
12. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la presencia de hipoglucemias asintomáticas.
13. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la frecuencia en la realización de autoanálisis de glucemia capilar.
14. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la glucemia media y desviación estándar de autoanálisis.
15. Establecer si existe relación entre los resultados del cuestionario EsHFS y la HbA1c.

4.-MATERIAL Y MÉTODOS

4.1-PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Existen escasos estudios para conocer la incidencia y prevalencia de DM1, con metodología heterogénea y generalmente limitados a un área. En población infantil se han desarrollado estudios multicéntricos para conocer la distribución mundial de la DM1, destacando a nivel europeo los desarrollados por el propio Diabetes Epidemiology Research International Group, el proyecto Europe and Diabetes Study (EURODIAB)¹⁷⁹ y a nivel mundial el Multinacional Project for Childhood Diabetes, promovido por la Organización de la Salud (OMS) Diabetes Mondiale (DiaMond)¹⁸⁰. Son escasos los estudios en adultos para conocer la incidencia de diabetes tipo 1 en nuestra población.

Las estimaciones del tamaño muestral se realizó respecto al objetivo principal planteado, la traducción al español, adaptación y validación del cuestionario HFS.

Para el cálculo de una muestra representativa de sujetos con DM1 de la población a estudiar, partimos de que la prevalencia de la DM1 no es bien conocida, teniendo que asumir varios aspectos.

La prevalencia de la DM1 supone el 5-10% de la DM global en el adulto según el rango de edad incluido ¹⁸¹ y ¹⁸². La prevalencia de la diabetes conocida en la Comunidad de Madrid es por término medio del 6,3% en el rango de edad entre 30-74 años ¹⁸³.

Considerando la prevalencia de DM del adulto por sexo y por rango de edad ¹⁸³, se estimó que existían 8.678 sujetos con DM entre el rango de edad de 30-74 años, de los que un 5% tendrían DM1, lo que supondría 434 sujetos.

Para el rango de edad entre 18-30 años se asumió que la prevalencia de la DM1 era la misma que para sujetos de edad <15 años, 0,025% de la población total en ese rango de edad ¹⁸⁴ y ¹⁸⁵ lo que supondría 108 sujetos.

Por tanto, de forma global se estimó que en la población a estudiar >18 años habría 542 sujetos con DM1, que supone el 0,3% de la población censada en el año 2010 en el área de influencia y que coincide con la prevalencia de DM1 comunicada en el estudio Di@betes ¹⁸⁶.

A partir de estos datos, para conseguir una precisión del 1% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal con corrección para poblaciones finitas al 95% bilateral, asumiendo que la proporción esperada es del 0,3% para el grupo de población >18 años y que el tamaño total fue de 195.044, se estimó necesario incluir 115 sujetos en el estudio. Considerando una previsión de pérdidas al seguimiento del 15%, el tamaño muestral calculado fue de 135 individuos.

Por lo tanto, la predeterminación del tamaño muestral para poder llevar a cabo el objetivo principal del presente estudio fue de 135 sujetos con DM1.

4.2-SUJETOS A ESTUDIO

Se reclutó a los sujetos por medio de muestreo consecutivo, de 2-3 sujetos/día que acudían a las consultas del Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Los sujetos se reclutaron en el centro de especialidades médicas Francisco Díaz y en las consultas del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, para preservar que la muestra sea representativa de la población con DM1 y que se incluyeran pacientes tanto con ISCI, seguidos exclusivamente en el hospital como los tratados con multidosis de insulina (MDI), seguidos tanto en hospital como centro de especialidades.

4.2.1 Criterios de inclusión

1. Individuo mayor de 18 años.
2. Ambos sexos.
3. Diagnóstico previo de DM1, de al menos 1 año de evolución.
4. Haber dado el consentimiento a participar en el estudio.

4.2.2 Criterios de exclusión

1. Imposibilidad de dar el consentimiento.
2. Diagnóstico previo de DM1 y/o tratamiento con insulina menos de 1 año.
3. Nivel de conocimiento de la lengua española insuficiente que imposibilite comprender y responder a los cuestionarios sin ayuda de una tercera persona.
4. Complicaciones invalidantes (amaurosis, amputaciones y/o insuficiencia renal terminal).
5. Trastorno psiquiátrico mayor (depresión mayor).
6. Mujeres gestantes o en periodo de lactancia.

4.3-TIPO DE ESTUDIO

Este estudio, se caracterizó por ser:

- Observacional, los sujetos no fueron sometidos a ninguna intervención.
- Prospectivo, puesto que los datos del estudio fueron recogidos a medida que se reclutaban a los sujetos del estudio por el investigador principal.
- Transversal, las variables del estudio se midieron en una sola ocasión, mientras duró el estudio.
- Descriptivo, en cuanto se refiere al primer objetivo del estudio, es decir, traducción, adaptación y validación del cuestionario HFS; y analítico, en tanto las variables del estudio se analizaron mediante contraste de hipótesis apropiadas.

4.4-DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio epidemiológico en 2 fases:

4.4.1-Traducción al español, adaptación y validación del cuestionario HFS en una población con DM1.

La muestra era una población de diabetes tipo1 representativa de la población que reside en el área de influencia de salud del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares. Para ello se siguió la metodología que a continuación se detalla:

1. *Traducción:* Dos traductores bilingües originarios de España, realizaron una primera traducción inglés-español del cuestionario original (HFS, apéndice II).
2. *Retrotraducción:* Otros dos traductores bilingües, originarios de Reino Unido, realizaron una retrotraducción al inglés de la versión española traducida en la primera etapa. Esta versión fue sometida al examen de los traductores y miembros del equipo investigador, se realizaron los cambios oportunos con el fin de asegurar las equivalencias semánticas y conceptuales de ambas versiones. Así se confeccionó la versión inicial del EsHFS
3. *Panel de expertos y pacientes:* La versión inicial del EsHFS se pasó a 15 pacientes y a 3 médicos especialista en Endocrinología y a 3 enfermeras educadoras en diabetes, con el fin de valorar la pertinencia y adecuación de los ítems de la versión inicial del EsHFS. Cada médico y educadora aportó la opinión de 5 de sus pacientes y trabajaron de forma independiente. Se discutió en grupo y se realizaron los cambios pertinentes obteniendo así la versión a evaluar del EsHFS.
4. *Validación del cuestionario EsHFS y obtención de la versión final:* Tras pasar a todos los sujetos del estudio la versión a evaluar del EsHFS, se analizó la fiabilidad del test, excluyendo aquellos ítems que no ofrecían un efecto aditivo a la puntuación global del

cuestionario y los que no median la característica deseada en la misma dirección. Este proceso es lo que se conoce como análisis de la fiabilidad o confiabilidad del cuestionario (ver más adelante apartado 4.6.2 Validación, factibilidad y fiabilidad del cuestionario traducido). Para comprobar la estabilidad y por tanto la reproducibilidad del cuestionario en el tiempo, un subgrupo de los sujetos estudiados, 20%, se les solicitó que volvieran a contestarlo de nuevo en un plazo de 2 semanas. Así se confeccionó y delimitó la versión final del EsHFS.

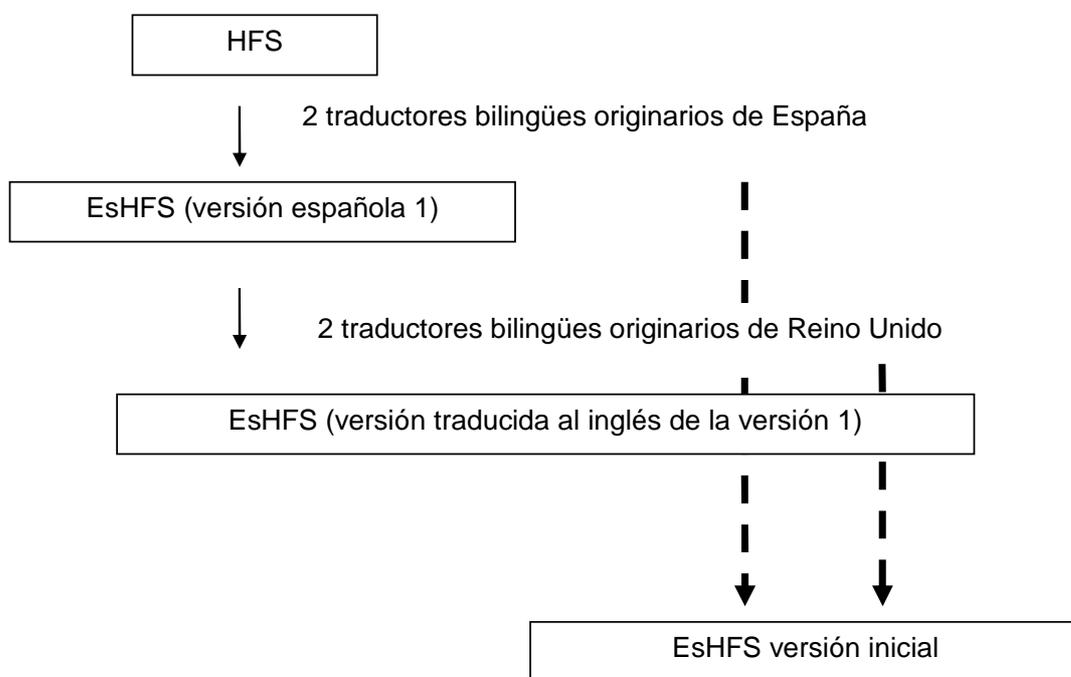


Figura 7: Esquema del diseño del estudio.

4.4.2- Trabajo de campo: administración del cuestionario del EsHFS. Emplazamiento.

El estudio se desarrolló en las consultas de Servicio de Endocrinología y Nutrición situadas en el área de consultas externas del Hospital Universitario Príncipe de Asturias y el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento, “Francisco Díaz”.

Ambos centros están situados en la localidad de Alcalá de Henares, y dan cobertura sanitaria además de la población de Alcalá de Henares a otros 11 municipios próximos, que es una parte de lo que antiguamente se denominaba área sanitaria nº 3 de la Comunidad de Madrid, hoy en la actualidad área única de salud de Madrid.

La población del estudio incluye Alcalá de Henares, Anchuelo, Camarma de Esteruelas, Meco, Pezuela de las Torres, Corpa, Santorcaz, Los Santos de la Humosa, Torres de la Alameda, Valdeavero, Valverde de Alcalá y Villalbilla con un censo de 255.821 según el padrón municipal de 2010, distribuidos en un 80% en el municipio de Alcalá de Henares y el 20% entre los demás municipios, por lo que la población incluida es eminentemente urbana.

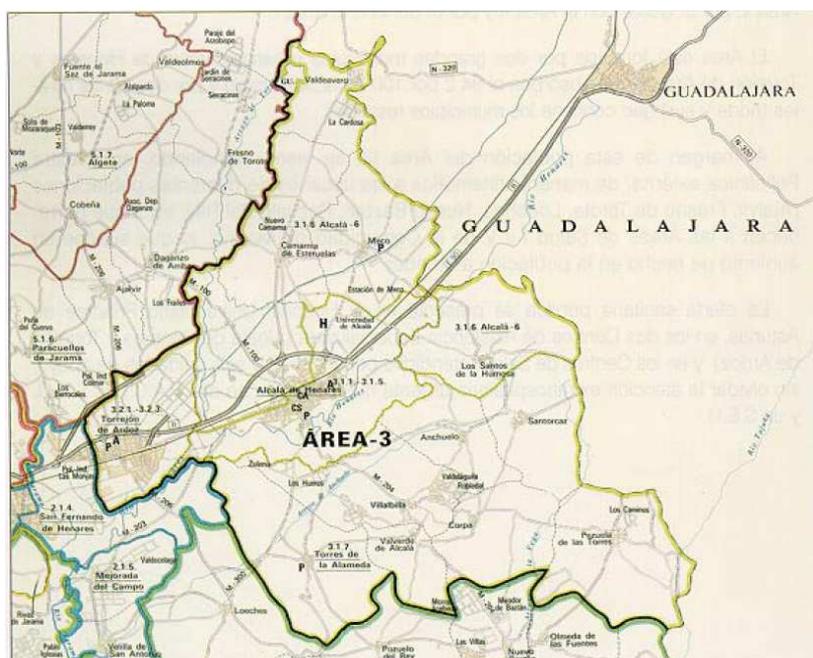


Figura 8: Mapa del área de influencia de la muestra.

El estudio se realizó en condiciones de práctica clínica habitual.

Se informó a los pacientes de las características del estudio, entregándoles una hoja informativa del mismo (Apéndice III) así como consentimiento informado (Apéndice IV). Una vez firmado el consentimiento se les dio las instrucciones necesarias para poder responder adecuadamente el cuestionario EsHFS y se solicitó a los participantes que lo cumplimentasen. De forma consecutiva a 1 de cada 5 sujetos se le solicitó que volviera a responder de nuevo el cuestionario pasadas 2 semanas.

A todos los participantes se les solicitó que cumplimentasen el cuestionario de calidad de vida el EsDQOL que se entregó en el momento de la entrevista o fue enviado en el plazo máximo de 2 semanas.

Las variables del estudio fueron recogidas a partir de la historia clínica y/o por anamnesis realizada por el investigador principal.

4.4.3- Asociación del resultado final del cuestionario del EsHFS.

En esta última fase del estudio se analizaron los resultados, observando si existía asociación entre la puntuación obtenida en el cuestionario EsHFS y las distintas variables analizadas del estudio, destacando las de mayor relevancia: frecuencia de hipoglucemias graves y no graves, presencia de hipoglucemias inadvertida, grado de control glucémico medido por HbA1c y nivel educativo.

4.5-VARIABLES DEL ESTUDIO

A todos los pacientes incluidos en el estudio, tras haber sido informados de las características del estudio, hoja informativa (Apéndice III) y firmar el consentimiento informado (Apéndice IV) se les realizó:

4.5.1-Registro de datos demográficos

Hoja de recogida de datos (disponible en Apéndice V).

1. Asignación de código-paciente:

Dicho código constó de 4 letras XXXX; y una secuencia numérica de 3 dígitos que se otorgó por orden de inscripción al proyecto, esto nos permitió la codificación de los datos de los sujetos a estudio.

2. Año de nacimiento.

3. Sexo.

4. Etnia.

5. Año de diagnóstico de la DM.

6. Presencia de complicaciones asociadas a la diabetes.

7. Tipo de pauta de tratamiento insulínico.

8. Nivel de estudios.

9. Actividad profesional.

10. Situación civil.

11. Frecuencias de hipoglucemias graves y no graves. Se definió como hipoglucemia grave aquella que necesita la intervención de una tercera persona.
12. Hospitalización o estancia en urgencias por hipoglucemia.
13. Frecuencia de autoanálisis de glucemia capilar.
14. Situación laboral.
15. Número de días de baja por incapacidad laboral transitoria en el último año.

4.5.2-Datos antropométricos

1. Peso sin zapatos en balanza de precisión: el peso se mide en una balanza electrónica de precisión, SECA, ajustando al 0,1 kg más próximo.
2. Talla: Se mide mediante un tallímetro no extensible, se ajustó la medida al 0,1 cm inmediato.
3. Cálculo de IMC: expresado en Kg/m^2 .

4.5.3-Determinaciones bioquímicas

Se registró la última HbA1c disponible del paciente, solicitada por su médico responsable en analítica de rutina. La HbA1c se realizó en el laboratorio de nuestro centro en auto analizadores según técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los resultados están estandarizados según DCCT, valores de referencia: 4,27-6%.

4.5.4-Datos cuantitativos de los cuestionarios

- 1)Puntuación del cuestionario de miedo a la hipoglucemia, EsHFS.
- 2)Puntuación en cuestionario de calidad de vida, EsDQOL (Apéndice I).

4.6-PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

4.6.1-Recogida de datos y expresión de los mismos

Los datos se introdujeron en una base de datos (Microsoft® Office 2007) en la que se programó rangos de valores aceptables y criterios de consistencia lógica para evitar la introducción de valores fuera de rango o internamente incompatibles.

Con la finalidad de guardar la confidencialidad, la identificación de cada sujeto del estudio en dicha base de datos fue a través de un número secuencial determinado por 4 letras, XXXX; y 3 números, del que solo tenía conocimiento el investigador principal, y que sirvió para saber a qué sujeto o número de historial corresponde en realidad, no constando por tanto en la base de datos.

Los datos descriptivos se expresaron en media (M), desviación estándar (DE), cuartiles (P25-P50-P75) y rango para las variables cuantitativas, así como la frecuencia absoluta (n) y relativa (%) en el caso de las variables cualitativas.

En los análisis comparativos de las puntuaciones de los cuestionarios EsHFS y EsDQOL se expresaron en media (M), desviación estándar (DE), e intervalo de confianza de 95% (IC95%).

Todos estos datos fueron recogidos y analizados según lo expuesto en la Ley de Protección de datos vigentes.

4.6.2-Validación, factibilidad y fiabilidad del cuestionario traducido ESHFS

La validez del contenido del cuestionario traducido fue estudiada por el panel de expertos y de pacientes a través de la evaluación de la pertinencia y comprensibilidad de los ítems. A partir de estos encuentros se discutió la versión final del cuestionario.

La factibilidad es definida como un instrumento que sirve para orientar la toma de decisiones en la evaluación de un proyecto. Se formula como la base de menor incertidumbre posible para medir las posibilidades de éxito o fracaso de un proyecto, apoyándose en ella se tomará la decisión de proceder o no con su implementación. La factibilidad del cuestionario se valoró con el tiempo de respuesta y el porcentaje de preguntas contestadas.

Antes de analizar el resto de propiedades psicométricas, se realizó en primer lugar análisis factorial exploratorio con extracción de componentes principales y rotación por el método Oblimin directo, método no ortogonal que valora el peso de los componentes principales al considerar a priori que los componentes resultantes están relacionados entre sí. Se comprobó la medida de adecuación muestral mediante el coeficiente de Kaiser-Meyer-Olkin y la prueba de esfericidad de Bartlett.

Con el objeto de mejorar la validez del constructo, se estudió la posible reducción de la longitud de la escala y su estructura factorial, calculando sucesivas correlaciones ítem/total y análisis factoriales hasta que todos los ítems cumplieron los criterios habituales: peso factorial $> 0,3$ y correlación ítem/total $> 0,3$, siempre que la consistencia interna o fiabilidad mediante la α de Cronbach no se vea reducida. Este proceso se repitió el número de veces preciso hasta que se cumplieron ambos criterios maximizando la consistencia interna e intentando ser lo más fiel posible al cuestionario inicial.

La fiabilidad del cuestionario se evaluó mediante el estadístico α de Cronbach. El test α de Cronbach mide la consistencia interna o confiabilidad del cuestionario EsHFS, considerándose adecuado el cuestionario si el valor supera 0,8, si bien un valor de 0,6 puede ser considerado aceptable con escalas de menos de 10 ítems ¹⁸⁷.

La estabilidad del cuestionario fue evaluada mediante la correlación test-retest a las 2 semanas de haberlo contestado por primera vez.

La validez de criterio de la versión final del EsHFS se realizó mediante la correlación de las puntuaciones del EsHFS y de cada de una de las subescalas obtenidas con la puntuación del cuestionario de calidad de vida EsDQOL (apéndice I) ^{188 y 131}.

4.6.3-Análisis de los datos y su asociación con los resultados del cuestionario EsHFS

Con el fin de analizar la asociación entre las variables obtenidas de la muestra de sujetos estudiada con DM1, tanto demográficas como clínicas se procedió de la siguiente manera. Las variables cuantitativas se agruparon en cuartiles y se comprobó si había diferencias en las puntuaciones obtenidas en las 3 subescalas de EsHFS. En el caso de las variables cualitativas, se comprobó si había diferencias en las puntuaciones obtenidas en las 3 subescalas de EsHFS entre las categorías que conforman cada variable. En algunas variables donde el número de sujetos en alguna categoría era pequeño (<5) se desestimó el análisis de la misma o se agrupó en otra si presentaba características afines.

4.6.4-Análisis estadístico de las variables

En todos los casos, cuando se trataba de variables cuantitativas, se comprobó si la distribución de las mismas se aproximaba al modelo por métodos gráficos.

Posteriormente se contrastó la hipótesis de homogeneidad de las varianzas, habitualmente mediante prueba de Levene.

Para dar respuesta a todos los objetivos propuestos en el estudio se analizó si había diferencias en la distribución de las puntuaciones obtenidas en las 3 subescalas del EsHFS entre los subgrupos definidos por los cuartiles para cada una de las variables cuantitativas o entre las categorías de las variables cualitativas. Para ello se empleó las siguientes pruebas: comparación de medias con la t-Student en el caso de 2 grupos independientes y ANOVA o Kruskal-Wallis para la comparación de varios grupos independientes según hubiera o no homogeneidad de varianzas.

Para explicar que variables de las analizadas en el estudio podrían explicar los resultados obtenidos en las puntuaciones en cada una de las subescalas del EsHFS se construyó un modelo multivariante: análisis de regresión lineal con selección de las variables hacia atrás. En este modelo se consideró la puntuación de cada una de las subescalas como variable respuesta y las variables explicativas se introdujeron en el modelo, los coeficientes de la ecuación lineal y seleccionando las variables que mejor podían explicar la puntuación obtenida en nuestra muestra.

Para comprobar la estabilidad del EsHFS mediante la correlación test-retest se utilizó la Rho de Spearman y para comprobar la validez de criterio del cuestionario EsHFS se empleó la correlación entre la puntuación de cuestionario global y de cada una de las subescalas del DQOL y del EsHFS mediante la r de Pearson.

Se asumió que existían diferencias significativas si $p < 0,05$.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se ha utilizado el programa Ene 2.0 (GlaxoSmithKline, S.A. Tres Cantos, Madrid, España) disponible en: <http://e-biometria.com/>. Para el análisis estadístico se van a emplear el programa SPSS 15.0 para Windows.

4.7-PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA

Se informó ampliamente del proyecto de investigación a aquellos sujetos que no tenían ningún criterio de exclusión y que accedieron a participar en el estudio habiendo firmado previamente el consentimiento informado.

A los sujetos a estudio se les tomó datos demográficos y medidas antropométricas como se hace de rutina en nuestras consultas, se les facilitó los cuestionarios de miedo a la hipoglucemia y calidad de vida que rellenaron mientras esperaban su turno para ser atendidos en consultas. Se recogieron los cuestionarios una vez finalizados, se obtuvo así mismo la determinación de HbA1C más reciente de cada sujeto del laboratorio central. No se aumentó el tiempo de consulta ni el número de extracciones previstas, sin interrumpir la dinámica diaria del servicio y evitando retrasos. El estudio se desarrolló dentro de la práctica clínica habitual y sin intervención ni coste adicional.

Este procedimiento fue consensuado con el equipo de enfermería y profesionales del servicio de Endocrinología y Nutrición.

El estudio se realizó en varias etapas.

1. Recogida de datos bibliográficos y preparación del proyecto de investigación: enero 2011 a junio de 2011.
2. Envío a Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Príncipe de Asturias, Comisión Central de Investigación (Gerencia de Atención Primaria Área Este) y Dirección médica para su aprobación: Julio-septiembre 2011. Fue aprobado el 26 de Julio por Comité Ético de Investigación Clínica.
3. Traducción, adaptación y validación al español del cuestionario sobre miedo a la hipoglucemia, "Hypoglycemic Fear Survey "(HFS): septiembre-diciembre 2011.
4. Reclutamiento de sujetos y recogida de datos para el estudio de enero 2012 a diciembre 2015.

5. El análisis de los datos se realizará de enero - junio de 2016.
6. Redacción de los resultados, discusión y conclusiones del estudio a partir segundo semestre 2016.
7. Presentación del estudio en segundo semestre 2016 en formato de tesis y en un artículo original en revista especializada.

4.8-CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Se contactó con autores de versión original del cuestionario del miedo a la hipoglucemia Dr. DJ Cox y Dra. L Gonder-Frederick L para hacerles partícipes del estudio que estábamos desarrollando y para posibles colaboraciones posteriores.

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares, Madrid) con código de protocolo del promotor OE 15/2011 (apéndice VI).

Este estudio se desarrolló dentro de la práctica clínica habitual asistencial. Al tratarse de un estudio observacional no supuso ninguna intervención ni riesgo para los sujetos participantes.

Se solicitó el consentimiento informado a los participantes (apéndice IV), entregándoles previamente una hoja informativa en la que se expresaba detalladamente las características del estudio (apéndice III).

4.9-FINANCIACIÓN DEL TRABAJO Y RECURSOS CON LO QUE SE CUENTA

En este proyecto no existió ninguna financiación específica para su realización, no existió coste adicional. Se desarrolló dentro de la práctica clínica asistencial de las consultas del servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Príncipe de Asturias y del centro de especialidades periférico, Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento, *Francisco Díaz*.

Todo el proceso de entrega, explicación de cuestionarios y recogida de datos se realizó por parte del investigador principal, Clara Tasende Fernández y se contó con la colaboración de todos los facultativos del servicio de Endocrinología y Nutrición de ambos centros.

El investigador principal informó, previamente al inicio del estudio, a los facultativos de los centros los objetivos y el trasfondo de este proyecto; existiendo unanimidad en el apoyo de todos los miembros del equipo médico del servicio de Endocrinología y Nutrición en este estudio.

5.-RESULTADOS

5.1-DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

5.1.1-Población incluida

Se incluyeron en el estudio a 167 sujetos con DM1, de los cuales 4 (2,4%), no cumplimentaron íntegramente los dos cuestionarios administrados, el cuestionario sobre el miedo a la hipoglucemia (EsHFS) y el cuestionario de calidad de vida (EsDQOL). Así el número final de la muestra fue de 163 sujetos que cumplimentaron todos los ítems de ambos cuestionarios.

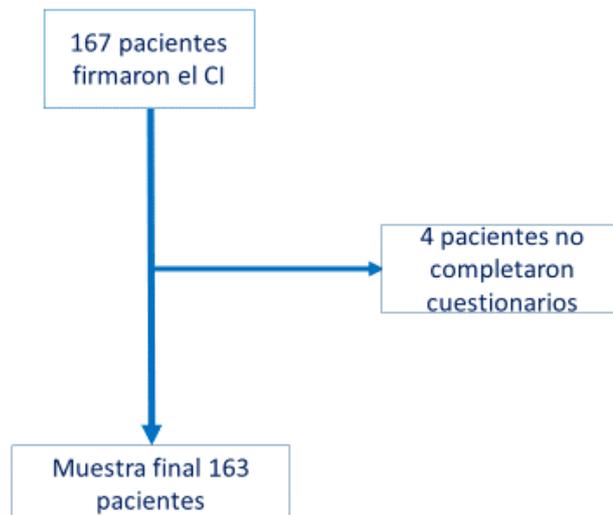


Figura 9: Desarrollo del periodo de reclutamiento

Los cuestionarios fueron entregados entre los años 2012 y 2015. La figura 10 representa el momento en que se entregó los cuestionarios y se registraron las diferentes variables clínicas a lo largo de este periodo de tiempo.

