

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 2024 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



- **EDITORIAL**

XXIV Congreso Argentino de Diabetes, mucho para festejar

- **IN MEMORIAM**

Guillermo Burlando

- **TRABAJOS ORIGINALES**

Desarrollo y validación de una encuesta a profesionales de la salud sobre actitudes y práctica clínica en relación a la deficiencia de vitamina B12 y el uso de metformina en pacientes con diabetes mellitus en Argentina

Influencia de la diabetes y otras comorbilidades en la respuesta inmunitaria a la vacunación contra el SARS-CoV-2

Diabetes mellitus tipo 2: ¿es posible lograr la meta de presión arterial? Estudio de la vida real (2006, 2011 y 2018)

Rendimiento diagnóstico del factor de anemia microcítica en la evaluación de la deficiencia de hierro funcional en la enfermedad renal diabética

- **RECOMENDACIONES**

Recomendaciones sobre la determinación de la insulinemia



unidos por la diabetes



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 3 • Septiembre-diciembre 2024 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Directores:

Dr. Gustavo Frechtel. Médico especialista en Nutrición, Doctorado en la Universidad de Buenos Aires (UBA); Profesor Titular de la Cátedra de Nutrición, Departamento de Medicina (UBA); Jefe de la División Nutrición del Hospital de Clínicas (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Alicia Jawerbaum. Investigadora Principal del CONICET; Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo, CEFYBO-CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Carmen Sylvia Mazza. Médica Pediatra; Directora de la Carrera de Médico Especialista en Nutrición Pediátrica (UBA), Sede Garrahan; Consultora del Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Secretaria:

Dra. Guadalupe Vanoli. Médica especialista en Medicina Interna; Médica especialista en Nutrición; Egresada de la Escuela de Graduados en Diabetes; Médica de Planta de la Unidad de Nutrición y Diabetes, Hospital de Agudos José María Ramos Mejía; Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Nutrición, Sede UDH Hospital Ramos Mejía; Miembro titular de la Sociedad Argentina de Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Integrantes:

Dr. Guillermo Alzueta. Médico especialista jerarquizado en Clínica Médica y Endocrinología, calificación agregada en Diabetes por el Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Pablo Javier Avila. Médico especialista en Medicina Interna; Médico de Planta de la Sección Crónicos Obra Social de Empleados Públicos de Mendoza, Argentina.

Dr. Luis Biliato. Médico Diabetólogo, Área de Salud Maipú, Hospital Del Carmen, OSEP, Mendoza, Argentina.

Dr. Guillermo De Marziani. Médico especialista en Medicina Interna (UBA), Nefrología y Medio Interno (UBA), Magister en Diabetes (USAL); Médico de Planta del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Victoria Dicatarina Losada. Médica especialista en Medicina Interna (UBA), especializada en Diabetología, Pie diabético y Cicatrización de Heridas; Médica a cargo del consultorio de Pie Diabético y Heridas del Hospital Nacional Dr. Baldomero Sommer, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Guillermo Dieuzeide. Médico, Doctor en Medicina (UBA), especialista en Endocrinología y Diabetes, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Cristina Faingold. Jefa del Servicio de Endocrinología Dr. César Milstein; Directora asociada de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología (UBA); Médica de Planta, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Claudia Folino. Médica especialista en Medicina Interna (UBA-Lanari) y en Nutrición (UCA); Médica en la Unidad Metabólica, Servicio de Diabetes, Fundación Favalaro Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Laura Gaette. Médica Pediatra especialista en Nutrición; Médica de Planta del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez; Docente de la Carrera de Médico especialista en Nutrición Infantil (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Luis Grosembacher. Médico Endocrinólogo; Jefe de la Sección Diabetes, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 3 • Septiembre-diciembre 2024 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Susana Gutt. Médica especialista en Nutrición; Maestría en Educación; Jefa de Trabajos Prácticos Cátedra de Nutrición UDH Italiano; Médica asociada de la Sección Nutrición, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Valeria Hirschler. Médica Pediatra especialista en Nutrición y Diabetes; especialista en Estadística para Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-Instituto de Cálculo (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Lorena Lequi. Médica especialista en Clínica Médica, Máster en Factores de Riesgo Cardiovascular, Universidad de Barcelona; Maestría en Diabetes y Nutrición (UCC); Codirectora de Mains Bleues, Rafaela, Santa Fe, Argentina.

Dr. Guillermo Marcucci. Médico especialista en Clínica Médica, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina.

Dra. Julieta Méndez. Médica especialista universitaria en Medicina Interna y en Nutrición, especializada en Diabetes, docente adscripta, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Verónica Ojeda Heredia. Médica especializada en Diabetes (SAD); especialista Universitaria en Diabetes (UNC); Jefa del Servicio de Diabetes, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina.

Dra. Claudia Otero. Médica egresada (UBA); especialista en Medicina General, Familiar y Comunitaria; especialista en Nutrición, Magíster en Diabetes; Médica de Planta del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de agudos Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Vanina Pagotto. Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes y en Investigación Clínica; especialista en Estadísticas en Ciencias de la Salud (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Lucía Fiorella Poggio. Médica especialista en Medicina Interna (UBA) y en Geriátrica (SAGG); Médica de Planta del Servicio de Clínica Médica, Hospital Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Graciela Rubin. Médica Cirujana (UNC), especialista en Clínica Médica, experta en Diabetes, Docente universitaria, Córdoba, Argentina.