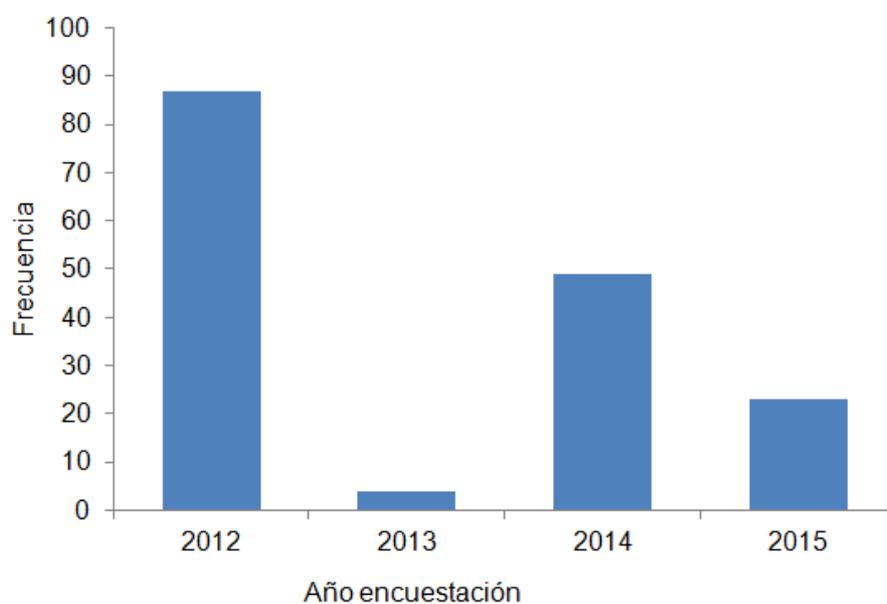


Figura 10: Años de recogida de muestra

5.1.2-Datos demográficos

Edad En la figura 11 se presenta el histograma de frecuencia de la edad y en la tabla 4 se muestra la media (M) como medida central, la desviación estándar (DE) como medida de dispersión y la distribución en percentiles de los 163 sujetos incluidos en el estudio. El rango de edades que comprendía la muestra fue de 18-65 años.

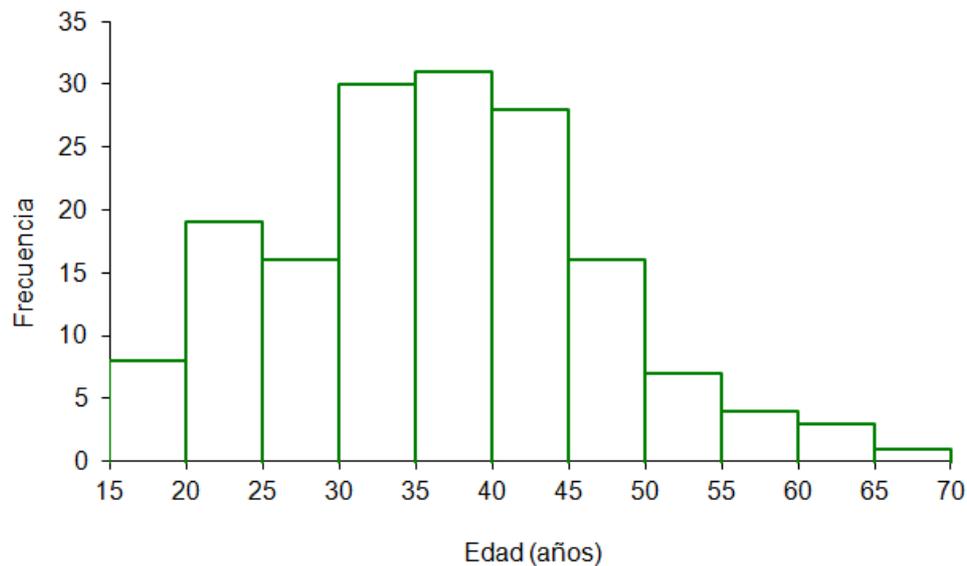


Figura 11: Histograma de frecuencia de edad en años.

	Edad (años)
M	36
DE	10,5
Percentil 25	29
Percentil 50	36
Percentil 75	43

Tabla 4: Descripción de la variable edad

Sexo 73 (44,8%) son varones y 90 (55,2%) son mujeres.

Etnia La mayor parte de la muestra, 157 (96,3%) son caucásicos, 2 (1,2%) de origen árabe y 3 (1,8%) son de etnia romaní.

Situación civil Se observó la siguiente distribución: solteros 63 pacientes (38,9%), casados/pareja 96 pacientes (59,3%) y viudedad 3 (1,9%).

Nivel de estudios Se observó que la distribución por el nivel de estudios de la muestra de la siguiente manera: educación obligatoria 46 pacientes (28,2%), formación profesional 64 pacientes (39,2%) y estudios universitarios 53 pacientes (32,5%).

Actividad laboral En la tabla 5 se representa la distribución por actividad laboral agrupadas de la muestra. Se consideró trabajo no cualificado si la actividad implicaba realizar tareas sencillas y rutinarias que requieran principalmente la utilización de herramientas manuales y, a menudo, un cierto esfuerzo físico.

Activad laboral	N	%
Estudiante	14	8,6
Sin trabajo	30	18,4
Jubilado	2	1,2
Trabajo doméstico no remunerado	3	1,8
Trabajo no cualificado	58	35,6
Trabajo cualificado	56	34,4

Tabla 5: Distribución por actividad laboral agrupadas de la muestra

Turnos de trabajo En los sujetos con actividad laboral, 20 (18%) tenían turnos rotatorios. 3 (1,8%) de los pacientes habían tenido una incapacidad laboral transitoria durante el último año de la inclusión en el estudio.

5.1.3-Datos clínicos

Tiempo de evolución de la DM En la figura 12 se presenta el histograma de frecuencia de los años de evolución de la diabetes y en la tabla 6 se muestra la M, la DE y la distribución en percentiles de los 163 sujetos incluidos en el estudio. El rango de años de evolución de diabetes que comprendía la muestra fue de 2-39 años.

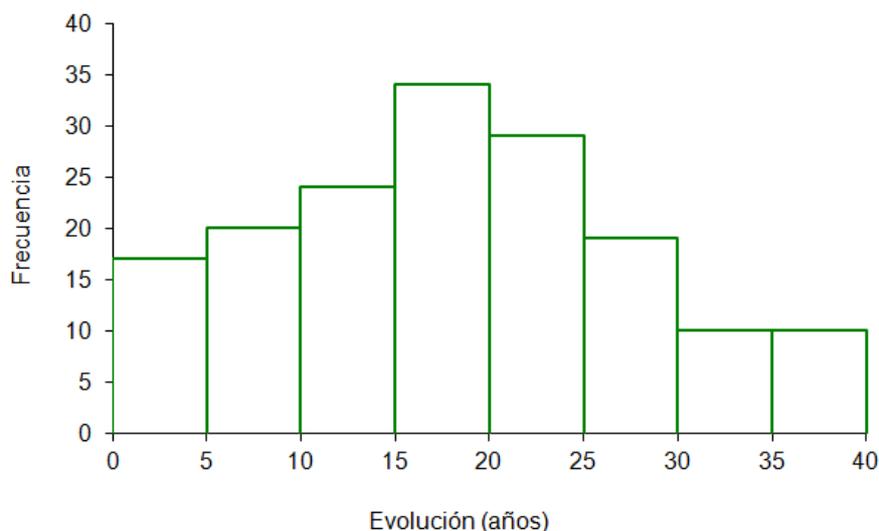


Figura 12: Histograma de frecuencia de años de evolución de la diabetes.

	Evolución DM (años)
M	17,7
DE	9,7
Percentil 25	10
Percentil 50	18
Percentil 75	24

Tabla 6: Descripción de la variable evolución de la DM

Tabaquismo Con respecto al tabaco 54 pacientes eran fumadores (34 %), 20 pacientes (12 %) eran exfumadores y 87 de ellos (54%) nunca habían fumado.

El **índice de masa corporal** (IMC) medio de la muestra fue de 24,95 Kg/m² con los siguientes percentiles de desviación media representada en la tabla 7.

	IMC (Kg/m ²)
M	24,95
DE	3,73
Percentil 25	22,2
Percentil 50	24,86
Percentil 75	27,71

Tabla 7: Distribución de IMC en la muestra

Complicaciones crónicas La presencia de complicaciones crónicas en nuestra muestra se observó en 59 pacientes (36%) mientras que el 64% de los sujetos no tenían complicaciones.

En la tabla 8 se representa la distribución de las principales complicaciones crónicas de la muestra.

Complicaciones crónicas	N	%
HTA	19	11,7
Retinopatía	54	33,1
RD No proliferativa	34	20,9
RD + Edema macular	3	1,8
RD Proliferativa	17	10,4
Nefropatía	27	16,6
Microalbuminuria (> 30 mg/g de creatinina)	17	10,4
Proteinuria (MAU >300 mg/g de creatinina)	8	4,9
Insuficiencia Renal (si FG<60mL/min)	2	1,2
Polineuropatía distal y simétrica	13	8
Gastroparesia	1	0,6
Cardiopatía isquémica	3	1,8
Enfermedad arterial periférica	4	2,5
Enfermedad cerebrovascular	3	1,8

Tabla 8: Distribución de las principales complicaciones crónicas.

En la muestra se observó que un 13,5% de los pacientes tenían enfermedad tiroidea asociada.

Pauta de insulino terapia Con respecto a la distribución de pauta de insulina que emplearon los sujetos del estudio era en su mayoría pauta bolo-basal (75%), frente a ISCI (24%) y mezcla fija de insulina rápida + intermedia (1%)

En la tabla 9 se muestra la frecuencia de dosis de insulina (UIkg/día), la media (M) como medida central, la desviación estándar (DE) como medida de dispersión y la distribución en percentiles de los 163 sujetos incluidos en el estudio. El rango de UI kg de peso/día que comprendía la muestra fue de 0.3-1.7UI/kg/día

	Dosis de insulina (UI Kg/día)
M	0,7
DE	0,2
Percentil 25	0,5
Percentil 50	0,7
Percentil 75	0,8

Tabla 9: Distribución de dosis de insulina UI kg peso/día en la muestra.

Frecuencia de autoanálisis El rango de autoanálisis de glucemia capilar por semana que comprendía la muestra fue de 4,4- 79,0 autocontroles semanales. En la figura 13 se presenta el histograma de frecuencia de autoanálisis de glucemia capilares por semana.

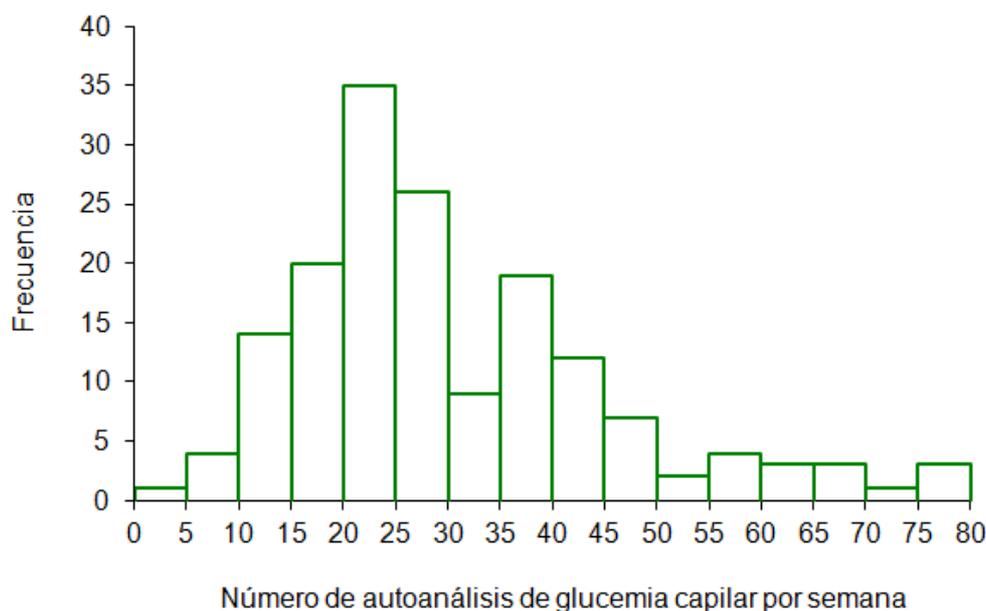


Figura 13: Histograma de frecuencia de autoanálisis de glucemia capilares por semana.

En la tabla 10 se muestra la media (M) como medida central, la desviación estándar (DE) como medida de dispersión y la distribución en percentiles de la frecuencia de autoanálisis de glucemia semanal, glucemia capilar media y desviación estándar de los 163 sujetos incluidos en el estudio.

Frecuencia de autoanálisis de glucemias por semana	
M	29,85
DE	15,04
Percentil 25	21
Percentil 50	25,2
Percentil 75	37,1

Tabla 10: Distribución de frecuencia de autoanálisis de glucemia capilares por semana.

Grado de control glucémico En la figura 14 se presenta el histograma de frecuencia de hemoglobina glicosilada (HbA1c). La media (M) como medida central HbA1c 7,69 %, la desviación estándar (DE) 0,92% como medida de dispersión. El rango de HbA1c que comprendía la muestra fue de 5,5- 10,3%.

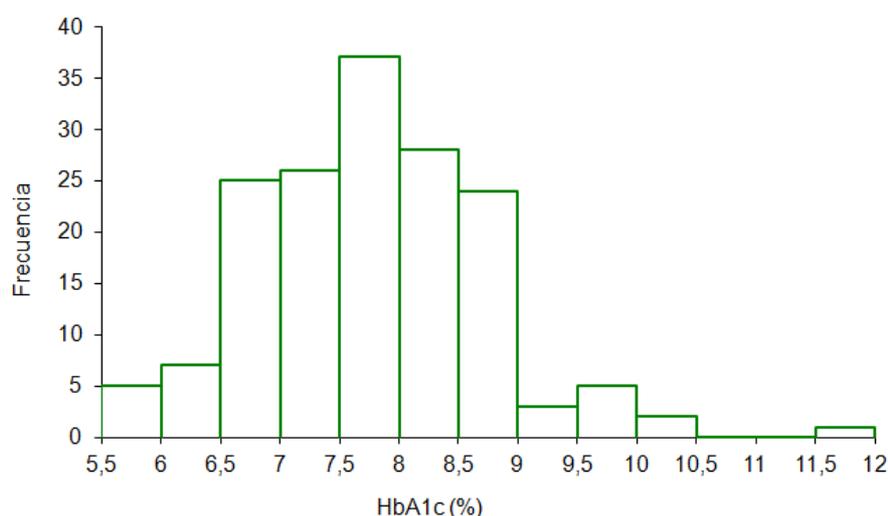


Figura 14: Histograma de frecuencia de HbA1c en la muestra

	HbA1c (%)
M	7,69
DE	0,92
Percentil 25	7
Percentil 50	7,6
Percentil 75	8,4

Tabla 11: Distribución de frecuencia de HbA1c

Los resultados de las determinaciones de las glucemias capilares, así como sus desviaciones estándar en el último mes se muestra en la tabla 12.

	Glucemia media capilar en último mes (mg/dl)	Desviación estándar de glucemia capilar en último mes (mg/dl)
M	159,69	67,27
DE	30,59	17,01
Percentil 25	137	56
Percentil 50	155,2	68
Percentil 75	178,1	77,5

Tabla 12: Distribución de frecuencia de glucemia capilar.

Hipoglucemia no grave En la figura 15 se presenta el histograma de frecuencia de hipoglucemias no graves por semana y en la tabla 13 se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) y la distribución en percentiles de los 163 sujetos incluidos en el estudio. El rango de hipoglucemias no graves por semana que comprendía la muestra fue de 0.1- 10.5 episodios semanales.

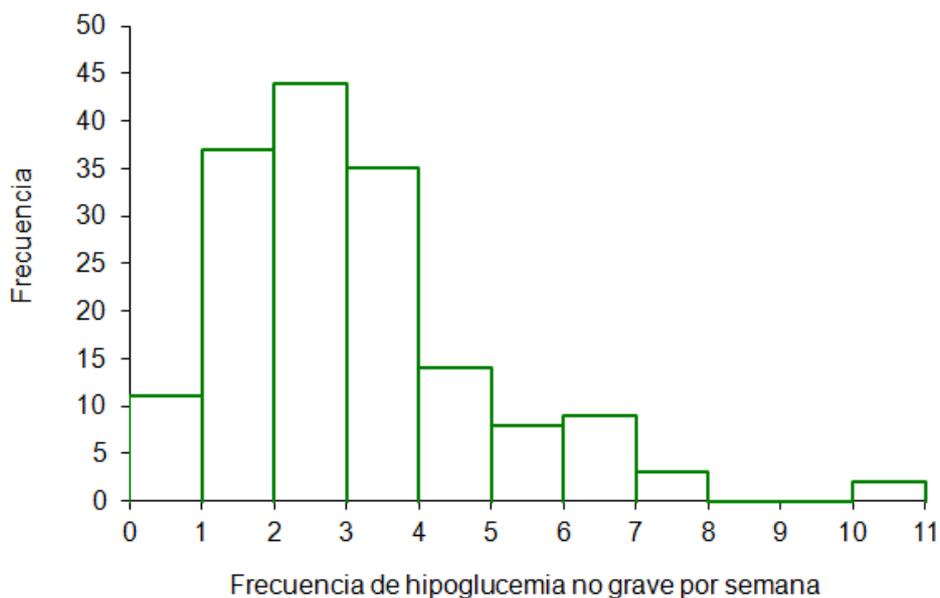


Figura 15: Histograma de frecuencia de hipoglucemias no graves por semana

Hipoglucemia no grave por semana	
M	2,78
DE	1,8
Percentil 25	1,5
Percentil 50	2,5
Percentil 75	3,5

Tabla 13: Distribución de frecuencia de hipoglucemias no graves por semana

Hipoglucemia grave 88 (54%) sujetos tuvieron algún episodio de HG en su vida y 85 (52%) presentaron algún episodio de HG en los 2 últimos años. En la figura 16 se presenta el histograma de frecuencia de hipoglucemias graves por año. La media (M) fue de 0,5 episodios al año, la desviación estándar (DE) fue de 0,6 episodios al año y la distribución en percentiles de los 163 sujetos incluidos en el estudio. El rango de hipoglucemias graves por año que comprendía la muestra fue de 0-4 episodios anuales.

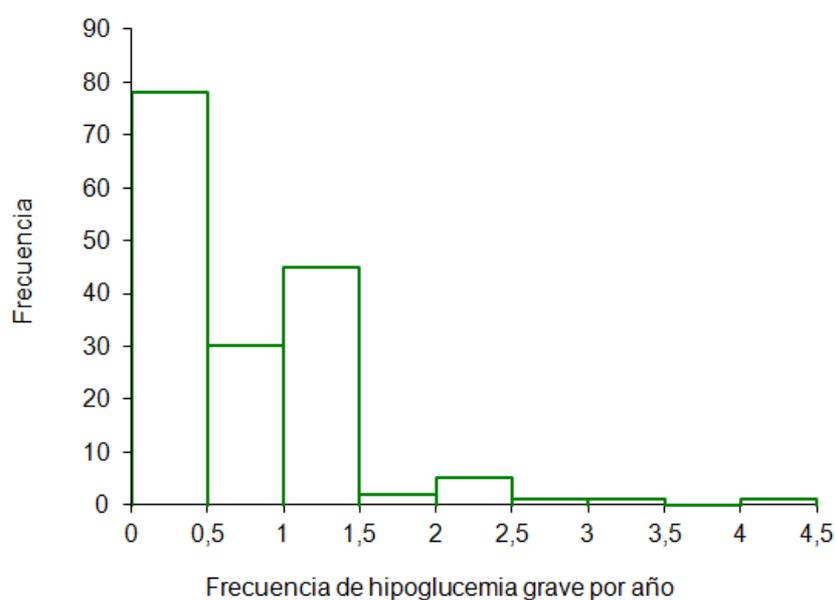


Figura 16: Histograma de frecuencia de hipoglucemias graves por año.

	Hipoglucemia grave por año
M	0,5
DE	0,6
Percentil 25	0
Percentil 50	0,5
Percentil 75	4

Tabla 14: Distribución de existencia de hipoglucemia grave en último año.

Hipoglucemia asintomática Cincuenta y siete (35%) de los pacientes comunicaron que no percibían síntomas de manera habitual con glucemias capilares < 70 mg/dl.

Hospitalización por hipoglucemia grave Dos pacientes (1,2%) precisaron hospitalización por presentar HG en el último mes y 3 (1,8%) precisaron hospitalización por presentar HG en el último año.

5.2-CUESTIONARIO DE MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA (EsHFS)

5.2.1. - Traducción, retro traducción y consenso de la versión final por el panel de experto

La versión final del cuestionario original HFS (apéndice II) traducido al español, EsHFS y tras discusión y consenso por el panel de expertos (médicos, enfermeras educadoras y pacientes) se muestra en la tabla 15.

Tabla 15: Versión original en inglés del HFS y la versión traducida al español EsHFS

<p>Behavior. Below is a list of things people with diabetes sometimes do in order to avoid low blood sugar. Read each item carefully. Circle one of the numbers to the right that best describes what you do during your daily routine to avoid low blood sugar</p>	<p>Comportamiento. Abajo encontrará una lista de situaciones que las personas con diabetes podrían hacer para evitar una bajada de glucosa o azúcar. Lea detenidamente cada punto. Marque con un círculo uno de los números a la derecha que mejor describa su comportamiento habitual para evitar una bajada de glucosa</p>
1.Eat large snacks at bedtime	1. Para evitar tener durante la noche una bajada de glucosa toma un gran tentempié antes de acostarse
2.Avoid being alone when my sugar is likely to be low	2. Evita quedarse sólo cuando cree tener niveles bajos de glucosa
3.If test urine, spill a little sugar to be on the safe side If test blood glucose, run a little high to be on the safe side	3.Intentar mantener un nivel de glucosa alta como medida de seguridad para evitar una bajada de azúcar.
4.Keep my sugar higher when I will be alone for a while	4. Intenta mantener su nivel de glucosa un poco alto cuando se va quedar un rato solo
5.Eat something as soon as I feel the first sign of low blood sugar	5. Come algo tan pronto como siente el primer signo de que la glucosa está bajando
6.Reduce my medication (insulin/pills) when I think my sugar is too low	6. Reduce su medicación (insulina/pastillas) cuando piensa que su glucosa está demasiado baja
7.Keep my blood sugar higher when I plan to be in a long meeting or at a party	7. Mantiene su nivel de glucosa alto cuando haces planes cómo estar en una reunión más tiempo o en una fiesta
8.Carry fast-acting sugar with me	8. Lleva siempre consigo algo de azúcares para que le suba el nivel de glucosa rápidamente
9.Avoid a lot of exercise when I think my sugar is low	9. Evita el ejercicio cuando su nivel de glucosa es bajo
10.Check my sugar often when I plan to be in a long meeting or go out to a party be	10.Comprueba su nivel de glucosa a menudo cuando tiene prevista una reunión larga o va a estar en una fiesta.
<p>Worry. Below is a list of concerns people with diabetes sometimes have. Please read each item carefully (do not skip any). Circle one of the numbers to the right that best describes how often you worry about each item because of low blood sugar</p>	<p>Preocupación. A continuación, se encuentra una lista de situaciones que algunas veces pueden ocurrir a las personas con diabetes. Por favor, lea detenidamente cada una de las preguntas (sin saltarse ninguna). Marque uno de los números de la derecha que mejor describa la frecuencia de las siguientes preocupaciones en relación con las bajadas de glucosa.</p>
11.Not recognizing/realizing I am having a reaction	11.Le preocupa no darse cuenta que está teniendo una bajada de glucosa

12. Not having food, fruit, or juice with me	12. Le preocupa no llevar consigo comida, fruta o zumo ante una posible bajada de glucosa
13. Feeling dizzy or passing out in public	13. Le preocupa estar mareado o desmayarse en público si tiene bajada de glucosa
14. Having a reaction while asleep	14. Le preocupa tener una bajada de glucosa mientras duerme
15. Embarrassing myself or my friends/family in a social situation	15. Le preocupa que ante una bajada de glucosa lo pase mal estando con sus amigos o su familia
16. Having a reaction while alone.	16. Le preocupa quedarse solo si tiene una bajada de glucosa
17. Appearing stupid or drunk	17. Le preocupa hacer el ridículo o parecer borracho si tiene una bajada de glucosa
18. Losing control	18. Le preocupa perder el control si tiene una bajada de glucosa
19. No one being around to help me during a reaction	19. Le preocupa que no haya nadie que pueda ayudarle durante una bajada de glucosa
20. Having a reaction while driving	20. Le preocupa tener una bajada de glucosa mientras conduce
21. Making a mistake or having an accident at work	21. Le preocupa cometer errores o tener accidentes en el trabajo ante una bajada de glucosa
22. Getting a bad evaluation at work because of something that happens when my sugar is low	22. Le preocupa que le valoren mal en el trabajo a causa de una bajada de glucosa
23. Having seizures or convulsions	23. Le preocupa tener convulsiones ante una bajada de glucosa
24. Difficulty thinking clearly when responsible for others (children, elderly, etc.)	24. Le preocupa tener dificultad para pensar claramente cuando tiene responsabilidades con otras personas (niños, gente mayor, etc.) ante una bajada de glucosa
25. Developing long-term complications from frequent low blood	25. Le preocupa desarrollar complicaciones a largo plazo por tener demasiadas bajadas de glucosa
26. Feeling lightheaded or faint	26. Le preocupa estar mareado o desmayado ante una bajada de glucosa
27. Having an insulin reaction	27. Le preocupa tener bajadas de glucosa por la insulina

5.2.2.- Depuración y fiabilidad del cuestionario EsHFS

Tras el análisis factorial exploratorio con extracción de componentes principales, comprobación de la medida de la adecuación muestral mediante el coeficiente de Kaiser-Meyer-Olkin y la prueba de esfericidad de Bartlett, y valorando la reducción de la longitud de la escala y su estructura factorial, calculando sucesivas correlaciones ítem/total y análisis factoriales hasta que todos los ítems restantes cumplieron: peso factorial $> 0,3$ y correlación ítem/total $>0,3$, repitiendo el proceso el número de veces preciso hasta que se cumplieron ambos criterios se llegó a una versión reducida de este cuestionario, eliminando 3 ítems.