Dr. Silvio Schraier. Médico especialista Universitario en Nutrición y Diabetes; Docente adscripto de Medicina Interna-Nutrición (UBA); Director de la Carrera de especialización en Nutrición (UBA-sede HIBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Miriam Tonietti. Médica Pediatra especialista en Nutrición (UBA), especialista en Nutrición infantil, Magister en Diabetes; Subdirectora de la Carrera de especialistas en Nutrición Pediátrica (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Aldana Trabucchi. Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), IDEHU, CONICET-UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dra. Selva Elizabeth Trejo. Médica especialista en Docencia Universitaria y en Salud Social y Comunitaria; Magíster en Salud Familiar y Comunitaria; Servicio de Endocrinología, Nutrición y Diabetes, Hospital Regional Dr. R. Carrillo; Directora del Instituto de Estudios e Investigaciones en Enfermería de la Facultad de Humanidades, Ciencias Sociales y Salud, Universidad Nacional de Santiago del Estero, Santiago del Estero, Argentina.



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Presidente:

Dr. Martín Rodríguez

Vicepresidenta:

Dra. María Gabriela Rovira

Secretaria:

Dra. Susana Apoloni

Tesorero:

Dr. Edgardo Trinajstic

Prosecretaria:

Dra. María Laura Pomares

Protesorera:

Dra. María Yuma

Vocales Titulares:

Dra. Susana Salzberg

Dra. Carolina Gómez Martín

Dr. Javier Remón

Dr. Rubén Saurral

Dr. Raúl David

Dra. María Marta Curet

Vocales Suplentes:

Dr. Javier Giunta

Dra. Natalia Dascani

Revisores de Cuentas Titulares

Dr. León Litwak

Dra. Silvia Lapertosa

Dra. Graciela Fuente

Dr. Alejandro de Dios

Sociedad Argentina de Diabetes

Paraguay 1307, piso 5° ofic. 45, (C1057AAU), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (5411) 3984-4269. E-mail: revistasad@diabetes.org.ar Sitio web: www.diabetes.org.ar

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 3 • Septiembre-diciembre 2024 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

REGISTROS LEGALES E INDEXACIÓN

Propietaria:

Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil

Domicilio Legal de la Revista:

Paraguay 1307, piso 8° ofic. 74 (C1057AAU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo N°: RL-2022-39955779-APN-DNDA#MJ. Registro de la marca "Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes - Asociación Civil" N° de concesión 2.605.405 y N° de disposición 1.404/13, Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.



Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visite: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

La Revista de la SAD esta indizada en Scielo Argentina; en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas (NB); en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en PERIÓDICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias); en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico); en AmelICA; en Malena; en Google Académico; en Core Journals de la Red Informática de Medicina Avanzada (RIMA); en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona; en la base de datos Scopus (Elsevier) y en la base de datos Chemical Abstracts Service (CAS) de la American Chemical Society.

La Revista SAD y todas sus ediciones están registradas en Crossref y poseen DOIs asignados.

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Director: Facundo Lugones.

Editora: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curpaligüe 202, 9° piso, ofic. B (1406),

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481.

E-mail: comercial@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar



Año 58 • Volumen 58 • N° 3 • Septiembre-diciembre de 2024

ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.: Curpaligüe 202 9° B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 58 • Volumen 58 • N° 3 • Septiembre-diciembre 2024 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- **XXIV Congreso Argentino de Diabetes, mucho para festejar**
Carla Musso 89

IN MEMORIAN

- **Guillermo Burlando**
Isaac Sinay 91

TRABAJOS ORIGINALES

- **Desarrollo y validación de una encuesta a profesionales de la salud sobre actitudes y práctica clínica en relación a la deficiencia de vitamina B12 y el uso de metformina en pacientes con diabetes mellitus en Argentina**
Claudia Folino, Vanina Pagotto, Pilar Cean, Susana Salzberg, Cristian Suárez Cordo, Analía Dagum, Aejandro Dain, Claudio González 92

- **Influencia de la diabetes y otras comorbilidades en la respuesta inmunitaria a la vacunación contra el SARS-CoV-2**
María Laura Pomares, Silvia Gorbán de Lapertosa, Claudio López, Damián Pomares, Mariana Ojeda, Gabriela Cuzziol, Sandra Kremer Sendros, Rina Tejada, Gonzalo Adrián Ojeda, Antonela Figuerero, Víctor Wolffenbuttel Carloto, Carolina Gómez Martin, Abril Del Campo, Francisco Rivera, Martina Toscana, Francisca Pita Romero, Claudio Daniel González 104

- **Diabetes mellitus tipo 2: ¿es posible lograr la meta de presión arterial? Estudio de la vida real (2006, 2011 y 2018)**
Solange Houssay, Silvana Milrad, Ángela Luongo, Sandra Maserati, Julieta Méndez, Marina Margossian, Carolina Gómez Martin, Julio Bragagnolo 113

- **Rendimiento diagnóstico del factor de anemia microcítica en la evaluación de la deficiencia de hierro funcional en la enfermedad renal diabética**
Pedro Aro, Christian Lezama, Dayana Solano, José Castillo, Billy Sánchez Jacinto, Rodrigo Paredes, Max Acosta, Helard Manrique 125

RECOMENDACIONES

- **Recomendaciones sobre la determinación de la insulinemia**
María del Carmen Maselli, Isabel Cristina Llanos, Laura Nair Pelayo, Silvina Noemí Valdez 132

EDITORIAL

- **XXIV Argentine Diabetes Congress, much to celebrate**
Carla Musso 89

IN MEMORIAN

- **Guillermo Burlando**
Isaac Sinay 91

TRABAJOS ORIGINALES

- **Development and validation of a survey on attitudes and clinical practice of health professionals in relation to vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with diabetes mellitus in Argentina**
Claudia Folino, Vanina Pagotto, Pilar Cean, Susana Salzberg, Cristian Suárez Cordo, Analía Dagum, Aejandro Dain, Claudio González 92