Los siguientes ítems no cumplían las premisas anteriormente descritas: C1 y C5 (peso factorial $<0,3$) y C2 (correlación ítem/total $<0,3$), por lo que el cuestionario final EsHFS reducido constaba de 24 ítems. La eliminación de estos 3 ítems mantuvo la confiabilidad inicial del cuestionario, que de manera global y medido por Alfa de Cronbach es de 0,927.

En la tabla 16 se muestra el análisis factorial del cuestionario,

Ítems	Componente subescalas		
	1	2	3
C3			0,722
C4			0,529
C6		0,616	
C7			0,832
C8		0,486	
C9		0,438	
C10		0,499	
P11	0,728		
P12	0,611		
P13	0,709		
P14	0,707		
P15	0,662		
P16	0,498		0,317
P17	0,464		0,392
P18	0,621		
P19	0,538		0,338
P20	0,635		
P21	0,831		
P22	0,758		
P23	0,768		
P24	0,767		
P25	0,735		
P26	0,820		
P27	0,701		

Tabla 16: Análisis exploratorio de componentes.

Sólo se muestra aquellos que tienen un peso factorial >0,3. Método de rotación: Normalización Oblimin con Kaiser.

La medida de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin para los componentes seleccionados fue de 0,904 ($p < 0,001$).

En el cuestionario final se identificaron 3 subescalas: la de preocupación, la de comportamiento asociado a evitación y la de comportamiento que producen hiperglucemia. Quedando el cuestionario dividido en las siguientes subescalas:

Subescala 1 o de Preocupación, que incluye la preguntas, P11 a P27.

Subescala 2 o de Comportamiento asociado a evitación, que se compone de las preguntas: C6-C8-C9-C10.

Subescala 3 o de Comportamiento que producen hiperglucemia para evitar una hipotética hipoglucemia, que se compone de las preguntas: C3-C4-C7.

En la tabla 17 se muestra el cuestionario en su versión final.

Subescala 1 o de PREOCUPACIÓN: P11-P27
11. Le preocupa no darse cuenta que está teniendo una bajada de glucosa
12. Le preocupa no llevar consigo comida, fruta o zumo ante una posible bajada de glucosa
13. Le preocupa estar mareado o desmayarse en público si tiene bajada de glucosa
14. Le preocupa tener una bajada de glucosa mientras duerme
15. Le preocupa que ante una bajada de glucosa lo pase mal estando con sus amigos o su familia
16. Le preocupa quedarse solo si tiene una bajada de glucosa
17. Le preocupa hacer el ridículo o parecer borracho si tiene una bajada de glucosa
18. Le preocupa perder el control si tiene una bajada de glucosa
19. Le preocupa que no haya nadie que pueda ayudarle durante una bajada de glucosa
20. Le preocupa tener una bajada de glucosa mientras conduce
21. Le preocupa cometer errores o tener accidentes en el trabajo ante una bajada de glucosa
22. Le preocupa que le valoren mal en el trabajo a causa de una bajada de glucosa
23. Le preocupa tener convulsiones ante una bajada de glucosa
24. Le preocupa tener dificultad para pensar claramente cuando tiene responsabilidades con otras personas (niños, gente mayor, etc.) ante una bajada de glucosa
25. Le preocupa desarrollar complicaciones a largo plazo por tener demasiadas bajadas de glucosa
26. Le preocupa estar mareado o desmayado ante una bajada de glucosa
27. Le preocupa tener bajadas de glucosa por la insulina

Subescala 2 o de COMPORTAMIENTO ASOCIADO A EVITACIÓN: C6-C8-C9-C10
6. Reduce su medicación (insulina/pastillas) cuando piensa que su glucosa está demasiado baja
8. Lleva siempre consigo algo de azúcares para que le suba el nivel de glucosa rápidamente
9. Evita el ejercicio cuando su nivel de glucosa es bajo
10. Comprueba su nivel de glucosa a menudo cuando tiene prevista una reunión larga o va a estar en una fiesta.
Subescala 3 o de COMPORTAMIENTOS QUE PRODUCEN HIPERGLUCEMIA PARA EVITAR PRESENTAR UNA HIPOTETICA HIPOGLUCEMIA: C3-C4-C7
3. Intenta mantener un nivel de glucosa alta como medida de seguridad para evitar una bajada de azúcar.
4. Intenta mantener su nivel de glucosa un poco alto cuando se va quedar un rato solo
7. Mantiene su nivel de glucosa alto cuando haces planes cómo estar en una reunión más tiempo o en una fiesta

Tabla 17: Cuestionario miedo a la hipoglucemia versión final (EshFS versión final)

Subescala 1 o de Preocupación: P11-P27

El estadístico de fiabilidad medido por medio del α de Cronbach fue 0,939 para la subescala 1. En la tabla 18 se presenta los valores M, DE, percentiles, la correlación ítem/total y el α de Cronbach si se elimina el ítem analizado. Esta subescala explicaría el 42% de la varianza del cuestionario EshFS.

Subescala 2 o de Comportamiento asociado a evitación: C6-C8-C9-C10

El estadístico de fiabilidad medido por medio del α de Cronbach fue 0,6 para la subescala 2. En la tabla 19 se presenta los valores M, DE, percentiles, la correlación ítem/total y el α de Cronbach si se elimina el ítem analizado. Esta subescala explicaría el 6,5% de la varianza del cuestionario EshFS.

Subescala 3 o de Comportamiento que producen hiperglucemia para evitar una hipotética hipoglucemia: C3-C4-C7

El estadístico de fiabilidad medido por medio del α de Cronbach fue 0,728 para la subescala 3. En la tabla 20 se presenta los valores M, DE, percentiles, la correlación ítem/total y el α de Cronbach si se elimina el ítem analizado. Esta subescala explicaría el 6,1% de la varianza del cuestionario EshFS.

	M	DE	Rango	Percentil			Correlación elemento-total	α de Cronbach si se elimina el elemento
				P25	P50	P75		
11. Le preocupa no darse cuenta que está teniendo una bajada de glucosa	3,81	1,27	1-5	3	4	5	0,69	0,934
12. Le preocupa no llevar consigo comida, fruta o zumo ante una posible bajada de glucosa	3,98	1,17	1-5	3	4	5	0,616	0,936
13. Le preocupa estar mareado o desmayarse en público si tiene bajada de glucosa	3,5	1,54	1-5	2	4	5	0,693	0,934
14. Le preocupa tener una bajada de glucosa mientras duerme	3,91	1,21	1-5	3	4	5	0,656	0,935
15. Le preocupa que ante una bajada de glucosa lo pase mal estando con sus amigos o su familia	2,99	1,49	1-5	2	3	5	0,660	0,935
16. Le preocupa quedarse solo si tiene una bajada de glucosa	2,72	1,48	1-5	1	3	4	0,623	0,935
17. Le preocupa hacer el ridículo o parecer borracho si tiene una bajada de glucosa	2,09	1,47	1-5	1	1	3	0,53	0,938
18. Le preocupa perder el control si tiene una bajada de glucosa	3,4	1,53	1-5	2	4	5	0,665	0,935
19. Le preocupa que no haya nadie que pueda ayudarle durante una bajada de glucosa	3,36	1,4	1-5	2	3	5	0,675	0,934
20. Le preocupa tener una bajada de glucosa mientras conduce	3,74	1,39	1-5	3	4	5	0,64	0,935
21. Le preocupa cometer errores o tener accidentes en el trabajo ante una bajada de glucosa	3,51	1,54	1-5	2	4	5	0,777	0,932
22. Le preocupa que le valoren mal en el trabajo a causa de una bajada de glucosa	2,98	1,68	1-5	1	3	5	0,66	0,935
23. Le preocupa tener convulsiones ante una bajada de glucosa	3,36	1,64	1-5	2	4	5	0,701	0,934
24. Le preocupa tener dificultad para pensar claramente cuando tiene responsabilidades con otras personas (niños, gente mayor, etc.) ante una bajada de glucosa	3,83	1,32	1-5	3	4	5	0,745	0,933
25. Le preocupa desarrollar complicaciones a largo plazo por tener demasiadas bajadas de glucosa	3,81	1,28	1-5	3	4	5	0,614	0,936
26. Le preocupa estar mareado o desmayado ante una bajada de glucosa	3,84	1,33	1-5	3	4	5	0,732	0,933
27. Le preocupa tener bajadas de glucosa por la insulina	3,67	1,257	1-5	3	4	5	0,667	0,935

Tabla 18: Subescala 1 o de Preocupación. (α de Cronbach 0,939)

	M	DE	Rango	Percentil			Correlación elemento-total	α de Cronbach si se elimina el elemento
				P25	P50	P75		
6. Reduce su medicación (insulina/pastillas) cuando piensa que su glucosa está demasiado baja	3,78	1,35	1-5	3	4	5	0,399	0,503
8. Lleva siempre consigo algo de azúcares para que le suba el nivel de glucosa rápidamente	4,49	1,08	1-5	5	5	5	0,351	0,543
9. Evita el ejercicio cuando su nivel de glucosa es bajo	3,99	1,37	1-5	3	5	5	0,338	0,556
10. Comprueba su nivel de glucosa a menudo cuando tiene prevista una reunión larga o va a estar en una fiesta.	3,92	1,2	1-5	3	4	5	0,422	0,487

Tabla 19: Subescala 2 o de Comportamiento asociado a evitación. (α de Cronbach 0,6)

	M	DE	Rango	Percentil			Correlación elemento-total	α de Cronbach si se elimina el elemento
				P25	P50	P75		
3. Intenta mantener un nivel de glucosa alta como medida de seguridad para evitar una bajada de azúcar.	2,3	1,23	1-5	1	2	3	0,635	0,507
4. Intenta mantener su nivel de glucosa un poco alto cuando se va quedar un rato solo	1,5	0,91	1-5	1	1	2	0,486	0,708
7. Mantiene su nivel de glucosa alto cuando haces planes cómo estar en una reunión más tiempo o en una fiesta	2,59	1,35	1-5	1	3	4	0,543	0,646

Tabla 20: Subescala 3 o de Comportamiento que producen hiperglucemia. (α de Cronbach 0,728)

5.2.3- Factibilidad, validación y estabilidad del cuestionario EsHFS

Factibilidad del cuestionario EsHFS

La factibilidad del cuestionario EsHFS se estimó midiendo el porcentaje de respuestas contestadas y el tiempo de respuesta.

-Porcentaje de respuestas contestadas 161 de 163 sujetos (98,8%) completaron los 27 ítems de las 3 subescalas del cuestionario EsHFS.

-Tiempo de respuesta El tiempo de respuesta del cuestionario EsHFS con 27 ítems fue de M (DE) 8 (1,3) minutos, con los percentiles siguientes P0-P25-P50-P75-P100= 4-7-9-9-11. El cuestionario se realizó en menos de 10 minutos por 162 sujetos (99,8%) de la muestra. En la figura 17 se presenta el histograma de frecuencia de los tiempos de respuesta.

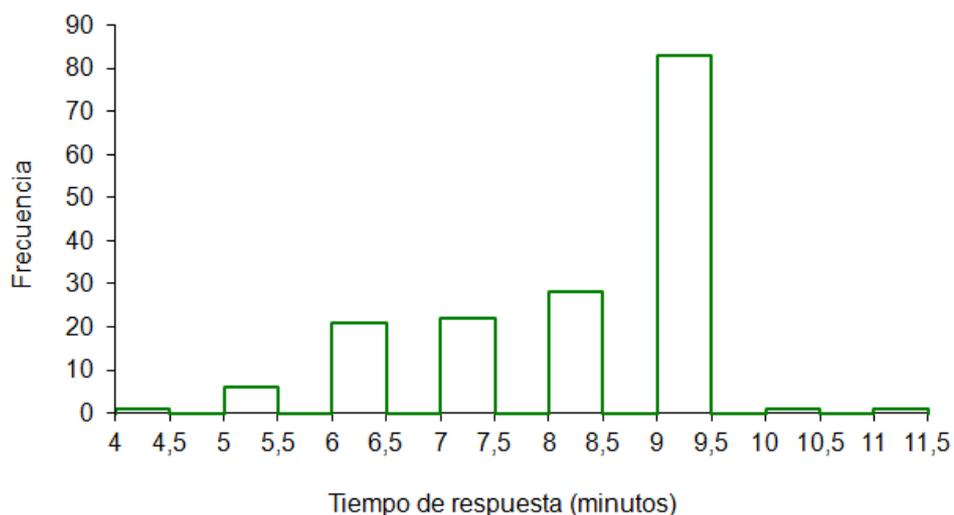


Figura 17: Histograma de frecuencia de los tiempos de respuesta.

Validación del cuestionario EsHFS

Se estimó mediante el cálculo de los coeficientes de correlación (r de Pearson), entre las puntuaciones del cuestionario en examen y las puntuaciones de la subescalas de impacto, preocupación social y preocupación por la diabetes del cuestionario de calidad de vida, EsDQOL.

En la tabla 21, se muestra la correlación de la puntuación del EsHFS global, y cada una de las subescalas, con el cuestionario de calidad de vida EsDQOL global y las subescalas de satisfacción, impacto, preocupación social y preocupación por la diabetes.

		EsDQOL global	EsDQOL Satisfacción	EsDQOL Impacto	EsDQOL Preocupación social	EsDQOL Preocupa ción por DM
EsHFS global	r	0,424	0,096	0,289	0,448	0,661
	p	<0,001	0,226	<0,001	<0,001	<0,001
Subescala 1 Preocupación	r	0,425	0,091	0,289	0,456	0,665
	p	<0,001	0,260	<0,001	<0,001	<0,001
Subescala 2 Comportamiento asociado a evitación	r	0,091	0,085	-0,030	0,105	0,206
	p	0,257	0,288	0,706	0,192	0,010
Subescala 3 Comportamiento que induce hiperglucemia	r	0,329	0,037	0,337	0,286	0,407
	p	<0,001	0,645	<0,001	<0,001	<0,001

Tabla 21: Correlación de Pearson entre resultados del cuestionario de calidad de vida (EsQOL) y cada una de sus subescalas y los resultados del cuestionario EsHFS y sus subescalas.

Estabilidad del cuestionario

Se estimó mediante el cálculo de los coeficientes de correlación (Rho de Spearman) test-retest de los 31 pacientes (19% de la muestra) que lo volvieron a rellenar el cuestionario. En las figuras 18, 19, 20 y 21 se muestran las correlaciones entre test y el retest de la EsHFs global y en cada una de las subescalas y su representación gráfica.

EsHFS global

$r = 0,92$, IC 95% (0,84-0,96) $p < 0,0001$

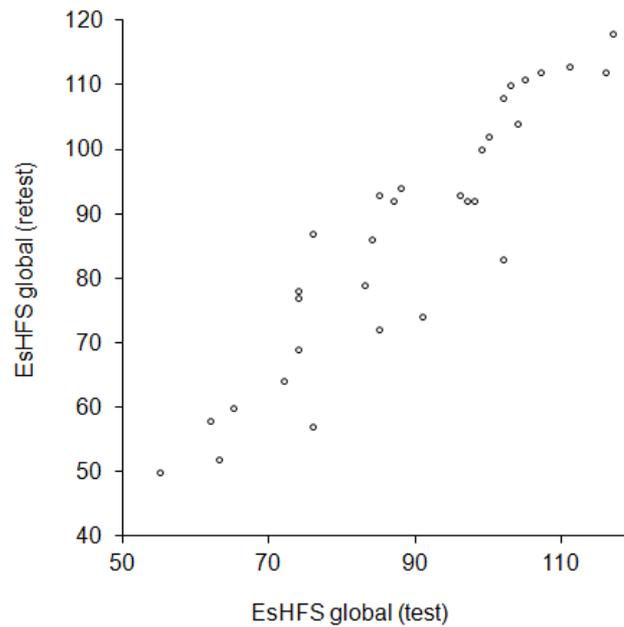


Figura 18: Representación de la correlación test-retest EsHFS global

Subescala 1 o de Preocupación, ítem: P11-P27

$r = 0,91$ IC 95% (0,82-0,96) $p < 0,0001$

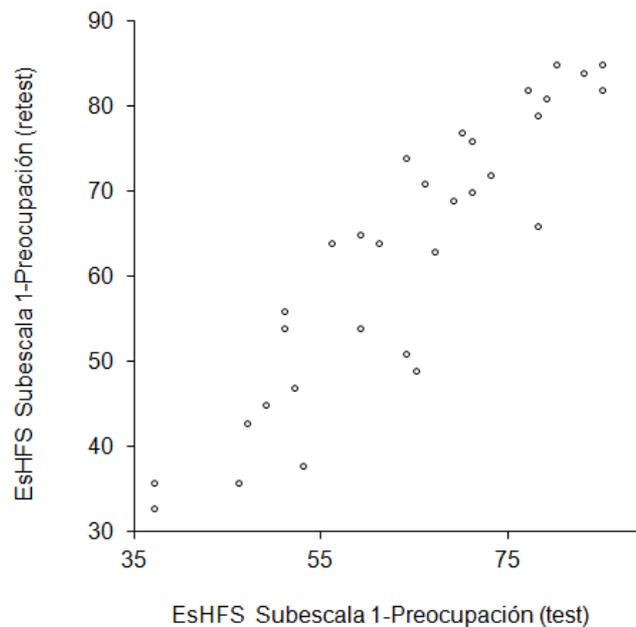


Figura 19: Representación de la correlación test-retest EsHFS subescala 1 o Preocupación.

Subescala 2 o de Comportamiento asociado a evitación, ítem: C6-C8-C9-C10

$r = 0,46$, IC 95% (0,13-0,70) $p < 0,009$

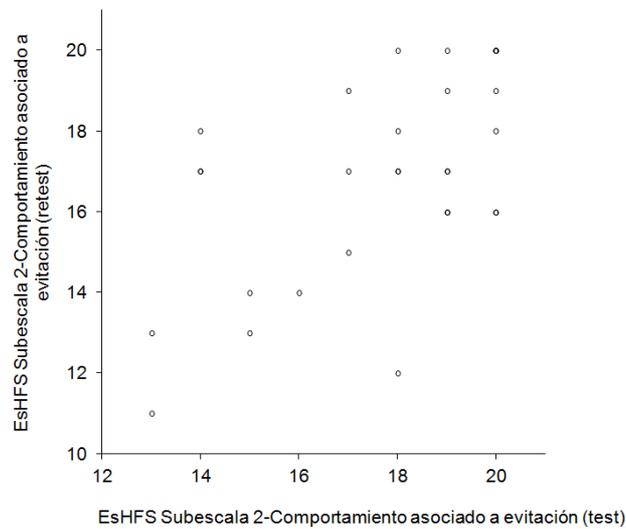


Figura 20: Representación de la correlación test-retest EsHFS subescala 2 o Comportamiento asociado a evitación

Subescala 3 o de Comportamientos que producen hiperglucemia para evitar presentar una hipotética hipoglucemia, ítem: C3-C4-C7

$r = 0,91$ 95% IC (0,82-0,96) $p < 0,0001$

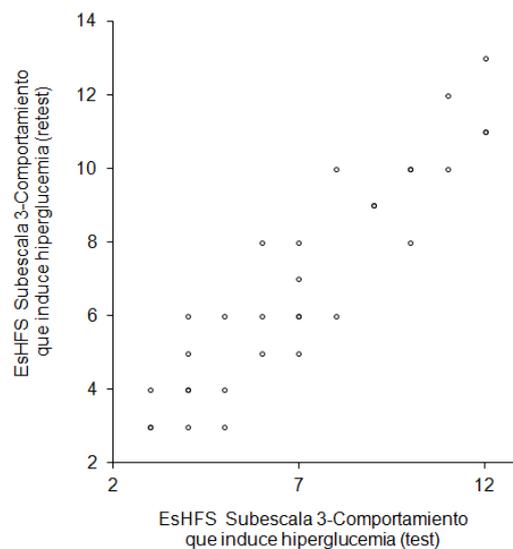


Figura 21: Representación de la correlación test-retest EsHFS subescala 3 o Comportamientos que producen hiperglucemia para evitar presentar una hipotética hipoglucemia.

En resumen, en este apartado de los resultados se ha mostrado:

El cuestionario EsHFS traducido y adaptado del original y que constaba de 27 ítems, se redujo finalmente a un cuestionario de 24 ítems. En este nuevo cuestionario se valoró las siguientes propiedades psicométricas:

1. Factibilidad. El original se auto cumplimentó en el 98,8% de los sujetos, salvo en 2 sujetos que no respondieron a la pregunta 20 (P20) que hacía referencia a la conducción de vehículos. El tiempo de respuesta medio del cuestionario original (27 ítems) fue de 8 minutos.

2. Confiabilidad. El estadístico alfa de α -Cronbach fue de 0,927 para la escala global; 0,939 para la subescala1; 0,6 para la subescala 2 y 0,728 para la subescala 3.

3. Validación del cuestionario. La validez del cuestionario se analizó a través de la correlación EsHFS global y de las 3 subescalas con el EsDQOL en todas sus subescalas. Se observó una asociación mayor con la subescala de la preocupación social y la preocupación por la diabetes.

4. Estabilidad del cuestionario. Se cuantificó mediante la correlación test-retest (Rho de Spearman) en 31 sujetos de la muestra (19,2%), resultando la Rho de Spearman: $r= 0,92$ para la escala global, $r=0,91$ para la subescala 1 y 3 y $r=0,46$ para la subescala 2, todas estadísticamente significativas.

5.2.4- Resultados del cuestionario EsHFS

El análisis del cuestionario EsHFS en su versión final con 24 ítems, de manera global y en cada una de las subescalas se presenta a continuación.

En la figura 22 se presenta el histograma de frecuencia de puntuación del EsHFS global y en la tabla 22 la descripción de la variable, M, DE, rango y percentiles.

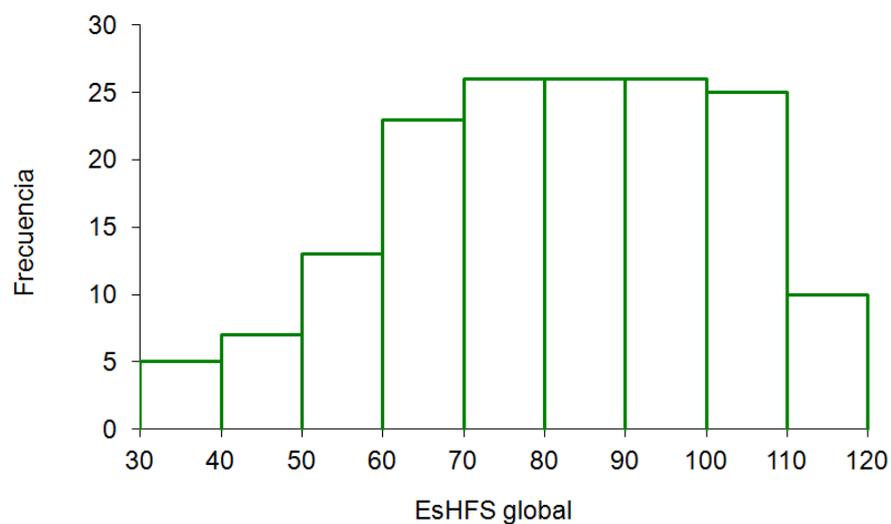


Figura 22: Histograma de frecuencia de puntuación EsHFS global.

	N	M	DE	Rango	P25	P50	P75
EsHFS global	161	81	20,2	30-117	65	83	98,3

Tabla 22: Descripción de las variables EsHFS global.

En la figura 23 se presenta el histograma de frecuencia de puntuación de la subescala EsHFS-Preocupación y en la tabla 23 se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) y la distribución en percentiles de los 163 sujetos incluidos en el estudio. El rango de puntuación de la subescala de ESHFS-Preocupación que comprendía la muestra fue de 18 a 85 puntos.

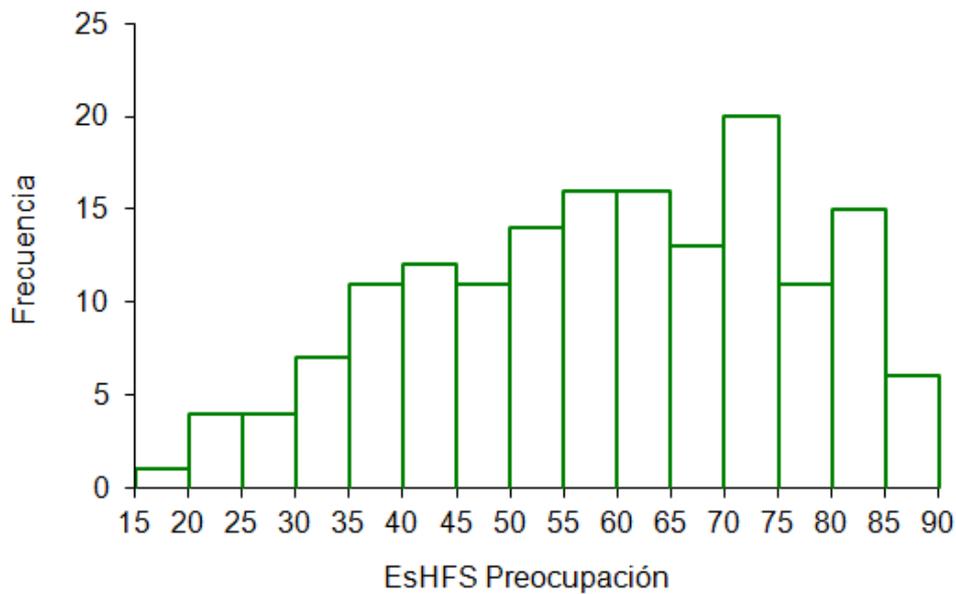


Figura 23: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Preocupación.

	N	M	DE	Rango	P25	P50	P75
EsHFS Subescala 1. Preocupación	161	58,3	17,1	18-85	45	60	73

Tabla 23: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Preocupación.

En la figura 24 se presenta el histograma de frecuencia de puntuación de la subescala EsHFS-Comportamiento asociado a evitación y en la tabla 24 se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) y la distribución en percentiles de los 163 sujetos incluidos en el estudio. El rango de puntuación de la subescala ESHFS-Comportamiento asociado a evitación que comprendía la muestra fue de 4-20 puntos.