- **Influence of diabetes and comorbidities on the immune response to SARS-CoV-2 vaccination**
María Laura Pomares, Silvia Gorbán de Lapertosa, Claudio López, Damián Pomares, Mariana Ojeda, Gabriela Cuzziol, Sandra Kremer Sendros, Rina Tejada, Gonzalo Adrián Ojeda, Antonela Figuerero, Víctor Wolffenbuttel Carloto, Carolina Gómez Martin, Abril Del Campo, Francisco Rivera, Martina Toscana, Francisca Pita Romero, Claudio Daniel González 104

- **Type 2 diabetes mellitus: is it possible to achieve the blood pressure goal? Real-life study (2006, 2011 and 2018)**
Solange Houssay, Silvana Milrad, Ángela Luongo, Sandra Maserati, Julieta Méndez, Marina Margossian, Carolina Gómez Martin, Julio Bragagnolo 113

- **Diagnostic performance of microcytic anemia factor in the evaluation of functional iron deficiency in diabetic kidney disease**
Pedro Aro, Christian Lezama, Dayana Solano, José Castillo, Billy Sánchez Jacinto, Rodrigo Paredes, Max Acosta, Helard Manrique 125

RECOMENDACIONES

- **Recommendations on insulin determination**
María del Carmen Maselli, Isabel Cristina Llanos, Laura Nair Pelayo, Silvina Noemí Valdez 132

Introducción

La Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) es una publicación científica arbitrada, mediante sistema de doble ciego, que edita con frecuencia cuatrimestral la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD, Ciudad de Buenos Aires, Argentina). Sus ediciones científicas se publican en los siguientes períodos de cada año: enero-abril, mayo-agosto y septiembre-diciembre a los que se agregan dos suplementos por ciclo anual. Habitualmente uno de ellos se dedica a congresos y jornadas de la SAD, y el otro a temas de interés particular.

Su objetivo es comunicar investigaciones y actualizaciones científicas de la Argentina y de América Latina sobre diabetes mellitus y ramas afines para propiciar el debate sobre las problemáticas vinculadas a la especialidad y brindar a la población médica información científicamente comprobable.

La Revista publica artículos originales e inéditos de investigación clínica o experimental, revisiones, actualizaciones, guías, consensos y recomendaciones, entre otros aspectos relacionados con la salud de las personas con diabetes. Está dirigida a médicos especialistas en la patología de referencia en particular, a médicos de todas las disciplinas en general que tengan interés en el área, investigadores y docentes, la publicación se edita en idioma español con resumen en español e inglés.

La Revista de la SAD fue creada en 1967 y, desde entonces, se publica en formato impreso. A partir de 2014 se edita, además, en soporte electrónico.

La Revista se reserva el derecho de aceptar o no las contribuciones recibidas, de conformidad con su alcance temático y con el cumplimiento de sus normas editoriales.

Las opiniones emitidas por los autores de los artículos son de su exclusiva responsabilidad.

Todos los trabajos presentados para preevaluación ante el Comité Editorial deben tener títulos en dos idiomas (español e inglés) y estar firmados por los autores con nombre/s y apellido/s completos, o tener declaración de autor institucional o indicar su origen. En cada documento debe constar el nombre completo de la institución de trabajo del autor o autores, o en su caso, declaración de trabajador independiente. En la mención de la afiliación de los autores es obligatorio el uso del nombre completo de la institución. Cada afiliación debe incluir provincia y país de la institución.

1. Objetivo y contenido

El presente reglamento se basa en los principios y objetivos orientadores del Estatuto de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), como así también en las guías de buenas prácticas ético-legales vigentes de las revistas médicas, en el Derecho Internacional aplicable de los Derechos Humanos y en el Derecho Positivo Vigente Argentino.

En los aspectos formales y metodológicos el presente reglamento es consistente con las disposiciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE por sus siglas en inglés) en particular con los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica". La versión integral de dichos requerimientos se ubica en: <http://www.icmje.org/>. El documento completo traducido al español por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), puede obtenerse en: http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf.

Del mismo modo, también se han consultado, y aplicado en sus partes pertinentes, las recomendaciones y guías para publicaciones de investigaciones médicas en <http://www.equator-network.org>, y su versión en castellano en <http://www.espanol.equator-network.org>.

En cuanto al estilo de redacción deberán adoptarse las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva ortografía de la lengua española. Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2017).

Las publicaciones y Revista de la SAD consisten en distintos trabajos y comunicaciones, tanto en soporte digital como papel, destinadas a la difusión de los objetivos de la Sociedad vinculados tanto a la investigación clínica, básica, conductual, epidemiológica y/o social; como a la prevención, control y asistencia de la diabetes.

Las publicaciones y contenidos que se realicen desde la SAD, en cualquier formato y cualquiera sea su contenido, se consideran de propiedad intelectual de la Sociedad, renunciando de pleno derecho los autores que voluntariamente presenten sus trabajos para la publicación a la SAD; la responsabilidad por presentar las autorizaciones correspondientes a difundir materiales previamente publicados corre por exclusivamente de los autores que utilizaran la misma en sus trabajos.

El Comité Editorial estará integrado por tres directores y un secretario editorial. La actividad del secretario editorial es la única remunerada.