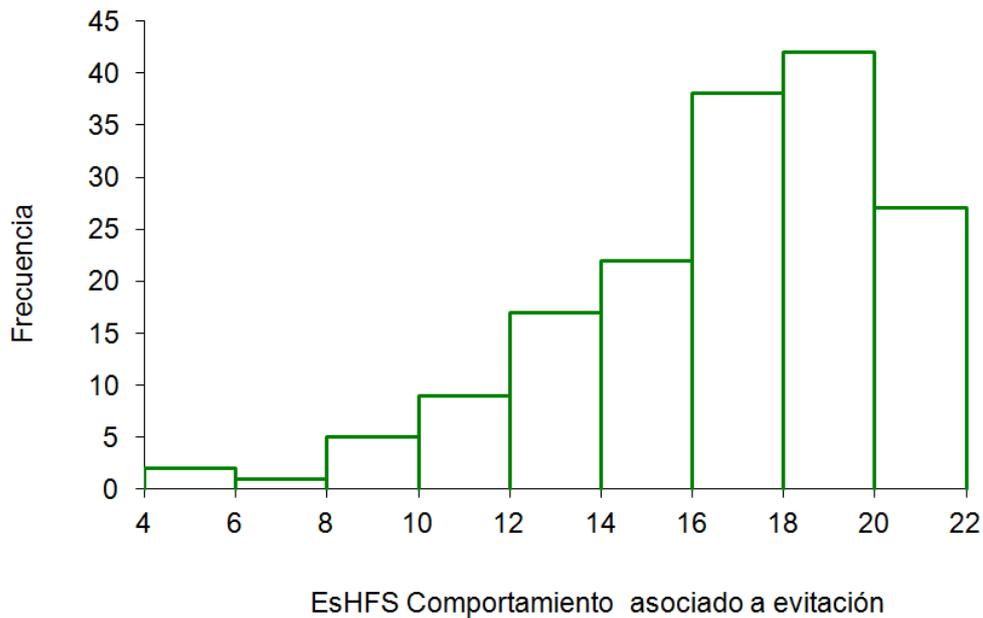


Figura 24: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Comportamiento asociado a evitación.

	N	M	DE	Rango	P25	P50	P75
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	163	16,2	3,4	4-20	14	17	20

Tabla 24: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Comportamiento asociado a evitación.

En la figura 25 se presenta el histograma de frecuencia de puntuación de la subescala EsHFS-Conducta-Hiperglucemia y en la tabla 25 se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) y la distribución en percentiles de los 163 sujetos incluidos en el estudio. El rango de puntuación de la subescala de ESHFS-Conducta-Hiperglucemia que comprendía la muestra fue de 3 a 15 puntos.

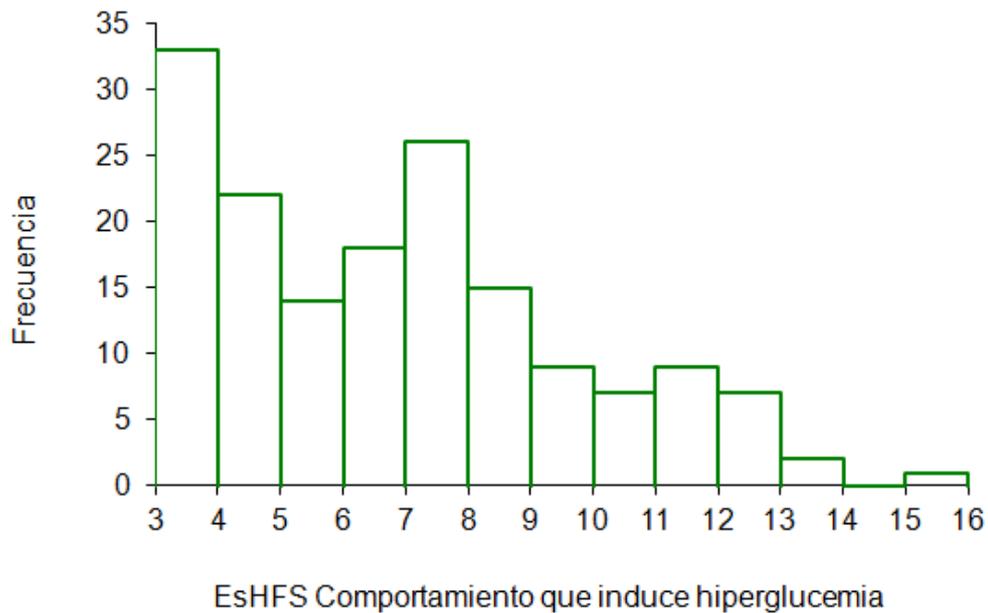


Figura 25: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Comportamiento que induce hiperglucemia.

	N	M	DE	Rango	P25	P50	P75
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	163	6,4	2,8	3-15	4	6	8

Tabla 25: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsHFS-Comportamiento que induce hiperglucemia.

5.3-CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA (EsDQOL)

El EsDQOL es un cuestionario que contiene 43 ítems dividido en 4 subescalas: satisfacción (15 ítems); impacto (17 ítems); preocupación social (7 ítems) y preocupación relacionado con la diabetes (4 ítems) (apéndice I).

En la figura 26 se presenta el histograma de frecuencia de puntuación del EsDQOL global y en la tabla 26 se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) y la distribución en percentiles de los 157 sujetos incluidos en el estudio. El rango de puntuación total del EsDQOL que comprendía la muestra fue de 46 a 166 puntos.

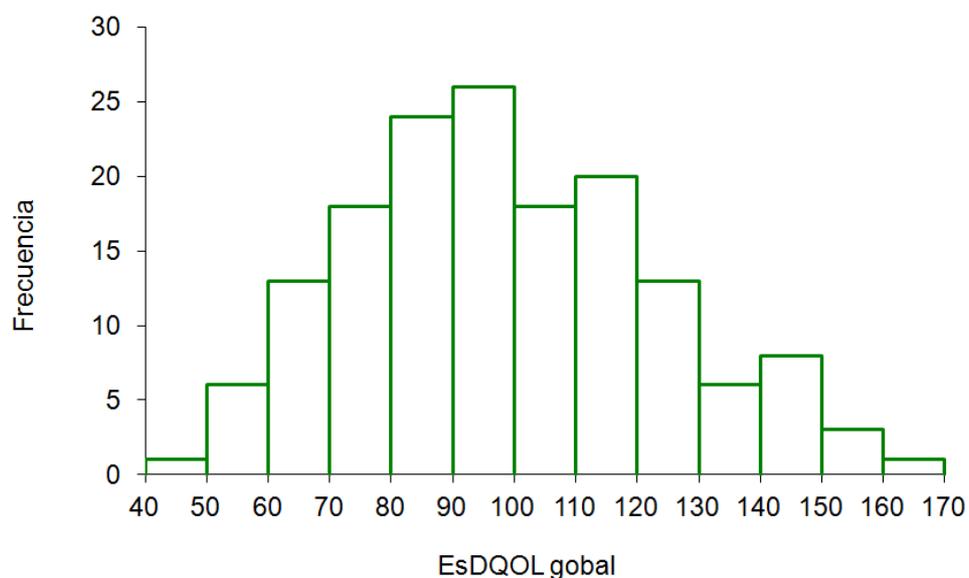


Figura 26: Histograma de frecuencia de puntuación EsDQOL global.

	N	M	DE	Rango	P25	P50	P75
EsDQOL global	157	97,9	25,2	46-166	80	97	116

Tabla 26: Distribución de frecuencia de puntuación EsDQOL global.

En la figura 27 se presenta el histograma de frecuencia de puntuación de la subescala EsDQOL-Satisfacción y en la tabla 27 se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) y la distribución en percentiles de los 157 sujetos incluidos en el estudio. El rango de puntuación de la subescala de DQOL-Satisfacción que comprendía la muestra fue de 15 a 75 puntos.

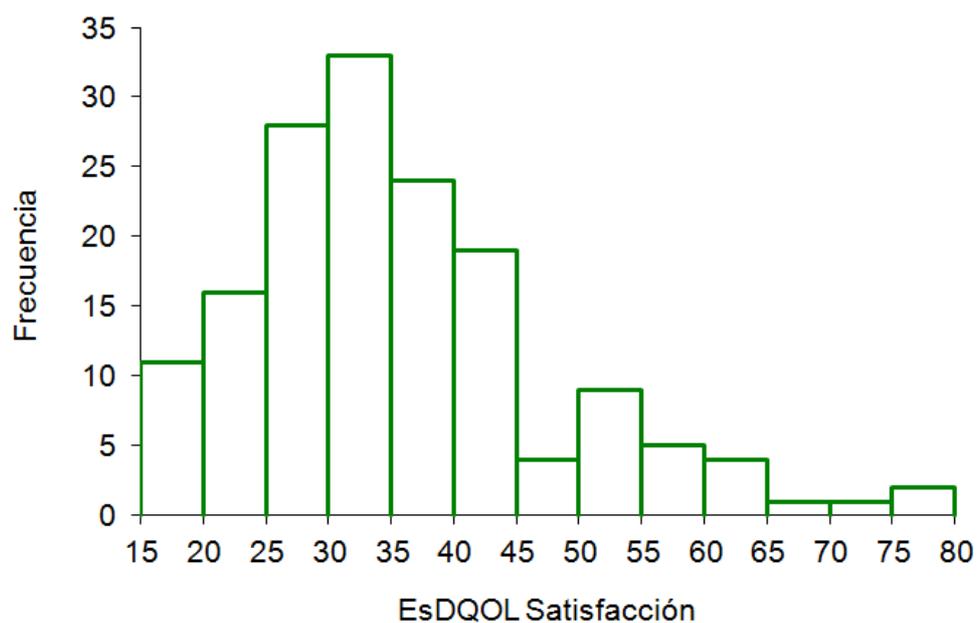


Figura 27: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Satisfacción.

	N	M	DE	Rango	P25	P50	P75
EsDQOL Subescala Satisfacción	157	35,3	12,34	15-75	26,5	33	42

Tabla 27: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Satisfacción.

En la figura 28 se presenta el histograma de frecuencia de puntuación de la subescala EsDQOL-Impacto y en la tabla 28 se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) y la distribución en percentiles de los 157 sujetos incluidos en el estudio. El rango de puntuación de la subescala EsDQOL-Impacto que comprendía la muestra fue de 17 a 77 puntos.

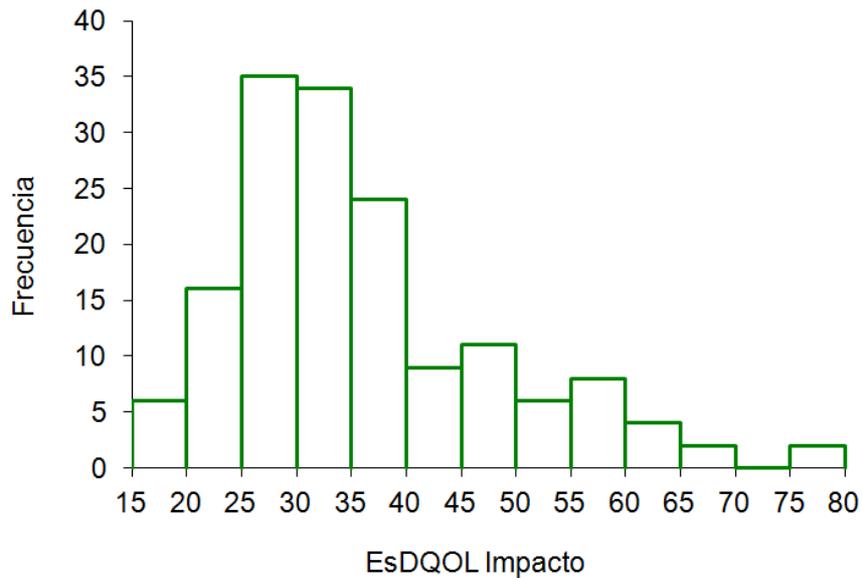


Figura 28: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Impacto.

	N	M	DE	Rango	P25	P50	P75
EsDQOL Subescala Impacto	157	35,53	12,20	17-77	27	33	42

Tabla 28: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Impacto.

En la figura 29 se presenta el histograma de frecuencia de puntuación de la subescala EsDQOL-Preocupación-Social y en la tabla 29 se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) y la distribución en percentiles de los 157 sujetos incluidos en el estudio. El rango de puntuación de la subescala de EsDQOL-Preocupación-Social que comprendía la muestra fue de 7 a 35 puntos.

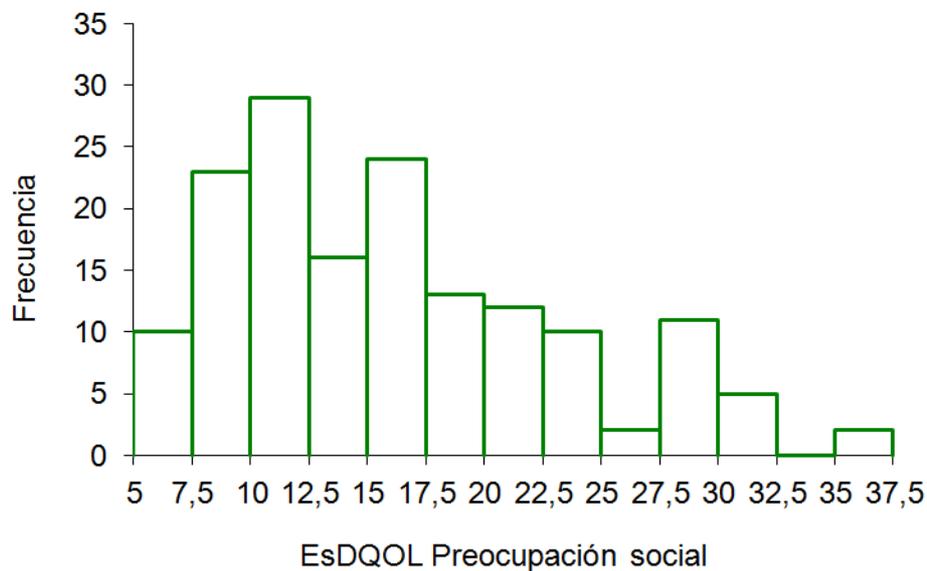


Figura 29: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Preocupación-Social.

	N	M	DE	Rango	P25	P50	P75
EsDQOL Subescala Preocupación social	157	15,9	7	7-35	10	15	20,5

Tabla 29: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Preocupación-Social.

En la figura 30 se presenta el histograma de frecuencia de tiempo de respuesta en el cuestionario subescala EsDQOL-Preocupación por DM y en la tabla 30 se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) y la distribución en percentiles de los 157 sujetos incluidos en el estudio. El rango de tiempo de respuesta del cuestionario EsDQOL-Preocupación por DM que comprendía la muestra fue de 4 a 20 puntos.

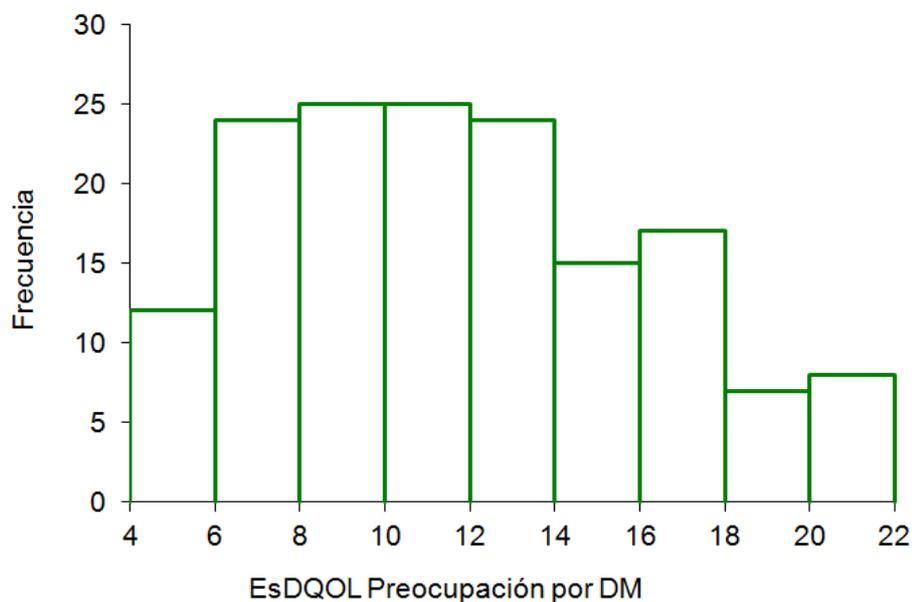


Figura 30: Histograma de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Preocupación por DM.

	N	M	DE	Rango	P25	P50	P75
EsDQOL Subescala Preocupación por DM	157	11,25	4,27	4-20	8	10	14,5

Tabla 30: Distribución de frecuencia de puntuación subescala EsDQOL-Preocupación por DM.

5.4-ASOCIACIONES ENTRE LAS DIFERENTES SUBESCALAS DE EsHFS Y VARIABLES DE LA MUESTRA.

Se analizó las asociaciones de los resultados de las 3 subescalas de EsHFS con variables demográficas y clínicas de la muestra. A continuación, se detallan las asociaciones que resultaron más relevantes.

5.4.1-EDAD

Se realizó análisis de edad por cuartiles (primer cuartil de 18-29 años, segundo cuartil de 30-36 años, tercer cuartil 37-42 años y cuarto cuartil 43-65 años). Como podemos observar no se encontró diferencias significativas en la puntuación obtenida en cada una de las subescalas entre cuartiles de edad.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Q1	41	54,68	17,4	49,1-60,19	0,123
	Q2	40	55,78	17,3	50,2-61,3	
	Q3	39	60,64	15,7	55,5-65,7	
	Q4	41	62,41	17,5	56,8-67,9	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Q1	42	15,95	3,3	14,9-16,9	0,579
	Q2	40	15,70	3,5	14,5-16,8	
	Q3	39	16,64	3,2	15,5-17,7	
	Q4	42	16,45	3,4	15,3-17,5	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Q1	42	6,07	2,7	5,2-6,9	0,210
	Q2	40	5,85	2,4	5,0-6,6	
	Q3	39	6,56	2,7	5,6-7,5	
	Q4	42	7,07	3,3	6,03-8,1	

Tabla 31: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la edad de los sujetos en cuartiles.

(Q1 18-29 años, Q2 30-36 años, Q3 37-42 años, Q4 >42 años).

5.4.2-SEXO

Analizando el sexo y el resultado de las tres subescalas se encontró que la puntuación en la subescala 2 referente al Comportamiento asociado a evitación fue mayor en las mujeres que en los varones ($p=0,005$).

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Mujer	89	60,49	17,16	56,88-64,11	0,081
	Varón	72	55,74	16,95	51,75-59,72	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Mujer	90	16,84	3,16	16,18-17,51	0,005
	Varón	73	15,37	3,48	14,56-16,18	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Mujer	90	6,47	3,06	5,83-7,11	0,713
	Varón	73	6,30	2,56	5,70-6,90	

Tabla 32: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función del sexo de los sujetos.

5.4.3-ETNIA

El análisis de las puntuaciones de las tres subescalas del EsHFS no demostró diferencias significativas entre los sujetos con etnia caucásica vs no caucásica.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Caucásica	156	58,40	17,08	55,70-61,10	0,988
	Otras	5	57,40	22,33	29,67-85,13	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Caucásica	158	16,16	3,38	15,63-16,7	0,681
	Otras	5	16,80	3,83	12,04-21,5	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Caucásica	158	6,41	2,84	5,96-6,86	0,637
	Otras	5	5,80	3,11	1,93-9,67	

Tabla 33: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la etnia de los sujetos.

5.4.4- SITUACION CIVIL

En nuestra muestra se observó una tendencia a tener puntuaciones más elevadas en la subescala de comportamiento que induce hiperglucemia en aquellos sujetos solteros comparado con aquellos que vivían en pareja.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Soltero/a	62	57,92	17,82	53,39-62,44	0,773
	Pareja	95	58,73	16,64	55,34-62,12	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Soltero/a	63	16,27	3,50	15,39-17,15	0,881
	Pareja	96	16,19	3,31	15,52-16,86	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Soltero/a	63	6,94	3,01	6,18-7,69	0,060
	Pareja	96	6,07	2,68	5,53-6,62	

Tabla 34: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la situación civil de los sujetos.

5.4.5-NIVEL DE ESTUDIOS

Se agrupó a la muestra en función del nivel de estudios en tres categorías: 1= Educación obligatoria; 2= Formación profesional y 3= Estudios superiores (diplomado o licenciado). Se observó una tendencia a que los DM1 con estudios superiores tienen menor puntuación en la subescala de preocupación que aquellos con un nivel de estudios inferior.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Educación obligatoria	46	61,33	17,12	56,24-66,41	0,086
	Formación profesional	62	59,55	16,5	55,36-63,74	
	Estudios universitarios	51	54	17,81	48,99-59,01	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Educación obligatoria	46	15,63	3,95	14,46-16,81	0,234
	Formación profesional	63	16,86	2,72	16,17-17,54	
	Estudios universitarios	52	15,83	3,49	14,86-16,80	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Educación obligatoria	46	6,37	3,29,	5,39-7,35	0,929
	Formación profesional	63	6,32	2,68	5,64-6,99	
	Estudios universitarios	52	6,52	2,67	5,77-7,26	

Tabla 35: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función del nivel de estudios o formación.

(Educación obligatoria, formación profesional y estudios universitarios de los sujetos).

5.4.6-ACTIVIDAD LABORAL

Se consideró para el análisis 4 grupos; grupo 1 los estudiantes, grupo 2 sin trabajo, grupo 3 trabajo no cualificado, grupo 4 trabajo cualificado. No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas entre los grupos analizados.

5.4.7-TURNOS DE TRABAJO

No se observó asociación entre la realización de turnos rotatorios de trabajo y las puntuaciones de las distintas subescalas.

5.4.8-AÑOS DE EVOLUCIÓN

No se observó asociación entre los años de evolución y las puntuaciones de las distintas subescalas.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Q1	41	53,54	17,344	48,06-59,01	0,106
	Q2	39	58,36	17,557	52,67-64,05	
	Q3	43	58,84	16,95	53,62-64,05	
	Q4	38	63,05	16,12	57,75-68,35	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Q1	42	15,64	3,26	14,63-16,66	0,455
	Q2	39	16,05	3,33	14,97-17,13	
	Q3	43	16,23	4,04	14,99-17,48	
	Q4	39	16,85	2,72	15,96-17,73	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Q1	42	6,64	3,00	5,71-7,58	0,534
	Q2	39	5,92	2,86	4,99-6,85	
	Q3	43	6,23	2,81	5,37-7,1	
	Q4	39	6,77	2,70	5,89-7,64	

Tabla 36: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de los años de evolución en cuartiles.

(Q1 1-10 años, Q2 11-18 años, Q3 19-24 años, Q4 >24 años).

5.4.9-PAUTA DE TERAPIA INSULÍNICA

Se observó que los sujetos con infusión continua de insulina (ISCI) tienen mayor puntuación en subescala del comportamiento asociado a evitación que aquellos con pauta de múltiples dosis de insulina (MDI), con una $p \leq 0,001$.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	MDI	121	57,81	17,27	54,70-60,92	0,327
	ISCI	40	60,9	16,35	55,60-66,20	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	MDI	121	15,74	3,60	15,10-16,39	<0,001
	ISCI	40	17,53	2,26	16,80-18,25	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	MDI	121	6,34	2,88	5,82-6,86	0,584
	ISCI	40	6,63	2,77	5,74-7,51	

Tabla 37: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la pauta de terapia insulínica.

(MDI: multidosis de insulina y ISCI: sistema de infusión continua de insulina).

5.4.10-COMPLICACIONES CRÓNICAS

No se observó diferencias entre las puntuaciones de las distintas subescalas del EsHFS y la presencia de cualquiera de las complicaciones crónicas de la diabetes.

5.4.11-HTA

Los sujetos con HTA obtuvieron una mayor puntuación en la subescala del comportamiento asociado a evitación.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	No	143	57,69	17,25	54,84-60,55	0,161
	Si	18	63,72	16,02	55,76-71,69	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	No	144	16,06	3,52	15,48-16,64	0,038
	Si	19	17,16	1,83	16,27-18,04	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	No	144	6,33	2,89	5,86-6,81	0,465
	Si	19	6,84	2,47	5,65-8,04	

Tabla 38: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de si el paciente tenía HTA.

5.4.12-RETINOPATÍA DIABÉTICA

No se observó asociación entre la retinopatía diabética y las puntuaciones de las distintas subescalas EsHFS.

5.4.13-NEFROPATÍA DIABÉTICA

No se observó asociación entre la nefropatía diabética y las puntuaciones de las distintas subescalas EsHFS.

5.4.14-POLINEUROPATÍA DIABÉTICA

Se observó que los sujetos con polineuropatía tenían puntuaciones más elevadas en las subescalas de comportamiento asociado a evitación y en la de preocupación del EsHFS.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	No	148	57,33	17,27	54,53-60,14	0,001
	Si	13	70,15	10,91	63,56-76,75	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	No	150	16,01	3,44	15,45-16,56	<0,001
	Si	13	18,23	1,48	17,34-19,13	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	No	150	6,36	2,85	5,9-6,82	0,620
	Si	13	6,77	2,83	5,06-8,48	

Tabla 39: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la presencia o no de polineuropatía diabética.

5.4.15-CARDIOPATIA ISQUÉMICA

No se observó asociación entre cardiopatía isquémica y las puntuaciones de las distintas subescalas EsHFS.

5.4.16-ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

No se observó asociación entre enfermedad cerebrovascular y las puntuaciones de las distintas subescalas EsHFS.

5.4.17-ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

No se observó asociación entre enfermedad arterial periférica y las puntuaciones de las distintas subescalas EsHFS.

5.4.18- HIPOGLUCEMIA NO GRAVE A LA SEMANA.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la frecuencia de hipoglucemias no graves (HNG) por semana, distribuidas en cuartiles y la puntuación en la subescala del comportamiento asociado a evitación. Así mismo se observó una tendencia con la puntuación en la subescala de preocupación.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Q1	48	53,42	18,04	48,18-58,66	0,081
	Q2	43	58,72	16,39	53,68-63,77	
	Q3	35	60,43	14,97	55,29-65,57	
	Q4	35	62,66	18,02	56,46-68,85	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Q1	48	14,88	3,64	13,82-15,93	0,002
	Q2	44	15,75	3,88	14,57-16,93	
	Q3	35	17,37	2,18	16,62-18,12	
	Q4	36	17,31	2,59	16,43-18,18	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Q1	48	6,17	2,49	5,44-6,89	0,724
	Q2	44	6,32	2,85	5,45-7,19	
	Q3	35	6,31	2,89	5,32-7,31	
	Q4	36	6,86	3,25	5,76-7,96	

Tabla 40: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función del número de hipoglucemias no graves por semana en cuartiles.
(Q1 0-1,4, Q2 1,5-2,5, Q3 2,6-3,5, Q4 >3,5).

Estos datos son similares a los encontrados tras realizar el estudio de correlación (Pearson) entre la frecuencia de HNG por semana y las puntuaciones obtenidas en cada una de las subescalas (tabla 41).

		EsHFS		
		Subescala 1. Preocupación	Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia
Frecuencia de HNG por semana	r de Pearson	0,144	0,283	0,025
	p	0,069	<0,001	0,756
	N	161	163	163

Tabla 41: Correlación de Pearson entre resultados de las subescalas del EsHFS y la frecuencia de hipoglucemia no graves (HNG) por semana.