La SAD designará, a través de su Comisión Directiva, los miembros que integren el Comité Editorial de las Publicaciones y Revista de la SAD a

propuesta de una terna de candidatos enviados por el Comité Editorial y/o sugeridos por la Comisión Directiva. La renovación de los miembros deberá ser secuencial cumpliendo un período de 6 años, renovables por un período consecutivo de dos años.

Para revestir la calidad de miembro del Comité debe tratarse de socios activos de la SAD, con una antigüedad no inferior a cinco años, sin antecedentes disciplinarios, con trayectoria acreditada en el campo de la Docencia y/o Investigación, y con ausencia de conflictos de interés potenciales o reales que puedan afectar la libertad de criterio y opinión. Los miembros del Comité Editorial no pueden formar parte de la Comisión Directiva de la SAD.

El Comité Editorial funcionará con plena autonomía debiendo garantizarse su libertad e independencia en la evaluación de los trabajos y en las decisiones que tome dentro del área de su competencia.

El Consejo Editorial estará integrado por representantes de los Comités de Trabajo y un representante del CIDEI. Cada Comité de trabajo deberá designar a un miembro por un período de 3 años, renovable por un período consecutivo. Tendrá como principal responsabilidad coordinar la comunicación entre su propio Comité de trabajo, el CIDEI y el Comité Editorial en relación con los trabajos de actualización periódicos de cada área, como así también sugerir temas y autores a invitar para la redacción de artículos de revisión, guías y recomendaciones. El Comité Editorial deberá reunirse (formato presencial, virtual o híbrido) al menos tres veces por año a fin de coordinar y hacer el seguimiento de las tareas del Consejo Editorial, reuniones cuyo contenido deberá quedar registrado en un libro de actas. La labor de la revista será informada anualmente por los miembros del Comité Editorial a la Comisión Directiva, quedando este informe registrado en el libro de actas.

2. Principios y pautas de alcance general

2.1 Protección de derechos y datos sensibles

Las publicaciones y Revista de la SAD serán respetuosas de las disposiciones legales vigentes aplicables, en particular aquellas vinculadas a la protección de datos personales y sensibles, a los derechos de los pacientes, y a las normas sobre protección de los derechos de los sujetos de investigación biomédica.

En referencia a las publicaciones que se realicen en el marco de investigaciones, debe tenerse presente que se han establecido estándares éticos y científicos tales como el Decálogo de Núremberg, la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, las Guías Éticas Internacionales para Investigación biomédica que involucra seres humanos, del CIOMS y de la OMS, las Guías para la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Al mismo tiempo, debe considerarse la pertinencia de la Declaración Universal de los Derechos del Hombre de las Naciones Unidas, el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales y el Tratado sobre eliminación de distintas formas de tortura, entre otros, ya que se trata de normas tutoras de la dignidad e integridad de las personas involucradas en investigación biomédica.

En la actualidad también resultan un horizonte esencial para la evaluación de las publicaciones que involucren investigación biomédica, la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos, la Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos y la Declaración Internacional de Protección de Datos Genéticos y Proteómicos de la UNESCO, en general, y en particular el nuevo Código Civil y Comercial de la Nación que ha incorporado sendas disposiciones aplicables al ámbito de la investigación biomédica y en ciencias de la salud. Estas normas establecen la importancia de la revisión ética, jurídica y científica de la investigación biomédica, del proceso del consentimiento informado y de la protección apropiada de grupos vulnerables.

Conforme la Pauta II. E. sobre Privacidad y Confidencialidad del ICMJE los pacientes, cuyos datos figuren en las publicaciones y sean identificables deben prestar un consentimiento informado explícito para la autorización de la publicación de sus datos sensibles y personales. Este requerimiento debe ser de cumplimiento reforzado y estricto en el caso de publicación de datos de salud de personas menores de 16 años, donde se requerirá la autorización formal de sus representantes legales.

En el caso de presentación de resultados o datos vinculados a la investigación con seres humanos, los autores deben acreditar que la misma se realizó con autorización de la autoridad estatal pertinente, como así también del comité de docencia e investigación, y con la autorización y monitoreo del comité de ética en investigación.

Cuando se trate de estudios preclínicos con animales, deberá acreditarse el cumplimiento con las normas y recomendaciones vinculadas a la protección de los derechos y bienestar animal y las guías vigentes para el cuidado y uso de animales de experimentación.

2.2 Conflictos de interés

A los efectos del presente reglamento se define el conflicto de interés cuando un interés de naturaleza secundaria (financiero, académico, labo-

ral) perturba, afecta o incide negativamente al interés primario en el contenido de la publicación (integridad, responsabilidad, derechos de pacientes, seguridad y calidad de datos).

En la presentación de los trabajos para ser evaluados por el Comité Editorial, todos los autores, sin excepción, deben manifestar, en calidad de declaración jurada, la presencia o ausencia de conflictos de intereses, sean de naturaleza aparente, potencial o real.

2.3 Aspectos éticos-regulatorios

Tal como se establece en la Declaración de Helsinki (punto 23, <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>), todos los estudios de investigación médica en seres humanos, sin importar su carácter experimental u observacional, incluyendo la investigación del material humano y de información identificable, deberán presentarse para su consideración, comentario, consejo y aprobación al Comité de Ética pertinente antes de iniciar el estudio. En la presentación de casos clínicos se deberá solicitar el consentimiento informado para la publicación de información personal. Si se trata de un estudio relacionado con el uso de fármacos, dispositivos, insumos o cualquier otro elemento con valor económico o el estudio recibió algún tipo de subvención parcial o total de un tercero (Universidad, Fundación, industria farmacéutica u otro) deberá incluirse la carta correspondiente de conflicto de interés.