5.4.19- HIPOGLUCEMIA GRAVE EN LA VIDA.

Se observó mayor puntuación estadísticamente significativa en la subescala de preocupación entre los que habían tenido algún episodio de hipoglucemia grave (HG) en su vida con respecto a aquellos que no han tenido ningún episodio.

Se observó una mayor tendencia a una mayor puntuación en la subescala del comportamiento que induce o asociado a la hiperglucemia.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	No	74	54,7	17,68	50,61-58,8	0,012
	Si	87	61,48	16,20	58,03-64,94	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	No	75	15,92	3,47	15,12-16,72	0,360
	Si	88	16,41	3,31	15,71-17,11	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	No	75	5,99	2,73	5,36-6,62	0,092
	Si	88	6,74	2,90	6,12-7,35	

Tabla 42: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la existencia de antecedentes de HG.

5.4.20- HIPOGLUCEMIA ASINTOMÁTICA.

Se observó que los sujetos con hipoglucemia asintomática (HA) tenían mayor puntuación en la subescala de la preocupación del EsHFS.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	No	106	55,21	17,87	51,77-58,65	<0,001
	Si	55	64,45	14,01	60,67-68,24	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	No	106	15,95	3,42	15,29-16,61	0,236
	Si	57	16,61	3,29	15,74-17,49	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	No	106	6,15	2,7	5,63-6,67	0,139
	Si	57	6,84	3,06	6,03-7,65	

Tabla 43: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la presencia o no de hipoglucemia asintomática.

5.4.21-FRECUENCIA DE AUTOANÁLISIS DE GLUCEMÍA CAPILAR.

Se demostró asociación entre frecuencia de autoanálisis y la puntuación obtenida en la subescala del comportamiento asociado a evitación y de la preocupación.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Q1	40	51,2	18,64	45,24-57,16	0,009
	Q2	41	57,54	16,79	52,24-62,84	
	Q3	40	62,08	14,68	57,38-66,77	
	Q4	40	62,68	16,49	57,4-67,95	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Q1	40	14,58	3,96	13,31-15,84	0,002
	Q2	42	15,74	3,81	14,55-16,93	
	Q3	41	16,83	2,56	16,02-17,64	
	Q4	40	17,60	2,12	16,92-18,28	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Q1	40	5,95	2,36	5,19-6,71	0,335
	Q2	42	6,02	2,66	5,19-6,85	
	Q3	41	6,73	3,302	5,69-7,77	
	Q4	40	6,88	2,937	5,94-7,81	

Tabla 44: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de la frecuencia autoanálisis de glucemia capilar por semana en cuartiles.
(Q1 4-21, Q2 22-25, Q3 26-37, Q4 >37).

Estos datos son similares a los encontrados tras realizar el estudio de correlación (Pearson) entre la frecuencia de autoanálisis de glucemia por semana y las puntuaciones obtenidas en cada una de las subescalas (tabla 45)

		EsHFS		
		Subescala 1. Preocupación	Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia
Frecuencia de autoanálisis por semana	r de Pearson	0,21	0,34	0,12
	p	0,007	<0,001	0,127
	N	161	163	163

Tabla 45: Correlación de Pearson entre resultados de las subescalas del EsHFS y la frecuencia de autoanálisis de glucemia capilar por semana.

5.4.22-GLUCEMIAS MEDIAS CAPILARES.

No se observó asociación entre las glucemias medias capilares del autoanálisis en el último mes y la puntuación obtenida en las subescalas del EsHFS.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Q1	39	57,69	18,47	51,70-63,68	0,781
	Q2	42	57,62	15,36	52,83-62,41	
	Q3	39	57,31	17,62	51,59-63,02	
	Q4	41	60,78	17,64	55,21-66,35	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Q1	40	16,10	3,22	15,07-17,13	0,415
	Q2	42	16,86	2,73	16,00-17,71	
	Q3	40	16,15	3,66	14,98-17,32	
	Q4	41	15,61	3,82	14,40-16,82	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Q1	40	5,78	2,71	4,91-6,64	0,464
	Q2	42	6,50	2,46	5,73-7,27	
	Q3	40	6,68	2,90	5,75-7,60	
	Q4	41	6,61	3,25	5,58-7,64	

Tabla 46: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de los valores de glucemia medias capilares en cuartiles.
(Q1 103-136, Q2 137-155, Q3 156-178, Q4 >179).

5.4.23- DESVIACIÓN ESTANDAR DE GLUCEMIAS CAPILARES.

No se observó asociación entre las desviaciones estándar de las glucemias capilares del autoanálisis y la puntuación obtenida en las subescalas del EsHFS.

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Q1	41	59,32	16,24	54,19-64,44	0,342
	Q2	39	55,85	16,75	50,42-61,28	
	Q3	39	56,13	18,63	50,09-62,17	
	Q4	42	61,86	16,98	56,56-67,15	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Q1	41	16,20	3,05	15,23-17,16	0,766
	Q2	41	15,73	3,83	14,52-16,94	
	Q3	39	16,51	3,52	15,37-17,65	
	Q4	42	16,31	3,16	15,32-17,30	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Q1	41	6,51	2,96	5,58-7,45	0,985
	Q2	41	6,34	2,91	5,42-7,26	
	Q3	39	6,44	2,51	5,62-7,25	
	Q4	42	6,29	3,03	5,34-7,23	

Tabla 47: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de las desviaciones estándar obtenida a partir de los autoanálisis de glucemia medias capilares en cuartiles. (Q1 27-56, Q2 57-68, Q3 69-77, Q4 >78).

5.4.24-HbA1c

De forma global no se observó asociación entre las HbA1c y la puntuación obtenida en las subescalas del EsHFS (tabla 48). Si se observó una tendencia a una mayor puntuación en la subescala de conducta hiperglucémica entre los sujetos con peor control (HbA1c >8,4% que corresponde al P75 de la muestra), por lo que se realizó el siguiente subanálisis. En este se comparó los sujetos que tenían peor control metabólico, HbA1c >8,4% con los de mejor control, HbA1c <8,4%, demostrándose mayor puntuación en subescala de comportamiento para inducir hiperglucemia en aquellos con peor control (tabla 49).

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Q1	40	58,48	15,40	53,55-63,40	0,919
	Q2	41	57,61	18,03	51,92-63,30	
	Q3	36	57,36	17,95	51,29-63,43	
	Q4	44	59,8	17,74	54,4-65,19	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Q1	41	16,63	2,57	15,82-17,45	0,582
	Q2	42	15,90	3,72	14,74-17,07	
	Q3	36	16,50	3,69	15,25-17,75	
	Q4	44	15,77	3,47	14,72-16,83	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Q1	41	6,29	2,39	5,54-7,05	0,134
	Q2	42	6,02	2,83	5,14-6,91	
	Q3	36	5,92	2,77	4,98-6,85	
	Q4	44	7,23	3,19	6,26-8,2	

Tabla 48: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función de las determinaciones de HbA1c en cuartiles.
(Q1 5,5-7%, Q2 7,1-7,6%, Q3 7,7-8,4%, Q4 >8,4%).

		N	M	DE	IC 95%	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	HbA1c < 8,4%	117	57,83	17,01	54,71-60,94	0,519
	HbA1c ≥ 8,4%	44	59,8	17,74	54,4-65,19	
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	HbA1c < 8,4%	119	16,34	3,35	15,73-16,94	0,347
	HbA1c ≥ 8,4%	44	15,77	3,47	14,72-16,83	
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	HbA1c < 8,4%	119	6,08	2,65	5,6-6,57	0,022
	HbA1c ≥ 8,4%	44	7,23	3,19	6,26-8,2	

Tabla 49: Resultados de las tres subescalas del EsHFS en función del control metabólico, (HbA1c > ó < 8,4%).

5.5-ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó análisis de regresión lineal múltiple para valorar si los resultados obtenidos en cada una de las subescalas del EsHFS dependían de algunas variables explicativas independientes, seleccionadas del estudio univariante anteriormente realizado y de estudios previos. Para ello se incluyó en la misma fórmula las siguientes variables con selección de variables hacia atrás manteniendo aquellas que mejor explicaban el modelo: edad, sexo, situación civil, nivel educativo, años de evolución, presencia de complicaciones crónicas, frecuencia de hipoglucemia no grave por semana, antecedente de hipoglucemia grave en su vida, presencia de hipoglucemias asintomáticas y HbA1c. En la tabla 50 se muestran las variables estadísticamente significativas y la más próximas a obtener un valor significativo para explicar la puntuación obtenida en cada una de las subescalas.

		Coefficiente β de regresión	p
EsHFS Subescala 1. Preocupación	Hipoglucemia asintomática	8,103	0,005
	Nivel educativo	-3,897	0,028
	Frecuencia de HNG por semana	1,375	0,078
	Mujer vs varón	4,198	0,120
EsHFS Subescala 2. Comportamiento asociado a evitación	Mujer vs varón	1,703	0,001
	Frecuencia de HNG por semana	0,493	0,001
	Nivel educativo	-0,300	0,378
EsHFS Subescala 3. Comportamiento que induce hiperglucemia	Vivir en pareja vs soltero	-1,657	0,002
	Antecedente HG en su vida	0,937	0,040
	Edad	0,053	0,040
	Años de evolución	-0,027	0,149

Tabla 50: Análisis de regresión lineal múltiple en cada una de las subescalas del EsHFS.
HG: hipoglucemia grave, HNG: hipoglucemia no grave.

6.-DISCUSIÓN

La dimensión real de la hipoglucemia está subestimada ya que en muchas ocasiones no se diagnostica o pasa desapercibida, siendo por ello difícil cuantificarla y esto se refleja en la heterogeneidad de los datos que podemos encontrar en la literatura. Por otro lado, como hemos visto la hipoglucemia tiene un gran impacto a múltiples niveles desde la salud del propio individuo a una carga socioeconómica importante.

En la introducción hemos revisado el impacto psicológico que tiene la hipoglucemia en las personas con diabetes y como estos pueden desarrollar un miedo a esta, pudiendo influir en su control metabólico y en su bienestar global. Sin embargo, los factores de riesgo para desarrollar este miedo no son del todo bien conocidos.

La complejidad del propio miedo a la hipoglucemia, unido al desconocimiento de los factores implicados en ella, hacen del miedo a la hipoglucemia una entidad de difícil diagnóstico y manejo.

En este trabajo se ha traducido, adaptado y validado el cuestionario del miedo a la hipoglucemia que se considera “gold standard” en la literatura desarrollado por Dr. D Cox y colaboradores¹⁸ a nuestro medio y se ha analizado la relación del miedo a la hipoglucemia con las distintas variables clínicas.

La nueva versión desarrollada, EsHFS, podría constituir un instrumento útil para evaluar el miedo a la hipoglucemia en pacientes con DM1 de nuestro entorno, que permitiría cuantificarlo y poder llevar a cabo y evaluar intervenciones que mejoren este miedo como son aquellas encaminadas a la prevención de las hipoglucemias, y de manera específica la hipoglucemia grave.

6.1.-CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

-Selección y características sociodemográficas de la muestra

La muestra de este estudio se intentó que fuera lo más representativa posible de la población con DM1 del área de influencia del Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Se reclutó de manera consecutiva a los tres primeros pacientes de cada consulta, siempre que cumplieran con los criterios de inclusión/exclusión. Muchos de los estudios de la literatura tienen criterios de inclusión muy estrictos, donde excluyen en su mayoría a los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, aquellos con antecedente de HG o HA ^{6, 15, 23, 95 y 189}.

La muestra final fue de 167 pacientes, de los cuales 163 rellenaron íntegramente los dos cuestionarios, superando el tamaño muestral inicialmente calculado que fue de 135 individuos. La cumplimentación de los cuestionarios, así como la recogida de los datos clínicos de los pacientes fue presencial, lo que favoreció la alta participación (98%), frente a estudios similares realizados por encuestas diferidas vía correo o email, donde la participación se aproxima al 60%-70%, ^{121 y 122} probablemente aquellos individuos con más problemas emocionales tendrán menos propensión a participar; siendo quizá nuestra muestra más representativa al incluir a casi la totalidad de sujetos que se les ofreció participar en el estudio.

La edad media de la muestra es de 36 años con rango de edad comprendido entre 18-65 años, que se superpone a la población estudiada por Hendrieckx et al ¹⁷³ y por Anarte et al ¹⁷⁰. Comparándolo con otros estudios similares de la literatura nuestra muestra era algo más joven 45-47 años de media, la de Nef et al ¹²⁰ y Anderbro et al ¹²¹. La proporción de sexo de nuestra muestra fue equitativa 55,2% mujeres siendo por tanto una muestra representativa de ambos géneros.

Con respecto a la etnia la mayoría eran caucásicos 96,3%, como sucede en la mayoría de los estudios de la literatura, que coincide con la etnia predominante de la población atendida en el área de salud.

La situación civil de la muestra arrojó un discreto predominio de la convivencia en pareja, que fue de casi un 60%. Existen pocos estudios que analicen esta variable y cómo influye en la cuantía del miedo a la hipoglucemia, pese a su relevancia en los estudios acerca del miedo a la hipoglucemia o HG de manera específica, ya que muchas veces el tratamiento y prevención de estos episodios recae en el acompañante. Comparado con un estudio similar realizado en nuestro país por Anarte y colaboradores parece que las proporciones de la muestra con respecto al estado civil eran similares 44% soltero y 47% con pareja ¹⁷⁰.

El nivel de estudios fue analizado en la muestra, observando un reparto equilibrado entre los que tenían educación obligatoria, formación profesional y estudios universitarios. En la mayoría de estudios no se analiza este aspecto, y sólo algunos reflejan el porcentaje de muestra con estudios obligatorios ¹²⁰. Este aspecto es importante en tanto que el nivel de estudios puede modificar el resultado de los cuestionarios que cuantifiquen miedo a la hipoglucemia y la no inclusión de una muestra no representativa de sujetos de distinto nivel educativo, hace que los resultados y conclusiones encontrados en este estudio no podamos extrapolarlos a todas las poblaciones con DM1 de nuestro entorno. Comparándolo con el estudio desarrollado en nuestro país por Anarte et al, nuestra muestra tiene mayor nivel educativo que la de este último estudio referido (educación obligatoria 37% y estudios universitarios 16%).

-Datos clínicos

El tiempo de evolución de la diabetes es importante a la hora de poder comparar poblaciones y poder sacar conclusiones. En nuestra muestra el tiempo medio de evolución de la DM fue de 18 años, este difiere mucho entre los distintos estudios de la literatura lo que hace difícil su comparativa. Así en el estudio original de Cox et al ¹⁸ los años de evolución media eran de 12 y en el estudio de Anderbro y colaboradores ¹²¹ eran 31 años. Considerando que algunos estudios detectan relación entre puntuación y años de evolución, parecería razonable encontrar mayor puntuación en los resultados de los

cuestionarios en los estudios que incluyan poblaciones de más años de evolución.

Con respecto al hábito tabáquico, en nuestra muestra un tercio de los mismos son fumadores y un 12% son exfumadores. Estos datos superan la tasa de fumadores que muestra la Encuesta Nacional de Salud (web del ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad www.msssi.gob.es 2013), que por término medio y considerando rango de edad es del 27% en ambos sexos y sugieren la poca concienciación que la población con DM1 de nuestra muestra tiene sobre el mismo, y esto tiene gran importancia considerando que el tabaco es un factor de riesgo cardiovascular independiente sumado al propio de la DM.

En la mayoría de los estudios publicados y que investigan el miedo a la hipoglucemia, no se analizan la presencia de complicaciones crónicas de la muestra. Esto sería probablemente útil para poder identificar posibles factores de riesgo asociados al miedo a la hipoglucemia. En nuestra muestra el 36% de los pacientes tenían alguna complicación crónica, siendo la retinopatía la más frecuente (33%) seguida de nefropatía (16,6%).

Con respecto al tipo de terapia insulínica de la muestra, la distribución fue la siguiente; en su mayoría tenían pauta bolo-basal (75%), frente a ISCI (24%) y mezcla fija de insulina rápida+intermedia (1%). Este dato no está disponible en todos los estudios. Estudios similares al nuestro, realizados en los Países Bajos y Noruega, muestran porcentajes de tratamiento con ISCI mayores (52% y 44% respectivamente) traduciendo que esta terapia está más implantada en estos países y que quizá existan menos limitaciones y barreras para su empleo y es que se trata de una población con alto riesgo de HG y por tanto más susceptible a este tipo de tratamiento ¹²⁰ y ¹⁷⁸. Comparándolo con otros estudios nuestra proporción era similar a la descrita en el estudio de nuestro país realizado por Anarte et al (bolo-basal 68% y ISCI 27%) ¹⁷⁰ así como en el estudio de Hendrieckx et al en Australia (bolo-basal 74%) y ISCI (25,8%) ¹⁷³.

En España la terapia con ISCI es menos utilizada que en países de nuestro entorno, siendo probablemente la inercia terapéutica al menos parcialmente responsable de ello ¹⁹⁰. En nuestro centro tenemos experiencia en este tipo de

tratamiento desde el año 2005, contando con una consulta monográfica de bombas de insulina cuyos resultados a medio-largo plazo han sido recientemente publicados ⁵⁸.

El instituto NICE (National Institute for the Health and Care Excellence) en Reino Unido estima que la terapia con ISCI sería beneficiosa en el 20-25% de la población con DM1.

Probablemente en los estudios de miedo a la hipoglucemia existe una mayor proporción de pacientes en tratamiento con ISCI dado que una de las indicaciones para iniciar esta terapia es la reducción de las HG en pacientes con mayor riesgo ^{56 y 57}.

La mayoría de los estudios si analizan el grado de control glucémico medido mediante la HbA1c y en su mayoría el control de la muestra está entre 7-8%, similar a lo encontrado en nuestro estudio que fue de HbA1c 7,69 %, con un rango de HbA1c 5,5- 10,3%. En un estudio previo comunicado en nuestro centro en el año 2005, demostró cifras promedio de HbA1c de 7,9% en casi la totalidad de la población con DM < 35 años de evolución, valores que se superponen al encontrado en nuestra muestra actual y que avalan la representatividad de la muestra del presente estudio ¹⁹¹.

La frecuencia de hipoglucemias no graves por semana fue de 2,78 en nuestro estudio frente a 1,8 episodios por semana descrito en la literatura, aunque reconocen que estas cifras están infraestimadas y son muy variable según las características de la población estudiada ³⁵.

En nuestro estudio la frecuencia de hipoglucemias graves por año fue de 0,5 episodios al año y el 54% de los sujetos tuvieron algún episodio de HG en su vida y 52% presentaron algún episodio de HG en los 2 últimos años. En España la incidencia estimada de HG en DM1 es de 1,5-1,9 episodios de media por año ³⁶ si bien este dato fue obtenido sólo de sujetos con DM1 con al menos 1 episodio de HG en los dos últimos años por lo que no son comparables con nuestros datos. También se ha descrito que el número de episodios de HG aumentan con los años de evolución tanto en DM1 como en DM2; así sabemos que la frecuencia de HG en los sujetos con DM1 depende

del tiempo de evolución de la diabetes, así en los de menos de 5 años de evolución afecta al 22% y si la enfermedad está más evolucionada (>15 años) afecta a un 46% de la población ⁶.

En población no seleccionada entre el 30-40% de los pacientes adultos con DM1 tenían al menos un episodio de HG al año ^{59 y 38} lo que no difiere mucho de nuestra muestra si tenemos en cuenta que es una población con una enfermedad evolucionada (18 años de media) por lo que estos porcentajes se ven aumentados.

Como hemos comentado anteriormente el miedo a la hipoglucemia está desencadenado tanto por la frecuencia como por la severidad de los episodios hipoglucémicos. La mayoría de los estudios recogen el antecedente de HG en los 6-12 meses previos. La cuantificación de estos episodios parece que puede estar sesgado por varios motivos, que el paciente no lo reporte voluntaria o involuntariamente, ya que muchos de los episodios ocurren en la noche y pasan desapercibidos, que la propia distribución de los episodios esté sesgada ya que se ha visto que un número de pacientes es más susceptibles y tienen la mayoría de episodios, que la definición de HG varía dentro de cada estudio y por último, que hay muchos estudios que excluyen a esta población de riesgo por todo ello probablemente estemos infra diagnosticando los episodios de HG. Por lo tanto, la muestra incluida en este estudio presentó HG en un porcentaje discretamente superior a lo descrito en otros estudios que analizaron la asociación entre HG y miedo a la hipoglucemia, si bien son comparables.

Con respecto a la hipoglucemia asintomática, en nuestra muestra un 35% de los pacientes comunicaron que no percibían síntomas de manera habitual con glucemias capilares < 70 mg/dl. Esto parece algo mayor que lo descrito en la literatura 20% ²⁷, aunque similar a lo comunicado recientemente en España, con el cuestionario de Clarke adaptado y validado a población española, 25% HA cierta y 13% HA indeterminada ¹⁹². Sabemos que los pacientes con HA tienen un riesgo hasta 6 veces mayor de desarrollar HG ²⁷.

En nuestra muestra donde la prevalencia de HG e HA es discretamente mayor que la descrita en la literatura, probablemente se deba a que no son pacientes

seleccionados del grupo total de sujetos con DM1 que vemos habitualmente en las consultas y además hay que considerar que en muchos de los estudios de la literatura se excluyen a pacientes de alto riesgo para hipoglucemia grave: antecedente de HG o HA.

De todas las características demográficas y clínicas basales de nuestra muestra, destacar: (i) la edad media de 36 años, con 18 años de media de evolución de la enfermedad; (ii) el porcentaje de pauta bolo-basal (75%), frente a ISCI (24%); (iii) la prevalencia de HG en un 52% y de HA en un 35%.

Estos datos apuntan que las características demográficas y clínicas de nuestra muestra se aproximan a lo descrito en la literatura, pudiendo compararlas con otras poblaciones y estudios, teniendo en cuenta las consideraciones anteriormente mencionadas.

6.2.-DESARROLLO DEL CUESTIONARIO DE MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA EsHFS

La traducción, adaptación y validación del cuestionario se realizó siguiendo las directrices establecidas en la comunidad científica para la consecución de este propósito, con las diferentes fases descritas anteriormente ¹⁹³. Durante todo el proceso se intentó ser fiel a la versión original en términos de contenido e intención de ítems siempre buscando un lenguaje comprensible y natural.

La versión final fue consensuada por panel de expertos (médicos, enfermeras educadoras y pacientes). Los cuestionarios fueron administrados dentro de la práctica clínica habitual resultando con una amplia participación de los individuos que cumplimentaron íntegramente el cuestionario (98%). El porcentaje de pacientes que respondieron a todas las preguntas del cuestionario fue claramente superior a los de las muestras empleadas en la validación de la versión original, este hecho se podría explicar porque el presente estudio se aplicó el cuestionario por el método de entrega controlada (el médico o la enfermera proporciona el cuestionario al paciente y le da breves instrucciones de cómo cumplimentarlo de manera oral y por escrito), y en los trabajos del cuestionario original se envió el cuestionario por correo. Los autores del cuestionario original sostienen que para que sea valorable deben estar contestadas más del 75 % de los ítems. Por todo ello contamos con un cuestionario que ha sido obtenido de manera adecuada y fiable.

El tiempo de cumplimentación del cuestionario fue de 8 minutos de media para 27 ítems del cuestionario inicial, entendemos por ello, que podría ser utilizado en la práctica clínica habitual.

Posteriormente se realizó un análisis detallado de cada ítem que puso de manifiesto que los ítems C1, C2 y C5 eran poco discriminatorios y su exclusión de la escala de comportamiento incrementaba el valor del α de Cronbach, así como había un incremento en la fiabilidad del cuestionario, con el beneficio añadido de una mayor claridad y brevedad para los pacientes sin perder

información. Tras la eliminación de estos 3 ítems se propuso una nueva versión traducida del cuestionario del miedo a la hipoglucemia Es-HFS que consta de 24 ítems y tiene una excelente consistencia interna, α Cronbach 0,92¹⁹⁴. El análisis de la confiabilidad o consistencia interna de cada una de las subescalas fue diferente, siendo excelente para la subescala 1 o de preocupación, α Cronbach 0,93, pero menor para la subescala 2 o de comportamiento asociado a evitación, α Cronbach 0,6 y para subescala 3 o de comportamiento que induce hiperglucemia, α Cronbach 0,72. Si bien existen uniformidad para considerar valores aceptables de alfa de Cronbach $>0,7$ ¹⁹⁴, para algunos autores valores $>0,6$ se consideran aceptables con buena confiabilidad si el número de ítems es menor de 10¹⁸⁷. Estos resultados coinciden con el porcentaje de varianza explicada por cada una de las subescalas, siendo mayor para la de la preocupación, 42%, y menor para las del comportamiento, 6,5% y 6,1% respectivamente para las subescalas 2 y 3.

Estos mismos datos han sido descrito en el estudio original de Cox¹⁸ y en sus adaptaciones¹⁷¹ donde el valor de la consistencia interna para la subescala del comportamiento medido por el alfa de Cronbach alcanzaba valores de 0,6. Esta menor fiabilidad de las subescalas del comportamiento vs la preocupación es lo que probablemente ha motivo que en muchas ocasiones se emplee solo la subescala de la preocupación del cuestionario original, desvirtuando la finalidad por la que fue originalmente creado.

Recientemente los autores del cuestionario original han analizado el cuestionario en una muestra de 1.460 adultos procedentes de 5 países, creando una nueva escala tras el estudio de depuración. En este desestimaron 2 ítems de subescala de comportamiento, comprobaron la existencia de 3 factores o subescalas y vieron que se mantenía las propiedades psicométricas, con excelente consistencia interna de manera global y en la subescala de la preocupación, pero la consistencia interna se reducía para la subescalas del comportamiento¹⁷⁵.

En nuestro estudio la validez de constructo resultó óptima con 3 factores en lugar de los 2 originales, esto también se ha descrito en varios estudios en la

literatura ^{18, 61, 128, 171 y 175}. En ellos los autores observan que la subescala de comportamiento del cuestionario original puede ser problemática por tener baja consistencia interna al medir dos dimensiones del comportamiento apropiado e inapropiado para evitar la hipoglucemia como ya hemos comentado previamente. Por ello proponen dividir la subescala en dos, una de ellas comportamientos para "mantener la glucosa elevada" y la otra subescala de comportamientos "de evitación". La estructura del cuestionario en 3 partes mejoraba el modelo, esta división es concordante con nuestros hallazgos ya que cada subescala debe medir una dimensión del miedo distinta y no se deberían solapar conceptos.