También se deberá presentar una carta de conflicto de interés en caso de haber recibido becas, honorarios de consultoría, disertación o entrenamiento de disertantes o de haber recibido apoyo no monetario como inscripción a congresos o viajes, libros, fotocopias, equipamiento, apoyo administrativo o cualquier otro elemento de soporte personal o institucional en los últimos tres años y tenga relación directa o indirecta con la potencial publicación. Estos requisitos son indispensables para comenzar el proceso de revisión de un artículo enviado a la Revista de la SAD. Los estudios realizados con animales de experimentación deberán contar con la aprobación del Comité de Bioética institucional correspondiente.

Cabe aclarar que la Revista de la SAD sigue las recomendaciones del *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) por ejemplo en el referente a "Responsabilidades del autor - Conflictos de interés" (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/author-responsibilities-conflicts-of-interest.html>).

3. Procedimientos operativos de aceptación y evaluación

El material enviado para su publicación será evaluado inicialmente por el secretario de redacción (o la persona que designe el Comité Editorial) para acreditar el cumplimiento de los requisitos formales para la admisión. El autor solicitante debe manifestar preliminarmente que se trata de un trabajo inédito, original y sin publicar.

Luego, en caso que sean acreditados los requerimientos de admisibilidad, el trabajo será sometido a la consideración de dos árbitros externos a designar por el Comité Editorial. Las distintas comunicaciones que se realicen entre la Secretaría de la Revista y el Comité Editorial, y entre estos y los autores, se realizará digitalmente a través de las direcciones de correo electrónico indicadas por cada una de las partes. Los datos personales del autor/res y de los evaluadores se mantendrán anonimizados.

Los aspectos más relevantes en la evaluación del manuscrito por parte de los revisores están contenidos en el "Formulario de Revisión"; ese formulario deberá contener las pautas y recomendaciones establecidas por el ICMJE en el apartado II.E.2.

En el proceso de revisión debe asegurarse el anonimato de los revisores y los derechos de autor con el compromiso de la destrucción del material una vez concluida el proceso de evaluación; asimismo, debe preverse una indicación acerca de la existencia de algún conflicto de intereses que obligara al revisor a excluirse de la evaluación. Se debe dejar asentado en el formulario la justificación de la decisión del revisor marcando las fortalezas y debilidades del manuscrito, pudiendo efectuar sugerencias anónimas acerca de su contenido bajo la forma de comentarios para el/los autor/es y para el editor de la Revista.

La decisión final sobre la evaluación definitiva de los trabajos recaerá en el Comité Editorial, considerando las evaluaciones de los revisores; el Comité se reserva el derecho de aceptar o rechazar las contribuciones recibidas y, si fueran aceptadas, el orden de publicación y la sección donde publicarse. Además, el Comité Editorial puede sugerir cuando considere necesario las correcciones de estilo que considere oportunas. La aceptación o rechazo del material enviado a publicación y su fecha de publicación serán informadas oportunamente al autor responsable por correo electrónico.

En aquellos casos en que los evaluadores o el Comité lo estimen pertinente, podrá darse lugar a una solicitud de revisión de trabajos rechazados, cuando el mismo se presente considerando las observaciones realizadas por los revisores o el Comité.

Los trabajos finalmente aceptados y publicados solo podrán ser reproduci-

dos con el permiso expreso del Comité Editorial, o en su defecto a través de una autorización de la máxima autoridad de la SAD.

3.1 Procedimiento de remisión de trabajos

Los autores deberán cargar sus manuscritos en revistasad.com y loguearse (ver instructivo de carga de trabajos) y además remitirlos por correo electrónico a: revistasad@diabetes.org.ar. Los manuscritos deberán estar escritos a doble espacio mediante un procesador de texto, sobre una página configurada (indicar las características de diseño que el Comité y el responsable de la edición dispongan).

Los distintos trabajos que se publiquen en la Revista SAD pueden estar divididos en las siguientes categorías o secciones: artículos originales (trabajos completos y comunicaciones breves), artículos especiales, resúmenes o dossiers de presentaciones de Congresos de la SAD, artículos de revisión, informe de casos, imágenes en diabetes, comentarios editoriales (solo por invitación del Comité Editorial) y comentarios bibliográficos. La evaluación se realizará por revisores designados por el Comité Editorial con anonimización tanto de autores como de revisores.

Deberían consignarse las distintas tipologías, cantidad de caracteres, tipo de tablas, referencias, ilustraciones, figuras, extensiones, etc. (esto debería establecerse con el Comité y el responsable de la edición de las publicaciones y revistas).

3.2 Contenido y estructura de los trabajos

3.2.1. Artículos originales

1) Introducción: explicación causal sobre la motivación del trabajo y sus objetivos de forma clara y sintética. 2) Objetivos: se debe detallar en forma clara y precisa el objetivo general y debe resumir la meta final a la que apunta una investigación. Se centra en el propósito global y el objeto principal de estudio y le da orientación a todo el proyecto. Los objetivos específicos se derivan del objetivo general. Son metas más concretas que permitirán alcanzar el objetivo general. Se sugiere que no sean más de cuatro. Es importante que cada uno indique un propósito específico, deben ser concretos, acotados y realizables. 3) Materiales y métodos: indicación de la información disponible al momento de escribirse el trabajo, pormenorizado de tal manera que permita su reproducción (puede citarse la referencia donde debe constar los detalles requeridos); además de la información técnica, deben enumerarse las herramientas estadísticas utilizadas. 4) Resultados: deberá presentar los resultados en una secuencia lógica en el cuerpo del texto, los cuadros y las ilustraciones, evitando repetir en el texto los datos incluidos en las tablas o figuras; también se podrá hacer hincapié sucintamente de cualquier observación importante que los autores consideren. 5) Discusión: descripción de los aspectos novedosos o importantes del estudio y sus conclusiones, incluyendo las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, como así también las consecuencias para futuras investigaciones, evitando conclusiones no sustentadas por los resultados; y relacionando los resultados obtenidos con otros estudios relevantes. Se debe considerar la descripción de la contribución de cada autor al trabajo. 6) Reconocimientos: se deberá especificar con uno o más enunciados a: a) aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) la existencia de apoyo material y financiero, especificando la naturaleza de este. 7) Conflicto de intereses: incluir las declaraciones de cada uno de los autores mediante sus siglas; si ninguno de ellos las posee, puede incluir la siguiente frase o similar: "Ninguno de los autores declara presentar conflicto de intereses en relación con esta publicación".

3.2.2. Comunicaciones breves

Se refieren a la descripción de observaciones, presentación de situaciones clínicas, resultados preliminares, tecnología médica, procedimientos u otros aspectos de interés. La redacción y presentación del manuscrito es similar a la señalada en "Aspectos generales en la preparación del manuscrito".

La estructura tendrá las siguientes características: 1) Resumen en castellano y en inglés: la extensión máxima será de 150 palabras. No es necesario que sean estructurados. Deben incluir palabras clave (hasta cinco). 2) Relato: tendrá una extensión máxima de 1400 palabras de texto (excluye resúmenes, bibliografía y tablas o figuras), con no más de cuatro (4) ilustraciones (tablas, gráficos o fotografías). Escribir una breve introducción que destaque la importancia del tema, señalando las experiencias similares publicadas. Luego se describirá la observación o el cuadro clínico del paciente y finalmente se realizará una discusión o comentario. 3) Bibliografía: no se debe incluir más de 15 citas, respetando las instrucciones señaladas.

3.2.3. Presentación o informe de casos

La presentación o informe de casos tiene por propósito la enseñanza o novedad de casos clínicos que por su envergadura o excepcionalidad tengan significancia en el diagnóstico o tratamiento de la diabetes, debería

contar con los siguientes tramos: a) Introducción, b) Caso/s propiamente dicho, c) Discusión. En todos los casos deben tenerse presente las pautas de protección de datos personales y sensibles de los pacientes participantes.

Se refiere a la presentación de pacientes o serie de pacientes con una enfermedad inusual o con un cuadro clínico poco frecuente, cuya descripción tenga importancia en la práctica diabetológica y cumpla con al menos uno de los siguientes criterios: a) Efectos secundarios o interacciones adversas aún no comunicados o inusuales, relacionados con medicamentos; b) Presentación inusual de una enfermedad; c) Nuevas asociaciones o variaciones en el proceso de una enfermedad; d) Presentación, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad nueva o emergente; e) Una asociación inesperada entre enfermedades o síntomas; f) Un evento inesperado observado en el curso clínico de una enfermedad o en su tratamiento; g) Resultados o hallazgos que arrojan nueva luz sobre la posible patogénesis de una enfermedad o de un efecto adverso. La estructura será similar a la de las Comunicaciones breves.

Para ser considerado autor de una presentación de caso clínico es necesario haber contribuido con la idea, la elaboración intelectual, redacción y revisión del informe. La atención del paciente que se presenta no constituye un criterio de autoría. Puede dejarse constancia de ello en Agradecimientos.

Nota: tanto en Comunicaciones breves como en Presentación de casos, los editores podrán decidir la inclusión en la versión impresa solo del resumen y del abstract del manuscrito.

3.2.4. Artículos especiales

Se trata de informes científicos que pueden contener aportes y contribuciones al conocimiento de la diabetes, desde otras disciplinas no biomédicas, que contengan aspectos filosóficos, antropológicos, jurídicos, éticos o sociales, deberían por lo menos incluir un resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

3.2.5. Artículos de revisión

Estos trabajos serán elaborados por un experto en determinada área del conocimiento asociado al estudio de la diabetes y la convocatoria se realizará por invitación del Comité Editorial.

Los Consensos, Guías y Recomendaciones:

- Deberán ser propuestos desde los estamentos orgánicos de la Sociedad, en este caso el DEI, con el aval de Comisión Directiva, para definir las prioridades y constituir los grupos de trabajo.

- En caso de originarse en los Comité de Trabajo, estos deberán contar con la autorización y supervisión del DEI y de la Comisión Directiva.

- Para su publicación y difusión, además de la revisión habitual por pares, deberán contar con la aprobación de los organismos correspondientes de la Sociedad.

4. Citas y referencias

Las citas y referencias se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. Para favorecer la homogeneidad y claridad debe utilizarse el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Una completa muestra de referencias, en idioma español, puede encontrarse en el sitio: <http://www.wame.org/urmreferenciasinter.pdf>

Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en el Index Medicus. Puede consultarse la "List of Journals Indexed in Index Medicus" que se puede obtener a través de la página de la Biblioteca en Internet: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lisweb.pdf>

• Ejemplo 1 (revista): Relacione los seis primeros autores seguidos por et. al.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25; 347(4): 284-7.

Como opción, si una revista tiene paginación continua por volumen (como la mayoría de las revistas) se puede omitir el mes y el número de edición.

- Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002; 347: 284-7.

• Ejemplo 2 (libro):

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

• Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, p. 465-78.