La validación del cuestionario se analizó a través de la correlación EsHFS global y de las 3 subescalas con el EsDQOL en todas sus subescalas, si bien y dado que nuestro cuestionario es una traducción y adaptación de un cuestionario ya validado en el idioma original, no sería imprescindible este proceso para considerarlo válido y adecuado para su empleo en población española. La mayoría de los estudios que han traducido y adaptado el cuestionario HFS, han usado para su validación cuestionarios que miden la ansiedad, no sólo como estado sino también como rasgo, comprobando si existía correlación entre las puntuaciones obtenidas en las nuevas versiones del HFS y la ansiedad. Estos cuestionarios de ansiedad han sido adaptados y traducidos a distintos idiomas ¹⁹⁵. Otros estudios han empleado cuestionarios que miden el impacto emocional asociado a vivir con la diabetes, como *The Problem Areas in Diabetes (PAID)* ^{116 y 196}. Recientemente se ha validado este cuestionario en población española ¹¹⁷. Nosotros optamos por el empleo del cuestionario de calidad de vida, EsDQOL, validado en población española y con amplia experiencia ^{113, 114 y 115}, por intentar mejorar la especificidad de los cuestionarios como el de malestar y ansiedad como el STAI ¹⁹⁵, que pueden verse alterados por más causas que la propia diabetes. Además tenemos que considerar que existen datos en la literatura que avalan que hay una correlación entre los resultados del HFS y la calidad de vida, y que esta asociación es independiente, habiéndose demostrado tanto en DM1 como DM2 ^{131 y 188}.

En nuestro estudio se observó una asociación mayor entre la EsHFS de manera global y en cada de las subescalas del EsDQOL con la subescala de la preocupación social y la preocupación por la diabetes, al ser estos aspectos que están integrados dentro del miedo a la hipoglucemia. También observamos que esta asociación medida por la r de Pearson, fue mayor en las subescalas de la preocupación (0,45-0,66) que en las del comportamiento que inducen hiperglucemia (0,33-0,38), siendo está asociación aun mayor entre la subescala de la preocupación del EsHFS y la escala del EsDQOL que mide la preocupación por la diabetes. En los estudios que han usado los cuestionarios de ansiedad para la validación de las versiones del HFS traducidas, los coeficientes de correlación han sido sensiblemente peores y más heterogéneos, $r= 0,2-0,5$ ¹⁷¹ y $r=0,2-0,6$ ¹⁷⁵.

La estabilidad del cuestionario en el tiempo, se analizó aleatoriamente a través de que a 1 de cada 4 individuos de la muestra se le solicitó que volviera a cumplimentar el cuestionario a las 2 semanas. Esto se cuantificó mediante la correlación test-retest (Rho de Spearman $r= 0,92$ para la escala global, $r=0,91$ para la subescala 1 y 3 y $r=0,45$ para la subescala 2, todas estadísticamente significativas), coeficientes que son superiores a los descritos por el autor original (Cox 1987). Sería importante destacar la menor correlación, aunque significativa obtenida por en la subescala 2 del comportamiento asociado a evitación, que están en consonancia con su menor confiabilidad y la menor especificidad que integran sus ítems, Así, cuestiones referentes a comportamientos como las planteadas en el ítem 6, “¿reduce su medicación (insulina/pastillas) cuando piensa que su glucosa está demasiado baja?” o la preguntas 8, “¿lleva siempre consigo algo de azúcares para que le suba el nivel de glucosa rápidamente?” podrían interpretarse más como una "conducta" normal más que un comportamiento indebido por miedo a la hipoglucemia.

En lo que respecta a la puntuación media obtenida de cada uno de los ítems del EsHFS, así como de manera global y en cada una de las subescalas, en nuestro estudio es mayor que lo descrito en la literatura. Así en el estudio original, Cox et al. comunicaron resultados con puntuaciones medias de los valores máximos tanto del cuestionario global como con cada una de las

subescalas. Este estudio muestra valores superiores del punto central del valor máximo: EsHFS 80 puntos sobre 120 puntos del total, subescala de preocupación 60 puntos sobre 85, subescala de comportamiento asociado a evitación, 16 puntos sobre 20 y la del comportamiento que induce hiperglucemia, 6 puntos sobre 15.

No obstante, el análisis comparativo es complejo, dado la heterogeneidad de los estudios ^{120 y 177}. Muchos de los estudios sólo utilizan la subescala de preocupación, como se ha comentado previamente, prescindiendo de la subescala de comportamiento por su menor validez interna, por lo que no cuantifican este aspecto; otros estudios usan una gradación diferente de 0 a 4 en lugar de 1 a 5 en los cuestionarios; y por último algunos incluyen a población con DM2 y en general se realiza en muestras con menos años de evolución de la diabetes, donde la presencia de HG y la vivencia de miedo hacia la hipoglucemia es menor, por lo que hace aún más difícil su análisis comparativo.

El análisis psicométrico de la versión española EsHFS del cuestionario de miedo a la hipoglucemia nos demuestra que puede ser un instrumento útil a la hora de cuantificar el miedo a la hipoglucemia. Esta herramienta se puede implementar para la prevención y el tratamiento del miedo a la hipoglucemia en el paciente DM1.

El proceso de adaptación es dinámico, por ello entendemos que está sujeto a modificaciones y revisiones sobre nuestros resultados. Esperamos estudios futuros que puedan proponer modificaciones si éstas incrementan la fiabilidad y aplicabilidad del cuestionario.

6.3.-CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA (EsDQOL)

Los resultados del cuestionario EsDQOL mostró en la escala global y en cada una de las subescalas, valores que reflejan una puntuación media respecto la puntuación máxima que se puede obtener. En el EsDQOL global la puntuación media de 98, sobre un total de 215 puntos indicando que de manera global los sujetos de nuestra muestra presentan valores intermedios de satisfacción, impacto y preocupación social y por la diabetes.

De manera más pormenorizada, todas las subescalas presentaron resultados intermedios respecto la puntuación mayor que se puede obtener en cada una de las subescalas. Así la subescala de satisfacción, resultó en valores medios 35 puntos sobre un total de 75 puntos, subescala de impacto 35 sobre un total de 85 puntos, subescala de preocupación social 16 sobre un total de 35 puntos y la subescala de preocupación por la diabetes 11 sobre 20 puntos mostró valores intermedios. En el estudio DCCT, donde se validó inicialmente el QDOL original, no se observaron diferencias entre las puntuaciones de las diferentes subescalas ¹¹².

En España, pocos son los datos que tenemos publicados pormenorizados de cada una de las subescalas con la versión utilizada de nuestro cuestionario, modalidad de 43 preguntas ¹¹⁴. En un estudio de Giménez M et al, publicado en 2007, analizó los resultados en 153 sujetos con DM1 tras 2 años de empleo de ISCI, comunicando valores medios de las cuatro subescalas que coincidían con nuestra muestra: Satisfacción 38, impacto 44, preocupación social 14 y preocupación por la diabetes 10 ¹⁹⁷. Recientemente se ha publicado un estudio donde empleando esta versión del EsDQOL comunicaron una puntuación global media de 91 en una muestra de DM1 en tratamiento con multidosis (MDI) ¹⁹⁸, siendo unos resultados similares a los encontrados en nuestra muestra.

En resumen y de manera global los resultados del EsDQOL coinciden con lo publicado en España en población con DM1, tanto en tratamiento con MDI

como ISCI. Un dato que merece un comentario, es que los datos de calidad de vida asociada a preocupación social no han sido peores respecto a las otras subescalas a pesar de estar realizados dentro de un contexto socio-económico crítico, mayoritariamente en 2012, en plena crisis que se inició en España en 2008, y que aún persiste ¹⁹⁹.

6.4.-ASOCIACIÓN ENTRE EsHFS Y VARIABLES DE LA MUESTRA

Una vez descrito las características de la muestra estudiada y obtenido la versión final del EsHFS que contiene tres subescalas y consta de 24 ítems, se realizó estudio de posibles asociaciones entre los resultados del mismo y las principales variables clínicas de la muestra. Para ello se realizó al inicio un modelo bivalente y por último un modelo multivalente con las principales variables explicativas que pudieran explicar los resultados obtenidos con el EsHFS. A continuación, se discuten los hallazgos más importantes.

-Edad y años de evolución, si bien no encontramos asociación con ninguna de las subescalas al igual que la mayoría de los estudios revisados, el estudio multicéntrico de Gonder-Frederick et al ¹⁷⁵ detectó que una asociación positiva entre mayor puntuación en la subescalas de comportamiento de evitación y preocupación con la edad y con los años de evolución. Aspectos como el n de la muestra, 1.460 sujetos y la mayor frecuencia de HG en los mismos (fue un requisito en 2 de los 5 centros que participaron), quizá sean aspectos que pudieran explicar estos hallazgos, que por otro lado parecería razonable que a mayor edad y/o años de evolución de los pacientes tengan más preocupación y precaución por las hipoglucemias. El análisis multivalente demostró una asociación entre la edad y la subescala de comportamiento que induce hiperglucemia como respuesta al miedo tras ajustar a diversas variables.

-Sexo, encontramos mayor puntuación en subescala de comportamiento asociado a evitación en las mujeres que en varones. Esto ha sido descrito en varios estudios que relacionan mayor miedo a hipoglucemia con la población femenina ^{13, 61, 119, 121, 122 y 124}. También el estudio multivalente mostró datos en la misma dirección, de tal manera que las mujeres aumentaban en 1,7 veces la puntuación en el comportamiento asociado a evitación vs los varones.

Algunos sugieren que tiene que ver con la manera de entender los ítems entre sexos ¹²⁴ y otros a que los trastornos ansioso-depresivos son más prevalentes en población femenina general ²⁰⁰, o quizá simplemente sea más común en el sexo femenino al igual que muchos otros trastornos de ansiedad o depresión²⁰¹.

-Situación civil, parece que aquellos pacientes que viven sin pareja tienen tendencia a tener puntuaciones más elevadas en la subescala de conducta de hiperglucemia que aquellos que viven con pareja. Esta tendencia fue más evidente y ya de manera significativa en el análisis multivariante que demostró que la convivencia en pareja o con otros sujetos es un factor protector para los comportamientos que persiguen inducir hiperglucemia por miedo a presentarla, en comparación con aquellos que viven sin pareja. Este aspecto no ha sido estudiado en la literatura pese a tener una importante relevancia ya que es en la población con HG e HA donde es fundamental la actuación del acompañante ante un episodio de hipoglucemia que el paciente no es capaz de resolver.

-Nivel de estudios, se observó una tendencia a que los pacientes con estudios superiores tenían una menor puntuación en la subescala de preocupación, tendencia que se ha confirmado en el análisis multivariante resultando que tras ajustar a múltiples variables el nivel educativo es un factor protector para la preocupación por el miedo a la hipoglucemia, si bien su presencia no protege ni predispone a comportamiento asociado a evitación ni que induzcan hiperglucemia. Entendemos que aquellos sujetos con un mayor nivel académico, tienen una mejor capacidad de comprender la enfermedad y sus complicaciones pudiendo actuar en consecuencia evitando episodios de hipoglucemia. Este aspecto tampoco ha sido estudiado en la literatura.

-Actividad laboral y turnos de trabajo. No encontramos ninguna asociación entre el tipo de trabajo o la realización de turnos rotatorios con la cuantificación del miedo. Nada hay descrito en la literatura sobre este aspecto.

-Pauta de insulino terapia, los sujetos con ISCI tienen mayor puntuación en la subescala del comportamiento asociado a evitación en nuestro estudio en

comparación con los pacientes tratados con MDI. En la literatura encontramos resultados contradictorios. En el estudio de MILES desarrollado en los Países Bajos también encontraron mayor puntuación de miedo a la hipoglucemia en aquellos pacientes con ISCI, si bien es cierto que en la muestra un porcentaje muy elevado estaban con este tratamiento (el 52%)¹²⁰. Otro estudio, sin embargo, sugiere lo contrario al proponer que el uso de ISCI puede ser causa de una concentración de glucosa más predecible y tener menor necesidad de tener comportamientos que prevengan la hipoglucemia comparado con la técnica de inyección de insulina¹⁷⁸.

Nuestros resultados también podrían ser explicados porque la población en tratamiento con ISCI podría ser más susceptible a las hipoglucemias y por ello a desarrollar miedo a las mismas ya que esta es una de las indicaciones de iniciar esta terapia. Lo cual nos hace plantearnos la necesidad de realizar estudios futuros en el que se evalúe este aspecto.

-Complicaciones crónicas, parece que los sujetos con polineuropatía tienen puntuaciones más altas en la subescala de comportamiento asociado a evitación y en la de preocupación, lo que parece razonable al tener probablemente una enfermedad más evolucionada y con mayor repercusión orgánica que dificulta el manejo terapéutico además de mayor probabilidad de presentar neuropatía vegetativa e hipoglucemia asintomática. Aparte de la neuropatía, también encontramos mayor puntuación en la subescala de comportamiento asociado a evitación entre los sujetos HTA, sin embargo, no encontramos ninguna asociación más en el análisis bivalente entre la presencia de cualquier complicación crónica y la puntuación del EsHFS. Tampoco resultó que la presencia de complicaciones pudiera explicar la puntuación obtenida del cuestionario en el análisis multivariante. Como hemos mencionado anteriormente este aspecto de la diabetes ha sido escasamente analizado en los estudios de miedo a la hipoglucemia en la literatura.

-Hipoglucemia no grave, se demostró una asociación estadísticamente significativa entre frecuencia de hipoglucemias no graves y puntuación en la subescala de comportamiento asociado a evitación, así como una tendencia en la de preocupación. Estos datos fueron refrendados en el estudio multivariante,

donde si hubo una asociación significativa e independiente como variable explicativa del comportamiento asociado a evitación y en la subescala de la preocupación. Como hemos visto anteriormente este tipo de hipoglucemias no está bien analizado en la literatura al disponer de definiciones distintas y ser poblaciones muy heterogéneas y solo tenemos referencia del estudio sueco de Anderbro et al que encontró datos no suficientemente consistentes, dado que la preocupación era mayor si los pacientes tenían mayor frecuencia de hipoglucemias leves, pero no si eran moderadas, algo similar ocurrió con el número de síntomas, que los sujetos con más preocupación tenían mayor número de síntomas solo si las hipoglucemias eran leves o poco sintomáticas¹³. Parece que nuestros datos si evidencian esta asociación.

-Hipoglucemia grave, se observó mayor puntuación estadísticamente significativa en la subescala de preocupación en aquellos con episodios de HG comparado con aquellos sin episodios de HG. También se observó una tendencia a mayor puntuación en la subescala de comportamiento asociado a evitación, que se vio reforzado al encontrar en el análisis multivariante que la presencia de HG se asociaba de manera independiente al comportamiento que induce hiperglucemia por presencia de miedo a la hipoglucemia. Estos hallazgos son congruentes con lo descrito en la literatura, en el que el antecedente de HG es el factor más relevante para el desarrollo del miedo a la hipoglucemia, como se demuestra en varios trabajos^{13, 120, 121 y 125}.

-Hipoglucemia asintomática, se observó mayor puntuación en subescala de preocupación en sujetos con HA y posteriormente refrendados en el estudio multivariante, así los sujetos con HA aumentaban por 8 la puntuación obtenida en dicha escala vs los que no tenían HA. Esto es congruente con lo descrito en la literatura donde aquellos pacientes con HA tienen mayor puntuación en los cuestionarios de miedo a la hipoglucemia, suelen tener también más riesgo de HG y de enfermedad más evolucionada¹⁷³.

-Frecuencia de autoanálisis capilares, se demostró asociación entre número de autoanálisis y puntuación de subescala de preocupación y comportamiento asociado a evitación. Este aspecto parece lógico al tener el paciente más

miedo se realizará más controles de glucemia capilar para poder manejar mejor su enfermedad y evitar la hipoglucemia en lo posible, sin embargo, al no evidenciarse esta asociación en el análisis multivariante, es posible, que esta asociación este mediada por otros factores como el mayor número de hipoglucemias y por tanto no sea un factor independiente que explique la preocupación y/o el comportamiento asociado a evitación. Esto no ha sido analizado en ningún estudio, aunque la mayoría de los mismos los participantes se hacen más de 4 mediciones al día o disponen de monitorización continua de glucosa.

-HbA1c, de forma global no se observó asociación entre el control metabólico medido por HbA1c y puntuación de subescalas. Sí que se observó mayor puntuación en la subescala de comportamiento hiperglucémico entre sujetos con peor control metabólico (HbA1c >8,4%) en comparación con el resto de los sujetos. Parece razonable que aquellos pacientes con peor control metabólico tengan puntuaciones más elevadas en la subescala de comportamiento que promueven las conductas hiperglucemiantes para evitar la hipoglucemia con el consecuente deterioro metabólico asociado. Esta asociación ha sido comunicada en algún estudio: Cox et al 1987 en su estudio original con el diseño y validación del HFS, posteriormente por Anderbro et al ¹³, que demostró niveles de HbA1c más elevados en sujetos puntuaciones más altas en la subescala de comportamiento y recientemente por Gonder-Frederick et al ¹⁷⁵, que encontró una correlación entre HbA1c y puntuación de la subescala de comportamiento para mantener hiperglucemia como respuesta al miedo de presentar una hipoglucemia.

Recientemente Anderbro et al ¹²¹ han publicado un estudio muy interesante donde a partir de 469 pacientes con DM1 en los que estudiaban la asociación del miedo con variables demográficas, psicológicas y clínicas diferenciaron a los pacientes según el nivel de miedo y el riesgo de HG. Así analizaron 4 subgrupos, el primero con alto miedo a la hipoglucemia y alto riesgo de HG eran aquellos pacientes con más visitas médicas, episodios de hipoglucemia asintomática y más controles glucémicos, estos pacientes tienen una respuesta adaptativa y son los que se van a beneficiar de algún tipo de intervención

terapéutica. El segundo subgrupo con alto miedo a la hipoglucemia y bajo riesgo de HG, eran pacientes con perfiles de personalidad más ansiosos en los cuales programas de educación o control de ansiedad les son muy útiles, ya que a veces reconocen síntomas de hipoglucemia camuflados dentro de la clínica de ansiedad. El tercer subgrupo estaba compuesto por pacientes con niveles de miedo a la hipoglucemia bajos y bajo riesgo de HG, observaron que estos tenían menos controles de glucemia capilar y significativamente niveles más elevados de HbA1c comparado con los individuos de alto miedo a la hipoglucemia y alto riesgo de la misma, probablemente esto era el reflejo de pacientes con glucemias que suelen estar elevadas y tienden a realizar conductas de sobrecorrección para evitar episodios de hipoglucemia, en estos pacientes sería útil un tratamiento educativo para corregir las hipoglucemias sin sobre tratarlas. El último subgrupo era el de los pacientes con bajo miedo a la hipoglucemia y alto riesgo de HG, es un subgrupo calificado como misterioso y peligroso ya que deberían tener una preocupación adaptativa por su riesgo que no tienen, con frecuencia tienen hipoglucemias asintomáticas en este grupo sería útil el tratamiento cognitivo conductual ¹²¹.

Este estudio nos parece relevante por varios aspectos, el primero es que clasifica a los pacientes en estos grupos señalando la importancia de identificarlos e individualizar las intervenciones según el perfil y el problema a tratar y el segundo aspecto es que pone de manifiesto la complejidad de este problema ya que no siempre los pacientes con más riesgo de HG son los que más miedo tienen. A este respecto comentar como recientemente también se ha publicado la diferente respuesta a nivel de flujo vascular cerebral ante una hipoglucemia en sujetos sin diabetes y aquellos con diabetes con buena respuesta a hipoglucemias y aquellos con HA. Los autores ven que aquellos con HA tienen un aumento de flujo vascular global al cerebro a diferencia de los otros dos grupos que tienen un aumento de vascularización selectiva a las zonas del cerebro responsables de desencadenar la respuesta neuronal ante una hipoglucemia ³¹.

Los posibles factores de riesgo demográficos encontrados en nuestro estudio relacionados con el desarrollo de miedo a la hipoglucemia son: población femenina, convivencia sin pareja, menor nivel educativo, parece que de todos

ellos sólo el primero se ha confirmado en otros estudios de la literatura. Con respecto a los factores de riesgo clínicos encontrados en nuestra muestra destacar los antecedentes de HG e HA en el desarrollo de miedo a la hipoglucemia que ha sido ampliamente descrito en la literatura.

Los resultados de este estudio nos permiten conocer e identificar mejor los posibles factores de riesgo que pueden llevar a tener un excesivo miedo a tener hipoglucemia; miedo que puede condicionar comportamientos inadecuados y reducción de la calidad de vida del paciente. A estos pacientes se les podría identificar y poder ofrecerles las herramientas necesarias para reducir este miedo. Las intervenciones terapéuticas destinadas a reducir el miedo a la hipoglucemia deberían individualizarse pudiendo hacer uso de programas educativos como los descritos anteriormente que se deberían implantar en nuestro medio para intentar reducir o prevenir la hipoglucemia. Algunos de los factores de riesgo implicados en el miedo a la hipoglucemia aún no han sido identificados por lo que se debe continuar investigando en este sentido.

6.5.-LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

-Las limitaciones de este estudio:

Aunque la recogida de datos fue prospectiva, los episodios de hipoglucemia son auto-referidos por el paciente y por tanto de algo pasado; este hecho tiende a infraestimar los episodios de hipoglucemia, no lo recuerdan o le restan importancia o son asintomáticos. La documentación de los episodios de hipoglucemias no graves, en muchas ocasiones se limitan a la sintomatología y no siempre se han podido confirmar. Por otro lado, no se contabilizaron episodios de hipoglucemias asintomáticas o poco sintomáticas por lo que es muy probable que la hipoglucemia no grave esté infraestimada.

La categorización de que un sujeto tiene HA, se fundamenta en una pregunta. En la actualidad contamos con un cuestionario traducido al español, cuestionario de Clarke ¹⁶⁷, pero en el momento de realizar este estudio, no contábamos con el citado cuestionario.

Clasificamos a los sujetos según su situación civil en solteros, casados o con pareja y viudos cuando probablemente también deberíamos haber hecho referencia a si vivían solos o acompañados (ya sea por pareja/familia) ya que esto último probablemente influya en la percepción y en el manejo de la hipoglucemia y por tanto tendría impacto en la persona con diabetes.

Si bien el cuestionario EsHFS ha sido obtenido en un área salud de la Comunidad de Madrid y es representativa del global de pacientes con DM1 de nuestro país, probablemente no sea igual de válido su implementación en sujetos que hablen español pero que tengan importantes diferencias culturales respecto a nuestra población más autóctona.

La muestra, aunque suficiente para obtener los objetivos que inicialmente nos planteamos, probablemente si fuera mayor habríamos obtenido resultados más significativos que relacionaran las variables clínicas con EsHFS. Algunos análisis de asociaciones entre variables, como etnia y resultados del EsHFS,

están muy limitados, dado el tamaño de la muestra perteneciente a la etnia minoritaria, no caucásica (n=5).

-Fortalezas del estudio:

Este estudio es el primero en traducir, adaptar y validar el cuestionario que permite cuantificar el miedo a la hipoglucemia (HFS) a la población con DM1 española. El cuestionario original HFS, es el más empleado, y prácticamente el único utilizado en los estudios que analizan esta problemática.

Se incluyó a una muestra amplia de sujetos con DM1, de 18 a 65 años, sin excluir aquellos por el tipo de tratamiento o por factores de riesgo para tener hipoglucemias graves que son los que con más frecuencia tienen mayor miedo a tener hipoglucemia.

La sistemática de trabajo, está avalada por estudios que han realizado la adaptación de este mismo cuestionario a otras lenguas, así como el haber observado detalladamente la metodología del proceso general de traducción, adaptación y validación de otros cuestionarios que miden parámetros de salud.

La participación del estudio fue elevada, de tal manera que todos los participantes que se les solicitó su participación lo hicieron. El 98,8% de los sujetos auto-cumplimentaron el cuestionario inicial EsHFS y el cuestionario EsDQOL. El 19% de la muestra volvió a repetir el cuestionario EsHFS a las 2 semanas de la inclusión.

Se usó instrumentos validados para cuantificar tanto el miedo a la hipoglucemia como la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

7.-CONCLUSIONES

- 1.- Este estudio ha permitido la traducción al español, adaptación y validación del cuestionario sobre el miedo a la hipoglucemia, HFS, a una población con DM1 de la Comunidad de Madrid, obteniéndose la versión EsHFS, dando así respuesta al objetivo principal.
- 2.- Se demostró asociación entre los resultados del EsHFS y la edad de los participantes, encontrando que a medida que aumenta la edad, son mayores los comportamientos que inducen hiperglucemia asociada al miedo a tener hipoglucemia.
- 3.- Se demostró asociación entre los resultados del EsHFS en la subescala de comportamiento asociado a evitación y el sexo, siendo mayor el miedo en el sexo femenino.
- 4.- No encontramos asociación entre los resultados del EsHFS y la etnia ni la actividad laboral de los participantes.
- 5.- Se demostró asociación entre la situación civil y los resultados del EsHFS, mostrando que la convivencia en pareja es un factor protector para los comportamientos que persiguen inducir hiperglucemia por miedo a presentar hipoglucemia, en comparación con aquellos que viven sin pareja.
- 6.- Se demostró asociación entre los resultados del EsHFS y el nivel educativo. Los sujetos con mayor nivel educativo tenían menor preocupación por el miedo a la hipoglucemia.
- 7.- No encontramos asociación entre los resultados del EsHFS y los años de evolución de la enfermedad de los participantes.
- 8.- Se demostró asociación entre los resultados EsHFS en la subescala de comportamiento asociado a evitación y la pauta de terapia insulínica, siendo mayor entre los sujetos con terapia con bomba de insulina en comparación a los sujetos tratados con multidosis de insulina.

9.- De manera global no encontramos asociación entre los resultados del EsHFS y presencia de complicaciones crónicas, pero sí encontramos mayores puntuaciones en la subescala de comportamiento asociado a evitación entre los hipertensos, y entre las subescalas de preocupación y comportamiento asociado a evitación entre los que tenían polineuropatía diabética.

10.- Se demostró asociación entre los resultados de EsHFS y la frecuencia de hipoglucemia no grave, siendo mayor la preocupación y el comportamiento asociado a evitación entre los sujetos con mayor frecuencia de hipoglucemia no grave.

11.- Se demostró asociación entre los resultados del cuestionario EsHFS y tener antecedentes de hipoglucemia grave. Así los sujetos con episodios de hipoglucemia grave tenían mayor puntuación en las subescalas de preocupación y de comportamiento que induce hiperglucemia, en comparación con los que no habían presentado hipoglucemia grave en su vida.

12.- Los sujetos con hipoglucemia asintomática tenían mayor puntuación en los resultados del cuestionario EsHFS en la subescala de preocupación.

13.- Encontramos asociación entre frecuencia de autoanálisis de glucemia capilar y el cuestionario EsHFS; realizándose mayor número de autoanálisis los sujetos que tienen mayor preocupación y comportamiento asociado a evitación.