• Ejemplo 4 (abstract):

- Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el sitio: <http://www.wame.org/urmreferenciasinter.pdf>

5. Tablas o cuadros e ilustraciones

Las tablas se presentarán en hojas separadas y escritas a doble espacio, numeradas en forma consecutiva en el orden que determina la primera referencia dentro del texto; cada una deberá ir acompañada de un pequeño título. Cada columna tendrá un encabezamiento corto. El material explicativo irá en notas al pie. En las notas al pie, además, habrá que explicar las abreviaturas no convencionales que aparezcan en cada tabla. Para ello se recurrirá a: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html#h>.

Las ilustraciones deben presentarse como archivo adjunto y además insertadas o colocadas en el cuerpo de texto. El archivo deberá tener formato JPG en la mejor resolución posible. Evite la utilización de fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información indicada. Los titulares y las explicaciones detalladas en las ilustraciones forman parte de las leyendas o epígrafes de las figuras y no de las ilustraciones mismas.

Las figuras serán dibujos profesionales o fotografías. Las fotografías deberán ser nítidas y preferentemente en diapositiva original (a 300 dpi, pegadas en el Word y enviadas por separado en formato JPG). Las letras, los números y los símbolos deberán ser claros y de tamaño suficiente como para que al reducirlos para su publicación resulten legibles. Los títulos y las explicaciones detalladas irán en las leyendas de las ilustraciones y no sobre las ilustraciones mismas. Cada figura deberá llevar pegada en su reverso una etiqueta donde se indique su número, el nombre del autor y una flecha que señale la parte superior.

Las fotomicrografías deberán tener marcadores de escala incluidos. Los símbolos, flechas o letras usados en las fotomicrografías tendrán que contrastar con el fondo. Las ilustraciones irán numeradas en orden consecutivo de acuerdo con el orden en que se las cita por primera vez en el texto.

Si se trata de una fotografía que ya ha sido publicada, se agradecerá a la fuente original y se adjuntará un permiso escrito del poseedor del copyright autorizando la reproducción del material. Las leyendas para las ilustraciones deberán estar escritas a doble espacio, en página separada, con los números arábigos correspondientes a las ilustraciones. Cuando se usen símbolos, flechas, números o letras para señalar partes de las ilustraciones, habrá que identificarlos y explicarlos con claridad en la leyenda, así como aclarar la escala y el método de tinte en las fotomicrografías.

6. Abreviaturas y símbolos

Deben utilizarse solamente abreviaturas de uso común y estandarizado. No deben incluirse abreviaturas en los títulos, subtítulos, resúmenes y conclusiones. El término completo representado por la abreviatura debe preceder dicha abreviatura la primera vez que aparece en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

7. Página principal e inicial

Debe tener el siguiente contenido: a) el título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo; b) título corto o "running title" con no más de 40 caracteres; c) el tipo o naturaleza del trabajo; d) el nombre y apellido de cada autor, con su más alto grado o grados académico(s) y filiación institucional; e) el nombre del o los departamento(s) e institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo; f) nombre, dirección postal, y dirección de correo electrónico del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito; g) fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos; h) el número de figuras y tablas que acompañan al manuscrito.

Es necesario que quienes figuren como autores deben haber participado activa y significativamente en la investigación o elaboración del manuscrito y hacerse responsables de todo su contenido. Esta nota inicial debe estar firmada por todos los autores, aceptándose una copia escaneada con las mismas.

8. Resumen y palabras clave

La segunda página debe incluir el resumen, aclarando los objetivos generales y particulares del trabajo, los aspectos metodológicos, hallazgos y conclusiones principales, con especial énfasis en las cuestiones novedosas o aportes significativos del trabajo, tiene que estar redactado en español e inglés. Al pie deben identificarse las palabras o frases claves, también en español e inglés.

Deben seleccionarse aquellas palabras o frases claves que puedan orientar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo y que pudieran ser publicadas con el resumen. Se sugiere emplear los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH por sus siglas en inglés) del Index Medicus. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

XXIV Congreso Argentino de Diabetes, mucho para festejar

XXIV Argentine Diabetes Congress, much to celebrate

El 24° Congreso Argentino de Diabetes, que se llevó a cabo en la Ciudad de Mendoza del 23 al 26 de octubre, fue muy especial porque como Sociedad teníamos mucho para festejar; eso explicó la presencia, al llegar a la sede del Congreso, de los malabaristas en zancos y payasos que recibieron a cada asistente con una sonrisa.

El primer motivo relevante por destacar fueron los 70 años desde la creación de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), en 1954, con la idea impulsora del Dr. Rafael Camerini Davalos de formar un grupo para pensar y discutir temas relacionados con la diabetes y hoy ya contamos con más de 3000 socios. Este evento reunió a 3126 participantes, entre socios y no socios; además, 250 disertantes nacionales e internacionales expusieron diferentes aspectos, con una mesa de discusión sobre temas de Latinoamérica, y 33 presentaciones orales y 93 pósteres; también sumamos la nueva experiencia de crear más de 40 talleres de diversos temas.

Asimismo, se desarrolló el precongreso, organizado por el Capítulo Cuyo liderado por el Dr. Joaquín González, con más de 100 asistentes dedicado al equipo de salud y a la comunidad; y se entregaron los premios SAD al mejor trabajo en Investigación Clínica, Básica y Epidemiológica, y los subsidios para continuar investigando en las tres áreas mencionadas. Era evidente que teníamos mucho para festejar.