14.- No encontramos asociación entre los resultados del EsHFS y los resultados medios de las glucemias capilares y de las desviaciones estándar de las glucemias capilares obtenidas en el último mes.

15.- Los pacientes con peor grado de control glucémico, cuantificado como una HbA1c >8,4%, se asociaron a mayores puntuaciones en la subescala de comportamiento que inducen hiperglucemias en comparación con pacientes con mejor control.

16.- De manera global el nuevo cuestionario validado en este estudio, EsHFS y sus componentes, se asocian con variables clínicas, entre las más importantes: edad, sexo femenino, nivel de estudios, frecuencia de hipoglucemia no grave, antecedente de hipoglucemia grave y presencia de hipoglucemia asintomática, que lo consolidan para su implementación en población con DM1 de nuestro país, permitiendo así la cuantificación del miedo a la hipoglucemia.

8.-GLOSARIO

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial.
ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease.
ADA: American Diabetes Association.
CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica.
CI: Consentimiento Informado.
CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.
DAFNE: Dose Adjustment for Normal Eating.
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial.
DM: Diabetes Mellitus.
DE: Desviación Estándar.
DiaMond: Diabetes Mondiale Study.
DQOL: Diabetes Quality of Life.
EDIC: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications.
EMA: European Medicines Agency.
ERC: Estudios Randomizados Controlados.
EsDQOL: Cuestionario de Calidad de Vida específico para la Diabetes Mellitus, versión española.
EsHFS: Versión Española del HFS, Hypoglycemic Fear Survey (cuestionario sobre el miedo a la hipoglucemia).
EURODIAB: Europe and Diabetes Study.
EuroQOL: Euro QOL Quality of Life.
HFS: Hypoglycemic Fear Survey (cuestionario sobre el miedo a la hipoglucemia).
HA: Hipoglucemia Asintomática.
HbA1c: Hemoglobina glicosilada A1c.
HG: Hipoglucemia Grave.
HNG: Hipoglucemias No Graves.
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución.
IDF: International Diabetes Federation.
IMC: Índice de Masa Corporal.
ISCI: Sistemas de Infusión Continua de Insulina.
MDI: Múltiples Dosis de Insulina.
NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.
OMS: Organización Mundial de la salud.
PROACTIVE: PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events.
UKPDS: UK Prospective Diabetes Study.
VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

9.- APÉNDICES

Apéndice I: CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA(ESDQOL)

Nombre y Apellidos _____

Por favor conteste cada una de las siguientes preguntas, para ello sólo tendrá que hacer una marca(X) sobre el valor que considere que más se aproxime a su respuesta. Debe tener en cuenta que el valor 1 es el que representa un alto grado de satisfacción (muy satisfecho) mientras que el valor 5 representa un bajo grado de satisfacción (nada satisfecho). No deje ninguna pregunta sin contestar

Satisfacción

1. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que tarda en controlar su diabetes?

1 2 3 4 5

2. ¿Está usted satisfecho con la cantidad de tiempo que ocupa en revisiones?

1 2 3 4 5

3. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que tarda en determinar su nivel de azúcar?

1 2 3 4 5

4. ¿Está usted satisfecho con su tratamiento actual?

1 2 3 4 5

5. ¿Está usted satisfecho con la flexibilidad que tiene en su dieta?

1 2 3 4 5

6. ¿Está usted satisfecho con la carga que supone su diabetes en su familia?

1 2 3 4 5

7. ¿Está usted satisfecho con su conocimiento sobre la diabetes?

1 2 3 4 5

8. ¿Está usted satisfecho con su sueño?

1 2 3 4 5

9. ¿Está usted satisfecho con sus relaciones sociales y amistades?

1 2 3 4 5

10. ¿Está usted satisfecho con su vida sexual?

1 2 3 4 5

11. ¿Está usted satisfecho con sus actividades en el trabajo, colegio u hogar?

1 2 3 4 5

12. ¿Está usted satisfecho con la apariencia de su cuerpo?

1 2 3 4 5

13. ¿Está usted satisfecho con el tiempo que emplea haciendo ejercicio?

1 2 3 4 5

14. ¿Está usted satisfecho con su tiempo libre?

1 2 3 4 5

15. ¿Está usted satisfecho con su vida en general?

1 2 3 4 5

Por favor conteste cada una de las siguientes preguntas, para ello sólo tendrá que hacer una marca(X) sobre el valor que considere que más se aproxime a su respuesta. Debe tener en cuenta que el valor 1 es el que representa un bajo grado de impacto (nunca) mientras que el valor 5 representa un alto grado de impacto (siempre). No deje ninguna pregunta sin contestar

Impacto

16. ¿Con qué frecuencia siente dolor asociado con el tratamiento de su diabetes?

1 2 3 4 5

17. ¿Con qué frecuencia se siente avergonzado por tener que tratar su diabetes en público?

1 2 3 4 5

18. ¿Con qué frecuencia se siente físicamente enfermo?

1 2 3 4 5

19. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida familiar?

1 2 3 4 5

20. ¿Con qué frecuencia tiene problemas para dormir?

1 2 3 4 5

21. ¿Con qué frecuencia encuentra que su diabetes limita sus relaciones sociales y amistades?

1 2 3 4 5

22. ¿Con qué frecuencia se siente restringido por su dieta?

1 2 3 4 5

23. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida sexual?

1 2 3 4 5

24. ¿Con qué frecuencia su diabetes le impide conducir o usar una máquina (por ejemplo máquina de escribir)?

1 2 3 4 5

25. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en la realización de ejercicio?

1 2 3 4 5

26. ¿Con qué frecuencia abandona sus tareas en el trabajo, colegio o casa por su diabetes?

1 2 3 4 5

27. ¿Con qué frecuencia se encuentra usted mismo explicándose qué significa tener diabetes?

1 2 3 4 5

28. ¿Con qué frecuencia cree que su diabetes interrumpe sus actividades de tiempo libre?

1 2 3 4 5

29. ¿Con qué frecuencia bromean con usted por causa de su diabetes?

1 2 3 4 5

30. ¿Con qué frecuencia siente que por su diabetes va al cuarto de baño más que los demás?

1 2 3 4 5

31. ¿Con qué frecuencia come algo que no debe antes de decirle a alguien que tiene diabetes?

1 2 3 4 5

32. ¿Con qué frecuencia esconde a los demás el hecho de que usted está teniendo una reacción insulínica? (bajada de azúcar)

1 2 3 4 5

Por favor conteste cada una de las siguientes preguntas, para ello sólo tendrá que hacer una marca(X) sobre el valor que considere que más se aproxime a su respuesta. Debe tener en cuenta que el valor 1 es el que representa un bajo grado de preocupación (nunca) mientras que el valor 5 representa un alto grado de preocupación (siempre). No deje ninguna pregunta sin contestar

Preocupación: social/vocacional

33. ¿Con qué frecuencia le preocupa si se casará?

1 2 3 4 5

34. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá hijos?

1 2 3 4 5

35. ¿Con qué frecuencia le preocupa si conseguirá el trabajo que desea?

1 2 3 4 5

36. ¿Con qué frecuencia le preocupa si le será denegado un seguro?

1 2 3 4 5

37. ¿Con qué frecuencia le preocupa si será capaz de completar su educación?

1 2 3 4 5

38. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el empleo?

1 2 3 4 5

39. ¿Con qué frecuencia le preocupa si podrá ir de vacaciones o de viaje?

1 2 3 4 5

Por favor conteste cada una de las siguientes preguntas, para ello sólo tendrá que hacer una marca(X) sobre el valor que considere que más se aproxime a su respuesta. Debe tener en cuenta que el valor 1 es el que representa un bajo grado de preocupación (nunca) mientras que el valor 5 representa un alto grado de preocupación (siempre). No deje ninguna pregunta sin contestar

Preocupación: relacionada con la diabetes

40. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el conocimiento?

1 2 3 4 5

41. ¿Con qué frecuencia le preocupa que su cuerpo parezca diferente a causa de su diabetes?

1 2 3 4 5

42. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá complicaciones debidas a su diabetes?

1 2 3 4 5

43. ¿Con qué frecuencia le preocupa si alguien no saldrá con usted a causa de su diabetes?

1 2 3 4 5

Apéndice II: CUESTIONARIO ORIGINAL Hypoglycemic Fear Survey (HFS)

Hypoglycemic Fear Survey

 This survey is intended to find out more about how low blood sugar makes people feel and behave. Please answer the following questions as frankly as possible.

I. General information:

Name: _____

Address: _____

Phone N°: _____

Date of Birth: _____

Date of 1st diagnosis of Diabetes: _____

II. Behavior. Below is a list of things people with diabetes sometimes do in order to avoid low blood sugar. Read each item carefully. Circle one of the numbers to the right that best describes what you do during your daily routine to avoid low blood sugar.

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Very often

1. Eat large snacks at bedtime	1	2	3	4	5
2. Avoid being alone when my sugar is likely to be low	1	2	3	4	5
3. If test urine, spill a little sugar to be on the safe side.					
If test blood glucose, run a little high to be on the safe side	1	2	3	4	5
4. Keep my sugar higher when I will be alone for a while	1	2	3	4	5
5. Eat something as soon as I feel the first sign					
of low blood sugar	1	2	3	4	5
6. Reduce my medication (insulin/pills) when I think					
my sugar is too low	1	2	3	4	5
7. Keep my blood sugar higher when I plan to be in a long					
meeting or at a party	1	2	3	4	5
8. Carry fast-acting sugar with me	1	2	3	4	5
9. Avoid a lot of exercise when I think my sugar is low	1	2	3	4	5
10. Check my sugar often when I plan to be in a long					
meeting or go out to a party be	1	2	3	4	5

III.Worry. Below is a list of concerns people with diabetes sometimes have. Please read each item carefully (do not skip any). Circle one of the numbers to the right that best describes how often you worry about each item because of low blood sugar.

	Never	Rarely	Sometimes	Often	Very often
11. Not recognizing/realizing I am having a reaction	1	2	3	4	5
12. Not having food, fruit, or juice with me	1	2	3	4	5
13. Feeling dizzy or passing out in public	1	2	3	4	5
14. Having a reaction while asleep	1	2	3	4	5
15. Embarrassing myself or my friends/family in a social situation	1	2	3	4	5
16. Having a reaction while alone.	1	2	3	4	5
17. Appearing stupid or drunk	1	2	3	4	5
18. Losing control	1	2	3	4	5
19. No one being around to help me during a reaction	1	2	3	4	5
20. Having a reaction while driving	1	2	3	4	5
21. Making a mistake or having an accident at work	1	2	3	4	5
22. Getting a bad evaluation at work because of something that happens when my sugar is low	1	2	3	4	5
23. Having seizures or convulsions	1	2	3	4	5
24. Difficulty thinking clearly when responsible for others (children, elderly, etc.)	1	2	3	4	5
25. Developing long-term complications from frequent low blood	1	2	3	4	5
26. Feeling lightheaded or faint	1	2	3	4	5
27. Having an insulin reaction	1	2	3	4	

Apéndice III: HOJA INFORMATIVA SOBRE CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Hoja informativa sobre estudio:

“Traducción al español, adaptación y validación de un cuestionario sobre el miedo a la hipoglucemia y su relación con el control glucémico en la población con Diabetes Mellitus tipo 1 de la comunidad de Madrid”.

Le proponemos participar en un estudio de investigación. Lea con calma la información que a continuación le proporcionamos y que le permitirá decidir si quiere o no participar. Debe saber que su participación es completamente voluntaria y que si decidiera no participar no se modificará en absoluto la relación que mantiene con su médico, ni los tratamientos que se le tengan que aplicar.

¿Por qué se realiza este estudio?

En muchos pacientes diabéticos los síntomas desagradables y las consecuencias negativas asociadas a la hipoglucemia o bajada de azúcar, pueden resultar en un aumento significativo de ansiedad o incluso miedo a la hipoglucemia. Este miedo a la hipoglucemia constituye uno de los principales problemas a los que se enfrenta el paciente diabético, provocando limitaciones en el ámbito laboral, social, conducción de vehículos, etc. pudiendo afectar a su salud y calidad de vida. Sin embargo aún no tenemos herramientas adecuadas para identificarlo.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

El objetivo del estudio que estamos realizando en las consultas del Servicio de Endocrinología y Nutrición, es adaptar un cuestionario realizado originalmente en lengua inglesa, que permita saber cuánto miedo tienen los pacientes a la hipoglucemia y ver si está asociado a otras variables como el control glucémico y la calidad de vida, y así poder reconocerlo y plantear medidas para su manejo.

¿Cómo se va a realizar el estudio?

Si decide participar voluntariamente deberá seguir unas instrucciones, que aunque sencillas, van a requerir un esfuerzo de colaboración.

Le entregaremos dos cuestionarios (uno sobre el miedo a la hipoglucemia y otro sobre la calidad de vida) que deberá rellenar usted, siempre podrá contar con nuestra ayuda ante cualquier duda que le pudiera surgir.

Además, se le pesará y tallará, como se realiza siempre en nuestras consultas, y se recogerán una serie de datos clínicos relevantes para el estudio, como edad, sexo, actividad profesional, fecha de diagnóstico de la DM, tipo de tratamiento insulínico, última HbA1c y frecuencia de hipoglucemias. La mayoría de estos datos están reflejados en su propia historia clínica no precisando extracciones de sangre o pruebas extras que las que se realizan en las revisiones rutinarias.

¿Qué beneficios puedo obtener por participar en este estudio?

El objetivo de la investigación es obtener una herramienta para cuantificar el miedo a la hipoglucemia y conocer el porcentaje de población diabética con miedo a la hipoglucemia. Además, podremos analizar si existe alguna relación con el control metabólico. Pero es importante que sepa que, con su participación en el mismo, puede contribuir a un avance científico.

¿Qué riesgos y/o molestias puedo sufrir por participar en el estudio?

No existe riesgo para los participantes de este estudio ya que no existe ningún tipo de intervención y se desarrolla dentro de la práctica clínica habitual de nuestras consultas.

¿Cómo se tratarán mis datos y cómo se preservará la confidencialidad?

Todos sus datos se tratarán confidencialmente por personas relacionadas con el investigador y obligadas por el deber de secreto médico. También podrían tener acceso las autoridades sanitarias y algún miembro designado del Comité de Ética de Investigación Clínico que supervisa el estudio, si así lo solicitaran. Estos controles se realizan para garantizar que se han respetado los derechos de los pacientes.

No se utilizará su nombre y apellidos para guardar junto con la información registrada para el estudio. En su lugar se utilizará un código y solamente el

investigador principal podrá relacionar su nombre con el código. El responsable del registro es la Dra. **Clara Tasende Fernández, investigador principal del estudio.**

De acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos, debe saber que tiene derecho acceder a los datos que de Vd. se guarden, también tiene derecho a oponerse a que se recojan todos o parte de los datos que se piden, a rectificarlos y a cancelarlos, sin tener que dar ninguna explicación.

¿Me puedo retirar del estudio?

La participación en el estudio es totalmente voluntaria, así como la posibilidad de retirarse del mismo en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que por ello se altere la relación con su médico, ni se produzca perjuicio en el tratamiento.

¿Quién supervisa el estudio?

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Príncipe de Asturias, compuesto por personal sanitario y no sanitario, ha evaluado el estudio, así como la presente hoja de información y el formulario de consentimiento informado, y ha dado su visto bueno al mismo.

¿Con quién puedo contactar en caso de duda?

Los siguientes investigadores del Servicio de Endocrinología y Nutrición, serán los responsables del estudio y de informar y contestar a sus dudas y preguntas:

Dra. J. Álvarez Hernández
Dr. J. A. Rubio García
Dra. C. Tasende Fernández
Teléfono: 918878100 Ext. 4028/ 2328/ 4130
Email: miedoalahipoglucemia@gmail.com

Apéndice IV: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO Y HOJA INFORMATIVA (PACIENTE)

Título del Estudio: “TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL, ADAPTACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO SOBRE EL MIEDO A LA HIPOGLUCEMIA Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL GLUCÉMICO EN LA POBLACIÓN CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 DE LA COMUNIDAD DE MADRID”.

Investigador Principal: Dra. Tasende Fernández

Yo,(Nombre y apellidos),

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He comprendido en qué consiste el estudio y mi participación.

He hablado con el doctor (Nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º cuando quiera,

2º sin tener que dar explicaciones y

3º sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio:

Fecha:

Firma del Participante

Fecha:

Firma del Investigador

Apéndice V: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

ASIGNACIÓN CÓDIGO-PACIENTE		
1-AÑO DE NACIMIENTO		
2-SEXO	VARÓN	
	MUJER	
3-ETNIA	CAUCÁSICO	
	CAUCÁSICO ESTE	
	LATINOAMERICANO	
	ARABE	
	AFROAMERICANO (NEGRA)	
	ASIÁTICA	
	ROMANÍ	
	OTRO	
4-SITUACIÓN CIVIL	SOLTERO	
	CASADO/PAREJA	
	OTRO	
5-NIVEL EDUCATIVO	EDUCACIÓN OBLIGATORIA	
	FORMACIÓN PROFESIONAL	
	DIPLOMATURA	
	LICENCIATURA	
	OTRO	
6-ACTIVIDAD PROFESIONAL		
7-SITUACION LABORAL Y HORARIO DE TRABAJO	PARO	
	TURNO FIJO	
	TURNOS IRREGULARES	
8-AÑO DE DIAGNÓSTICO DE DM		
9-UNIDADES INSULINA KG DE PESO DÍA		
10- TIPO DE PAUTA DE TTO INSULÍNICO	BASAL	
	BOLO-BASAL	
	MEZCLA	
	BOMBA DE INSULINA	
	OTRO	
11-COMPLICACION MICROVASCULAR ASOCIADA	RETINOPATÍA DIABÉTICA	NO PROLIFERATIVA
		PROLIFERATIVA
	NEFROPATÍA (Si proteinuria o Insuficiencia renal)	
	POLINEUROPATÍA (diagnóstico previo o perdida de sensibilidad en los pies)	
12-COMPLICACIÓN MACROVASCULAR ASOCIADA	CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	
	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	
	ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA	
13-FRECUENCIA DE HIPOGLUCEMIAS	SEMANA	MES

NO GRAVES		
	ULTIMO MES	ULTIMOS 2 AÑOS
GRAVES		
14-HIPOGLUCEMIAS ASINTOMÁTICAS (Glucemias capilares <70 mg/dL asintomáticas de manera habitual)	SI	
	NO	
15-HIPOGLUCEMIAS GRAVES EN ALGUNA OCASIÓN EN SU VIDA	SI	
	NO	
16-HOSPITALIZACIÓN O ESTANCIA EN URGENCIAS POR HIPOGLUCEMIA	ULTIMO MES	ULTIMO AÑO
17-AUTOMONITORIZACIÓN CAPILAR DE GLUCOSA SEMANAL	SEMANA	MES
18-GLUCEMIAS MEDIAS CAPILARES ULTIMO MES (SI VOLCADO DE DATOS DAR DESVIACIÓN ESTANDAR)		
19-PESO		
20-TALLA		
21-IMC		
22-HbA1C		
23- INCAPACIDAD LABORAL TRANSITORIA ULTIMO AÑO	SI	NO
24-PUNTUACIÓN EsHFS		
25- PUNTUACIÓN EsDQOL		

Apéndice VI: DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Código de protocolo del promotor: OE 15/2011

Título: “Traducción al español, adaptación y validación de un cuestionario sobre el miedo a la hipoglucemia y su relación con el control glucémico en la población con Diabetes Mellitus tipo 1 de la comunidad de Madrid”.

Investigadores principales: Dr. Rubio García, Dra. Álvarez Hernández, Dra. Clara Tasende (Sº Endocrinología)

Tipo de estudio: Estudio con procedimientos no invasivos

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias en su reunión del *26 de julio de 2011* tras la evaluación del estudio especificado, considera que:

1. El estudio evaluado cumple los requisitos metodológicos y técnicos.
 2. La competencia de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
 3. Los riesgos y molestias previsibles de la investigación son aceptables.
 4. La hoja de información y el consentimiento informado son adecuados.
 5. Se cumple el resto de los requisitos establecidos para este tipo de estudios, incluyendo la exención de un seguro de responsabilidad civil.
- Emite un DICTAMEN FAVORABLE para la realización del estudio en este centro.

Lo que firmo en Alcalá de Henares, a 28 de julio de 2011

Firmado: 

Doña Elvira Poves Martínez
Presidenta del CEIC

10.- BIBLIOGRAFÍA

¹ Internacional Diabetes Federation. Atlas de Diabetes. Séptima edición, 2015. [consultado 29 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/>

² Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature*, 2001. 414: 782-787.

³ Group, The Diabetes Control Complications Trial Research. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993. 329: 977-986.

⁴ Group, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998. 352: 837-853.

⁵ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 1997. 46(2): 271-286.

⁶ Group, UK Hypoglycaemia Study. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.*, 2007. 50(6): 1140-1147.

⁷ Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns*, 2007. 68(1): 10-15.

⁸ Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes Care*. 2012. Sep;35(9):1814-1816.

⁹ Cryer PE. Death during intensive glycemc therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med*. 2011 Nov;124(11):993-996.

¹⁰ Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes*. 2014 Jul;63(7):2188-2195.

¹¹ Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? *Diabetes Care*. 2016 Aug;39 Suppl 2: S205-209.

¹² Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis*. 2015 Mar 10;6(2):156-167.

-
- ¹³ Anderbro T, Amsberg S, Adamson U, Bolinder J, Lins PE, Wredling R, Moberg E, Lisspers J, Johansson UB. Fear of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2010. 27(10): 1151-1158.
- ¹⁴ Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2009. 94(3): 7097-28.
- ¹⁵ Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, Frier BM, Morris AD. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care.*, 2003. 26(4): 1176-1180.
- ¹⁶ Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.*, 2005. 21(9): 1477-1483.
- ¹⁷ Brito-Sanfiel M, Diago-Cabezudo J, Calderon A. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*, 2010. 10(6): 649-660.
- ¹⁸ Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care.*, 1987. 10(5): 617-621.
- ¹⁹ Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*, 2009. 52: 31-34.
- ²⁰ Cryer PE. Preventing hypoglycemia: what is the appropriate glucose alert value? *diabetologia*, 2009. 52: 35-37.
- ²¹ Deary IJ, Hepburn DA, KM MacLeod, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia.*, 1993. 36: 771-777.
- ²² Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim Care Diabetes.*, 2009. 3(3): 131-139.
- ²³ Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.*, 2008. 24(2): 87-92.
- ²⁴ Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2013; 36:1384-1395.
- ²⁵ Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk

markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 Nov-Dec;20(6):479-486.

²⁶ Aschner P, Horton E, Leiter LA, Munro N, Skyler JS. Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract*, 2010. 64(3): 305-315.

²⁷ Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2008. 25(4).

²⁸ Cryer PE Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest.* 2006 Jun;116(6):1470-1473.

²⁹ Cryer PE Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes: Maladaptive, Adaptive, or Both? *Diabetes.* 2015 Jul;64(7):2322-2323.

³⁰ Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*, 2008. 57(12): 3169-3176.

³¹ Wiegers EC, Becker KM, Rooijackers HM, von Samson-Himmelstjerna FC, Tack CJ, Heerschap A, de Galan BE, van der Graaf M. Cerebral blood flow response to hypoglycemia is altered in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Jul 7.

³² Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003 May-Jun;19(3):232-240.

³³ Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 441 type 1 diabetic patients. *Diabet Med*, 1991. 8(3): 217-222.

³⁴ Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, Hougaard P, Thorsteinsson B. Prediction of severe hypoglycaemia by angiotensin-converting enzyme activity and genotype in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2003. 46(1): 89-96.

³⁵ Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Markert Jensen M, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabet Med.* 2014 Jan;31(1):92-101.

³⁶ Reviriego J, Gomis R, Marañes JP, Ricart W, Hudson P, Sacristán JA. Cost of severe hypoglycaemia in patients with Type 1 diabetes in Spain and the cost-effectiveness of insulin lispro compared with regular human insulin in preventing severe hypoglycaemia. *Int J Clin Pract*, 2008. 62(7): 1026-1032.

-
- ³⁷ Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: current management and controversies. *Postgrad Med J.* 2011Apr;87(1026):298-306.
- ³⁸ Kristensen PL, Hansen LS, Jespersen MJ, Pedersen-Bjergaard U, Beck-Nielsen H, Christiansen JS, Nørgaard K, Perrild H, Parving HH, Thorsteinsson B, Tarnow L. Insulin analogues and severe hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.*2012 Apr;96(1):17-23.
- ³⁹ Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia*, 2009. 52(1): 38-41.
- ⁴⁰ Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR; UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications.* 2006 Nov-Dec;20(6):395-401.
- ⁴¹ Yeoh E, Choudhary P. Technology to Reduce Hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol.* 2015 Jul;9(4):911-916.
- ⁴² Heller SR. Minimizing hypoglycemia while maintaining glycemic control in diabetes. *Diabetes* 2008. 57(12): 3177-3183.
- ⁴³ Group, The DCCT Research. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med*, 1991. 90(4): 450-459.
- ⁴⁴ Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.*2010 Aug 7;376(9739):419-430.
- ⁴⁵ ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008. Jun 12;358(24):2560-2572.
- ⁴⁶ VADT Investigators. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.*2009. Jan 8;360(2):129-139.
- ⁴⁷ Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.*2009 Nov;52(11):2288-2298.
- ⁴⁸ Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*2009 Nov;19(9):604-612.

-
- ⁴⁹ Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Mar;18(3):266-273.
- ⁵⁰ Gough SC A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Jul;77(1):1-15.
- ⁵¹ Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun;53(6):1614-1620.
- ⁵² Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000 May;23(5):639-643.
- ⁵³ Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Oct;25(10):898-905.
- ⁵⁴ Vora J, Cariou B, Evans M, Gross JL, Harris S, Landstedt-Hallin L et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 109:19-31.
- ⁵⁵ Blair HA, Keating GM. Insulin Glargine 300 U/mL: A Review in Diabetes Mellitus. *Drugs* 2016; 76:363–374.
- ⁵⁶ Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008 Jul;25(7):765-774.
- ⁵⁷ Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008 Jun;51(6):941-951.
- ⁵⁸ Botella M, Rubio JA, Peláez N, Tasende C, Gómez MP, Álvarez J. Resultados a medio-largo plazo de pacientes con diabetes tipo 1 remitidos a una consulta monográfica de bombas de insulina. *Av Diabetol*. 2015;31(1):24-29.
- ⁵⁹ Choudhary P, Amiel SA. The use of technology to reduce hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2010. 7(3): 384-395.

-
- ⁶⁰ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-986.
- ⁶¹ Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, Greear ML, Singh H, Shepard JA, Cox DJ. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-ii for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):801-806.
- ⁶² Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, Maahs DM, Tamborlane WV; T1D Exchange Clinic Network. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care.* 2015 Jun;38(6):971-978.
- ⁶³ Boyle PJ. Alteration in brain glucose metabolism induced by hypoglycaemia in man. *Diabetologia*, 1997. 40 Suppl 2: S69-74.
- ⁶⁴ Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev.*, 2004. 20(2): 32-42.
- ⁶⁵ Dunn JT, Cranston I, Marsden PK, Amiel SA, Reed LJ. Attenuation of amygdala and frontal cortical responses to low blood glucose concentration in asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes: a new player in hypoglycemia unawareness? *Diabetes.* 2007 Nov;56(11):2766-2773.
- ⁶⁶ Smith CB, Choudhary P, Pernet A, Hopkins D, Amiel SA. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1196-1198.
- ⁶⁷ Rogers HA, de Zoysa N, Amiel SA. Patient experience of hypoglycaemia unawareness in Type 1 diabetes: are patients appropriately concerned? *Diabet Med.* 2012 Mar;29(3):321-327.
- ⁶⁸ Guillod L., Comte-Perret S, Monbaron D, Gaillard RC, Ruiz J. Nocturnal Hypoglycaemia in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? *J. Diabetes Metab.*, 2007. 33(5): 360-365.
- ⁶⁹ Lawton J, Rankin D, Elliott J, Heller SR, Rogers HA, De Zoysa N, Amiel S; U.K. NIHR DAFNE Study Group. Experiences, views, and support needs of family members of people with hypoglycemia unawareness: interview study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):109-15.
- ⁷⁰ Sinclair A, Dunning T, Rodriguez-Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Apr;3(4):275-285.

-
- ⁷¹ Bansal N, Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of diabetes in the elderly. *Med Clin North Am.* 2015 Mar;99(2):351-77
- ⁷² Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of Type 1 Diabetes in Older Adults. *Diabetes Spectr.* 2014 Feb;27(1):9-20.
- ⁷³ Weinstock RS, DuBose SN, Bergenstal RM, Chaytor NS, Peterson C, Olson BA, Munshi MN, Perrin AJ, Miller KM, Beck RW, Liljenquist DR et al; T1D Exchange Severe Hypoglycaemia in Older Adults With Type 1 Diabetes Study Group. Risk Factors Associated With Severe Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016 Apr;39(4):603-610.
- ⁷⁴ Ferrara CM, Goldberg AP, Nicklas BJ, Sorkin JD, Ryan AS. Sex differences in insulin action and body fat distribution in overweight and obese middle-aged and older men and women. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008 Aug;33(4):784-790.
- ⁷⁵ Kautzky-Willer A, Kosi L, Lin J, Mihaljevic R. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Jun;17(6):533-540.
- ⁷⁶ Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F Update on strategies limiting iatrogenic hypoglycemia. *Endocr Connect.* 2015 Sep;4(3): R37-45.
- ⁷⁷ Jauch-Chara K, Schultes B. Sleep and the response to hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct;24(5):801-815.
- ⁷⁸ Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 Dec;35(4):753-766.
- ⁷⁹ Fulcher G, Singer J, Castañeda R, Fraige Filho F, Maffei L, Snyman J, Brod M. The psychosocial and financial impact of non-severe hypoglycemic events on people with diabetes: two international surveys. *J Med Econ.* 2014 Oct;17(10):751-761.
- ⁸⁰ Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA.* 2006 Oct 18;296(15):1858-1866.
- ⁸¹ Hammer M, Lammert M, Mejías SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ.* 2009;12(4):281-290.
- ⁸² Barranco RJ, Gomez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, Morales C, de la Cal MA, Garcia-Almeida JM, Pasquel F, Umpierrez GE. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia

requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD project. *Diabet Med.* 2015 Nov;32(11):1520-1526.

⁸³ Goldstein D, Chodick G, Shalev V, Thorsted BL, Elliott L, Karasik A. Use of Healthcare Services Following Severe Hypoglycemia in Patients with Diabetes: Analysis of Real-World Data. *Diabetes Ther.* 2016 Jun;7(2):295-308.

⁸⁴ Davis SN, Shavers C, Costa F. Gender-related differences in counterregulatory responses to antecedent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2000. 85(6): 2148-2157.

⁸⁵ Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005. 7(5): 493-503.

⁸⁶ Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P, Tucholski K. New developments in the treatment and monitoring of type 1 diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*, 2008. 59(3): 246-253.

⁸⁷ Asvold BO, Sand T, Hestad K, Bjorgaas MR. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16 years follow-up study. *Diabetes Care.* 2010. 33(9): 1945-1947.

⁸⁸ Hirai FE, Moss SE, Klein BE, Klein R. Severe hypoglycemia and smoking in a long-term type 1 diabetic population: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2007. 30(6): 1437-1441.

⁸⁹ Perlmutter LC., Flanagan BP, Shah PH, Singh SP. Glycemic control and hypoglycemia : is the loser the winner? *Diabetes Care*, 2008. 31(10): 2072-2076.

⁹⁰ Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev.*, 2008. 24(5): p. 353-363.

⁹¹ Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA.* 2015 Jan 6;313(1):45-53.

⁹² Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract.* 2010 Mar-Apr;16(2):244-248.

⁹³ Wright RJ, Newby DE, Stirling D, Ludlam CA, Macdonald IA, Frier BM. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1591-1597.

-
- ⁹⁴ Giménez M, Gilabert R, Monteagudo J, Alonso A, Casamitjana R, Paré C, Conget I. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):198-203.
- ⁹⁵ Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Witte DR, Fuller JH, Perin PC, Bruno G. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2012 Jul;35(7):1598-1604
- ⁹⁶ Fährmann ER, Adkins L, Loader CJ, Han H, Rice KM, Denvir J, Driscoll HK. Severe hypoglycemia and coronary artery calcification during the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study. *Res Clin Pract*. 2015 Feb;107(2):280-289.
- ⁹⁷ Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1529-1535.
- ⁹⁸ Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol*, 2008. 7(2): 184-190.
- ⁹⁹ Umino Y, Everhart D, Solessio E, Cusato K, Pan JC, Nguyen TH, Brown ET, Hafler R, Frio BA, Knox BE, Engbretson GA, Haeri , Cui L, Glenn AS, Charron MJ, Barlow RB. Hypoglycemia leads to age-related loss of vision. *Proc Natl Acad Sci*, 2006. 103(51): 19541-19545.
- ¹⁰⁰ Malabu UH, Vangaveti VN, Kennedy RL. Disease burden evaluation of fall-related events in the elderly due to hypoglycemia and other diabetic complications: a clinical review. *Clin Epidemiol*. 2014 Aug 14;6:287-294.
- ¹⁰¹ Conway BN, Long DM, Figaro MK, May ME. Glycemic control and fracture risk in elderly patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 May;115:47-53.
- ¹⁰² Kilpatrick ES, Rigby AS, Warren RE, Atkin SL. Implications of new European Union driving regulations on patients with Type 1 diabetes who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabet Med*. 2013 May;30(5):616-619.
- ¹⁰³ Miranda Velasco, E. Domínguez Martín, F.J. Arroyo Díez, P. Méndez Pérez y J. González de Buitrago Amigo. Calidad de vida relacionada con la salud en la diabetes mellitus tipo 1M.J. *An Pediatr (Barc)* 2012;77 (5)329-333.

-
- ¹⁰⁴ Rosenthal MJ, Fajardo M, Gilmore S, Morley JE, Naliboff BD. Hospitalization and mortality of diabetes in older adults. A 3-year prospective study. *Diabetes Care* 1998 Feb; 21(2): 231-235
- ¹⁰⁵ Sánchez Lora FJ, Téllez Santana T, Gijón Trigueros A. Specific-type 2 diabetes mellitus health-related quality of life measurements available for Spanish population. *Med Clin (Barc)*. 2010 Nov 13;135(14):658-664.
- ¹⁰⁶ Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med*. 2009 Feb;26(2):153-161.
- ¹⁰⁷ Brod M, Wolden M, Chirstensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Jun;15(6):546-557.
- ¹⁰⁸ Rowe BH, Singh M, Villa-Roel C, Leiter LA, Hramiak I, Edmonds ML, Lang E, Sivilotti M, Scheuermeyer F, Worster A, Riley J, Afilalo M, Stiell I, Yale JF, Woo VC, Campbell S; Canadian Association of Emergency Physicians Research Consortium. Acute management and outcomes of patients with diabetes mellitus presenting to Canadian emergency departments with hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2015 Nov;39 Suppl 4:9-18.
- ¹⁰⁹ Lundkvist J, Berne C, Bobader B, Joasson L. The economic and quality of life impact of hypoglycaemia. *Eur. Health Econ.*, 2005. 50: 197-202.
- ¹¹⁰ Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Aug 19; 8:86.
- ¹¹¹ Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, Derivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the PANORAMA study. *Endocrinol Nutr*. 2014 Jan;61(1):18-26
- ¹¹² Group., The DCCT Research. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). *Diabetes Care.*, 1988. 11(9): 725-732.
- ¹¹³ Reviriego J, Millan MD, Millan M. Evaluation of the diabetes quality-of-life questionnaire in a Spanish population. An experience of translation and reliability. *Pharmacoeconomics*. 1996 Dec;10(6):614-622.
- ¹¹⁴ Millan M. Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (EsDQOL). *Aten Primaria.*, 2002. 29(8): 517-521.

-
- ¹¹⁵ Millan MM, Reviriego J y Del Campo J. Reevaluacion de la versión española del cuestionario de Diabets Quality of Life (EsDQOL). *Endocrinología y Nutrición*. 2002. vol 49 (10) 322-324.
- ¹¹⁶ Welch GW, Jacobson AM, Polonsky WH. The Problem Areas in Diabetes Scale. An evaluation of its clinical utility. *Diabetes Care* 1997 May;20(5):760-766.
- ¹¹⁷ Beléndez M, Hernández-Mijares A, Marco J, Domínguez JR, Pomares FJ. Validation of the Spanish version of the Problem Areas in Diabetes (PAID-SP) Scale. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Dec;106(3):e93-95.
- ¹¹⁸ Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihailescu D, Nemeth J, Quinn L. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *J Diabetes Complications*. 2016 Jan-Feb;30(1):167-177.
- ¹¹⁹ Böhme P, Bertin E, Cosson E, Chevalier N; GEODE group. Fear of hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes: do patients and diabetologists feel the same way? *Diabetes Metab*. 2013 Feb;39(1):63-70.
- ¹²⁰ Neefs G, Bevelander S, Hendrieckx C, Bot M, Ruige J, Speight J, Pouwer F. Fear of hypoglycemia in adults with Type 1 diabetes: results from Diabetes MILES - The Netherlands. *Diabet Med*. 2015 Oct;32(10):1289-1296.
- ¹²¹ Anderbro T, Gonder-Frederick L, Bolinder J, Lins PE, Wredling R, Moberg E, Lisspers J, Johansson UB. Fear of hypoglycemia: relationship to hypoglycemic risk and psychological factors. *Acta Diabetol*. 2015 Jun;52(3):581-589.
- ¹²² Gjerlow E, Bjørgaas MR, Nielsen EW, Olsen SE, Asvold BO. Fear of hypoglycemia in women and men with type 1 diabetes. *Nurs Res*. 2014 Mar-Apr;63(2):143-149.
- ¹²³ Gonder-Frederick LA, Fisher CD, Ritterband LM, Cox DJ, Hou L, DasGupta AA, Clarke WL. Predictors of fear of hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes and their parents. *Pediatr Diabetes*. 2006. 7(4): 215-222.
- ¹²⁴ Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Fear of hypoglycemia in parents of young children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Psychol Med Settings*. 2008. 15(3): 252-259.
- ¹²⁵ Anarte MT, Carreira M, Machado A, Domínguez M, Tapia MJ, Valdés S, Ruiz de Adana MS, Soriguer F. Identification of risk factors for suffering fear of hypoglycemia in type 1 Diabetes Mellitus patients. *Scand J Psychol*. 2014 Dec;55(6):554-557.

-
- ¹²⁶ Shiu AT, Wong RY. Fear of hypoglycaemia among insulin-treated Hong Kong Chinese patients: implications for diabetes patient education. *Patient Educ Couns.* 2000 Oct-Nov;41(3):251-261.
- ¹²⁷ Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care.* 1995 Apr;18(4):517-522.
- ¹²⁸ Irvine AA, Cox D, Gonder-Frederick L. Fear of hypoglycemia: relationship to physical and psychological symptoms in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Health Psychol.* 1992. 11(2): 135-138.
- ¹²⁹ Nixon R, Pickup JC. Fear of hypoglycemia in type 1 diabetes managed by continuous subcutaneous insulin infusion: is it associated with poor glycemic control?. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Feb;13(2):93-98.
- ¹³⁰ The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1997. 46(2): 271-286.
- ¹³¹ Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2006. 22(8): 1523-1534.
- ¹³² Gold AE, Frier BM, MacLeod KM, Deary IJ. A structural equation model for predictors of severe hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1997. 14(4): 309-315.
- ¹³³ Cox DJ, Gonder-Frederick LS, Ritterband L, Patel K, Schächinger H, Fehm-Wolfsdorf G, Hermanns N, Snoek F, Zrebiec J, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W: Blood Glucose Awareness Training (BGAT): what is it, where is it, and where is it going? *Diabetes Spectrum* 2006. 19:43–49.
- ¹³⁴ Pickup JC, Hammond P. NICE guidance on continuous subcutaneous insulin infusion 2008: review of the technology appraisal guidance. *Diabet Med.* 2009. 26(1): 1-4.
- ¹³⁵ Rubin RR, Peyrot M; STAR 3 Study Group. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Feb;14(2):143-151.
- ¹³⁶ Hommel E, Olsen B, Battelino T, Conget I, Schütz-Fuhrmann I, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Gough H, Castañeda J, de Portu S, Bolinder J; SWITCH Study Group. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol.* 2014 Oct;51(5):845-851.

-
- ¹³⁷ Kamel JT, Goodman DJ, Howe K, Cook MJ, Ward GM, Roberts LJ. Assessment of the relationship between hypoglycaemia awareness and autonomic function following islet cell/pancreas transplantation. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015 Sep;31(6):646-650.
- ¹³⁸ Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, Chaloner K, Czarniecki CW, Goldstein JS, Hunsicker LG, Kaufman DB, Korsgren O, Larsen CP, Luo X, Markmann JF et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2016 Jul;39(7):1230-1240.
- ¹³⁹ Rickels MR, Fuller C, Dalton-Bakes C, Markmann E, Palanjian M, Cullison K, Tiao J, Kapoor S, Liu C, Naji A, Teff KL. Restoration of Glucose Counterregulation by Islet Transplantation in Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2015 May;64(5):1713-1718.
- ¹⁴⁰ Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, Amiel S, Campbell M, Heller S. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: The U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care.* 2012 Aug;35(8):1638-1642.
- ¹⁴¹ Leelarathna L, Ward C, Davenport K, Donald S, Housden A, Finucane FM, Evans M. Reduced insulin requirements during participation in the DAFNE (dose adjustment for normal eating) structured education programme. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011. 92(2): 34-36.
- ¹⁴² Group., DAFNE Study, 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. 325(7367): 746.
- ¹⁴³ Cox D, Ritterband L, Magee J, Clarke W, Gonder-Frederick L. Blood glucose awareness training delivered over the internet. *Diabetes Care.* 2008. Aug;31(8):1527-1528.
- ¹⁴⁴ Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Long-term effect of an education program (HyPOS) on the incidence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):e36.
- ¹⁴⁵ Shuttlewood E, De Zoysa N, Rankin D, Amiel S. A qualitative evaluation of DAFNE-HART: A psychoeducational programme to restore hypoglycaemia awareness. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Aug;109(2):347-354
- ¹⁴⁶ Boyle S, Allan C, Millar K. Cognitive-behavioural interventions in a patient with an anxiety disorder related to diabetes. *Behav Res Ther.* 2004 Mar;42(3):357-366.

¹⁴⁷ Amsberg S, Anderbro T, Wredling R, Lisspers J, Lins PE, Adamson U, Johansson UB. A cognitive behavior therapy-based intervention among poorly controlled adult type 1 diabetes patients--a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2009 Oct;77(1):72-80.

¹⁴⁸ George JT, Valdovinos AP, Russel I, Dromgoole P, Lomax S, Torgerson DJ, Wells T, Thow JC. Clinical effectiveness of a brief educational intervention in Type 1 diabetes: results from the BITES (Brief Intervention in Type 1 diabetes, Education for Self-efficacy) trial. *Diabet Med*. 2008 Dec;25(12):1447-1453

¹⁴⁹ Ismail K, Thomas SM, Maissi E, Chalder T, Schmidt U, Bartlett J, Patel A, Dickens CM, Creed F, Treasure J. Motivational enhancement therapy with and without cognitive behavior therapy to treat type 1 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 18;149(10):708-719.

¹⁵⁰ American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014 Jan;37 Suppl 1: S5-13.

¹⁵¹ Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self-monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011.Jul 7;343: d3805.

¹⁵² Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Validation of measures of satisfaction with and impact of continuous and conventional glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Sep;12(9):679-684.

¹⁵³ Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Lawrence JM, Laffel L, Wysocki T, Xing D, Huang ES, Ives B, Kollman C, Lee J, Ruedy KJ, Tamborlane WV Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2175-2177.

¹⁵⁴ Barnard K, Parkin C, Young A, Ashraf M. Use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple daily insulin injections. *J Diabetes Sci Technol*. 2012 Jan 1;6(1):144-149.

¹⁵⁵ Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, Nørgaard K. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):984-990.

¹⁵⁶ Buckingham B, Chase HP, Dassau E, Cobry E, Clinton P, Gage V, Caswell K, Wilkinson J, Cameron F, Lee H, Bequette BW, Doyle FJ 3rd.

Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Care*.2010 May;33(5):1013-1017.

¹⁵⁷ Bergenstal RM, Welsh JB, Shin JJ. Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1474.

¹⁵⁸ Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemc control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*.2014 Jul 24;371(4):313-325.

¹⁵⁹ Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, Leelarathna L, Hartnell S, Wilinska ME, Acerini CL, Dellweg S, Benesch C, Heinemann L, Mader JK, Holzer M. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2129-2140.

¹⁶⁰ Thabit H, Hovorka R Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2016 Sep;59(9):1795-1805.

¹⁶¹ Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*.2008 Nov;31(11):2108-2109.

¹⁶² Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and driving in people with insulin-treated diabetes: adherence to recommendations for avoidance. *Diabet Med*.2004. 21(9): 1014-1019.

¹⁶³ Cox DJ, Penberthy JK, Zrebiec J, Weinger K, Aikens JE, Frier B, Stetson B, DeGroot M, Trief P, Schaechinger H, Hermanns N, Gonder-Frederick L, Clarke W. Diabetes and driving mishaps: frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care*. 2003. 26(8): 2329-2334.

¹⁶⁴ Leckie AM, Graham MK, Grant JB, Ritchie PJ, Frier BM. Frequency, severity, and morbidity of hypoglycemia occurring in the workplace in people with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care*.2005. 28(6): 1333-1338.

¹⁶⁵ Watson JM, Jenkins EJ, Hamilton P, Lunt MJ, Kerr D. Influence of caffeine on the frequency and perception of hypoglycemia in free-living patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2000. 23(4): 455-459.

¹⁶⁶ de Galan BE, Tack CJ, Lenders JW, Pasman JW, Elving LD, Russel FG, Lutterman JA, Smits P. Theophylline improves hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2002. 51(3): 790-796.

¹⁶⁷ Jansa M, Quirós C, Giménez M, Vidal M, Galindo M, Conget I. Psychometric analysis of the Spanish and Catalan versions of a questionnaire for hypoglycemia awareness]. *Med Clin (Barc)*. 2015 May 21;144(10):440-444.

-
- ¹⁶⁸ Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care*.2001 Apr;24(4):637-642.
- ¹⁶⁹ Beléndez M, Hernández-Mijares A. Beliefs about insulin as a predictor of fear of hypoglycaemia. *Chronic Illn*.2009. 5(4): 250-256.
- ¹⁷⁰ Anarte Ortiz MT, Caballero FF, Ruiz de Adana MS, Rondán RM, Carreira M, Domínguez-López M, Machado A, Gonzalo-Marín M, Tapia MJ, Valdés S, González-Romero S, Soriguer FC. Development of a new fear of hypoglycemia scale: FH-15. *Psychol Assess*. 2011 Jun;23(2):398-340.
- ¹⁷¹ Anderbro T, Amsberg S, Wredling R, Lins PE, Adamson U, Lisspers J, Johansson UB. Psychometric evaluation of the Swedish version of the Hypoglycaemia Fear Survey. *Patient Educ Couns*, 2008. 73(1): 127-131.
- ¹⁷² Shiu AT, Wong RY. Reliability and validity of Chinese version of Worry Scale. *Public Health Nurs*, 2004. 21: 257-265.
- ¹⁷³ Hendrieckx C, Halliday JA, Bowden JP, Colman PG, Cohen N, Jenkins A, Speight J. Severe Hypoglycaemia and its association with psychological well-being in Australian adults with type 1 diabetes attending specialist tertiary clinics. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Mar;103(3):430-436.
- ¹⁷⁴ Grabman J, Vajda Bailey K, Schmidt K, Cariou B, Vaur L, Madani S et al. An empirically derived short form of the Hypoglycaemia Fear Survey II. *Diabet Med*. 2016 Jun 9. doi: 10.1111/dme.13162. [Epub ahead of print]
- ¹⁷⁵ Gonder-Frederick LA, Vajda KA, Schmidt KM, Cox DJ, Devries JH, Erol O, Kanc K, Schächinger H, Snoek FJ. Examining the Behaviour subscale of the Hypoglycaemia Fear Survey: an international study. *Diabet Med*.2013 May;30(5):603-609.
- ¹⁷⁶ Stargardt T, Gonder-Frederick L, Krobot KJ, Alexander CM. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Oct 22;7:91.
- ¹⁷⁷ Hajós TR, Polonsky WH, Pouwer F, Gonder-Frederick L, Snoek FJ. Toward defining a cutoff score for elevated fear of hypoglycemia on the hypoglycemia fear survey worry subscale in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(1):102-108.
- ¹⁷⁸ Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Aarflot M, Rokne B, Graue M. Assessing fear of hypoglycemia in a population-based study among parents of children with type 1 diabetes - psychometric properties of the hypoglycemia fear survey - parent version. *BMC Endocr Disord*.2015 Jan 19;15:2.

-
- ¹⁷⁹ EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*. 2000 Mar 11;355(9207):873-876.
- ¹⁸⁰ WHO Diamond Project Group. WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. *Diabetes Care*. 1990 Oct;13(10):1062-1068.
- ¹⁸¹ Goday A. Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications. *Rev Esp Cardiol*, 2002. 55(6): 657-670.
- ¹⁸² U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Disponible en : [http:// www. cdc.gov/ diabetes/ pubs/pdf/ndfs_2011.pdf.](http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf), 2011.
- ¹⁸³ Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P, de la Calle Blasco H, Medrano Albero MJ, Cuadrado Gamarra I. Prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous region of Madrid (Spain) : The PREDIMERC study. *Gac Sanit.*, 2010. 24(3): 233-240.
- ¹⁸⁴ Ministerio de Sanidad y Consumo: Madrid. Estadísticas de Salud 1978-1987. Información Sanitaria y Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública., 1991.
- ¹⁸⁵ Zorrilla Torras B, Cantero Real JL, Barrios Castellanos R, Ramírez Fernández J, Argente Oliver J, González Vergaz A. Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children: results from the population registry of the Madrid Region, 1997-2005. *Med Clin* 2009. 132(14): 545-548.
- ¹⁸⁶ Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A et al Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):88-93.
- ¹⁸⁷ Loewenthal, K. M. (1996). An introduction to psychological tests and scales. London: UCL Press Limited.
- ¹⁸⁸ Shi L, Shao H, Zhao Y, Thomas NA. Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life?. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014, 12:167.
- ¹⁸⁹ Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. *Am J Med*. 2014 Oct;127(10 Suppl): S17-24.
- ¹⁹⁰ Conget I, Giménez M, Ampudia-Blasco FJ. Posibles causas de la infrautilización de la infusión subcutánea continua de insulina en España. *Avances en Diabetología* 2013;29(1): 1-3.

-
- ¹⁹¹ Rubio JA, Arribas I, Peláez N, Maqueda E, Peña V, García-Manzanares A. Resultados analíticos en la población diabética del área 3 de Madrid: un análisis de calidad asistencial atendiendo al GRD. *Av Diabetol* 2005; 21:323-330.
- ¹⁹² Conget I, Ávila D, Giménez M, Quiros C, Salaverria V, Dueñas B. Impaired awareness of hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes. Results of an online survey in a diabetes web site. *Endocrinol Nutr.* 2016; 63:121-125.
- ¹⁹³ Baillo P, Laporta F, Martorell J, González P, Rebollo P, Moris J et al. Adaptación cultural, validación y desarrollo de un cuestionario abreviado sobre el miedo a la inyección y al autoanálisis de glucosa para pacientes diabéticos. *Endocrinol Nutr.* 2008;55 :326-332.
- ¹⁹⁴ Cronbach, L. J. Alfa del coeficiente y la estructura interna de pruebas. *Psychometrika.* 1951; 16: 297-334.
- ¹⁹⁵ Spielberger CD, Gorsuch R, Lushene RE. Cuestionario de ansiedad Estado-Rasgo Autoevaluación. State-Trait Anxiety Inventory. Self-assessment. Madrid: TEA Ediciones; 1982.
- ¹⁹⁶ Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Welch G, Jacobson AM, Aponte JE. Assessment of diabetes-related distress. *Diabetes Care.* 1995; 18:754-760.
- ¹⁹⁷ Giménez M, Conget I, Jansà M, Vidal M, Chiganer G, Levy I. Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in Type 1 diabetes: a 2-year perspective using the established criteria for funding from a National Health Service. *Diabet Med.* 2007; 24:1419-1423.
- ¹⁹⁸ Gonzalez C, Picón MJ, Tomé M, Pujol I, Fernández-García JC, Chico A. Expert Study: Utility of an Automated Bolus Advisor System in Patients with Type 1 Diabetes Treated with Multiple Daily Injections of Insulin-A Crossover Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016; 18:282-287.
- ¹⁹⁹ García Domingo M, Sotomayor Morales E. Escenarios desiguales de una Europa en crisis. Aproximación a los efectos de la crisis socioeconómica en los estados de bienestar europeos: el caso de Alemania, Suecia y España. *Acta Sociológica.* 2016; 69:181-205.
- ²⁰⁰ Gater R, Tansella M, Korten A, Tiemens BG, Mavreas VG, Olatawura MO. Sex differences in the prevalence and detection of depressive and anxiety disorders in general health care settings: report from the World Health Organization Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 May;55(5):405-413.

²⁰¹ Kessler RC, Gruber M, Hettema JM, Hwang I, Sampson N, Yonkers KA. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychol Med.* 2008; 38:365-374.