Otro motivo fueron los 50 años de la creación de la Escuela de Graduados, centro de formación de médicos especializados en diabetes, donde se especializaron destacados profesionales, líderes en distintos Servicios de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, tanto a nivel nacional como internacional, que han estimulado a sus equipos de trabajo

para profundizar en el conocimiento de esta enfermedad tan prevalente. En 2019 la Escuela de Graduados se transformó en diplomatura hasta la fecha y este año con orgullo anunciamos la finalización de la primera cohorte de la Maestría que comenzará en 2023; ambas, diplomatura y maestría por su formato presencial y virtual, permitieron la formación de médicos en lugares distantes del país, lo que implica atención igualitaria, con médicos con conocimiento en diabetes en zonas donde antes no era posible.

También fueron motivo de celebración la entrega de los premios Dr. Bernardo Houssay a la trayectoria en investigación básica al Prof. Dr. Edgardo Poskus por sus aportes a la inmunología en diabetes, quien con su brillante exposición nos atrapó con un tema complejo, pero con una mirada práctica, y el premio Dr. Pedro Escudero a la trayectoria en investigación clínica entregado al Dr. Isaac Sinay, un gran maestro, querido y admirado por todos, por su capacidad de enseñar y de estar siempre dispuesto a dar. En su disertación expuso un tema actual: el síndrome cardio-reno-metabólico, al que rebautizó como metabólico-reno-cardiovascular, justificando la modificación del término, con una claridad y actualización del tema que dejó perplejos a todos los presentes. Asimismo, se entregó el premio a los Maestros de la Diabetología y los merecedores fueron las Dras. Silvia Lapertosa, Susana Salzberg, Alicia Albert y Liliana Trifone, y los Dres. Jorge Waitman y Luis De Loredó.

El lema de este año: "70 años investigando, educando y construyendo el futuro" se reflejó en cada uno de los simposios, talleres y conferencias, en los premios otorgados y en cada una de las interacciones que surgieron a lo largo de los fructíferos días del Congreso.

Fueron recordados con gran cariño y respeto los Dres. Juan José Gagliardino y Jorge Alvariñas quienes tanto han aportado a la clínica y la investigación en diabetes, ambos fallecidos en el corriente año.

Para finalizar, la palabra a repetir una y mil veces es GRACIAS a todos y a cada una de las personas que hicieron posible este gran festejo: desde los fundadores de la SAD y de la Escuela de Graduados; a todas las personas que asistieron y disfrutaron del evento; a los miembros del Comité Científico que generaron un programa de altísimo nivel académico; a los miembros de la Comisión Directiva encabezado por su presidente, el Dr. Martín Rodríguez, que implementaron una logís-

tica perfecta; al personal administrativo , encabezado por Mariana Martínez y equipo que con gran dedicación estuvieron en cada detalle; al Gobierno de la provincia de Mendoza que colaboró con el precongreso y la Corre/Caminata, y a la industria farmacéutica por su gran compromiso con la SAD.

No quedan dudas que teníamos mucho para festejar.

Dra. Carla Musso

Médica Endocrinóloga

Coordinadora de Diabetes, Fundación Favaloro

Staff Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital César Milstein

Coordinadora del Comité Científico (SAD)

IN MEMORIAM

Guillermo Burlando (14/06/1937-26/10/2024)



Redacto estas líneas aclarando que son de carácter recordatorio y solo parcialmente curriculares dado que mi relación con Guillermo Burlando, quien falleció el 26 de octubre de este año, hacen imposible que pueda hacerlo de forma necrológica.

Su jovialidad y alegría me acompañaron durante algo más de 70 años, iniciándose en la época en que fuimos condiscípulos en el Colegio Nacional Mariano Moreno. La misma confraternidad continuó luego de nuestro egreso como médicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA) durante algunos años en el Pabellón Olivera del Hospital Guillermo Rawson. Y a partir de ese momento hemos seguido siempre en contacto como amigos o profesionales hasta su partida.

Fue posiblemente el primero de los diabetólogos que comprendió y nos enseñó la importancia de la actividad colaborativa con cardiólogos, que consolidó con sus actividades con ellos en áreas docentes y de investigación, hecho que desde lo personal me obliga a un profundo agradecimiento.

Su familia es expresión de lo que Guillermo era: llena de cariño, unida y siempre acompañándolo en sus actividades. No puedo dejar de abrazarla en estos momentos, y recordar que su esposa Elsa y sus hijas, Paula y Valeria, colaboraron conmigo en algunas de mis tareas institucionales en la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), otra expresión más de su generosidad que se extendía a quienes conformaban su círculo íntimo.

Tuvo una trayectoria destacada como Profesor Regular Adjunto de Nutrición de la Facultad de Medicina de la UBA, y en su carácter de Director y Docente de la Escuela de Graduados de la SAD. Y en esta actividad de formación de recursos profesionales mencionamos, entre otras muchas, sus actividades docentes en el Curso de especialistas en Nutrición de la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN) y en la

Carrera de Médicos especialistas en Nutrición dependiente de la Universidad Católica Argentina.

Hombre siempre ocupado en la atención de personas con enfermedades crónicas asociadas a trastornos de la nutrición y su impacto poblacional, desarrolló una ininterrumpida actividad hospitalaria, en primer término, como Jefe del Servicio de Nutrición del Hospital Tornú y luego como Jefe del Departamento de Medicina del mismo.

Nunca se alejó de la investigación y de su promoción; publicó y comunicó más de 120 trabajos, obtuvo cinco premios por algunos de ellos, incluso participó como jurado en 14 premiaciones. Fue Miembro del Comité Editorial de varias revistas científicas y colaboró con capítulos en 18 libros vinculados con sus temáticas de interés.

En lo institucional, su actividad fue intensa en las Sociedades Argentinas de Diabetes y de Nutrición, y en ambas se desempeñó como Presidente. Fue miembro fundador de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis, de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, y de las Sociedades Argentinas de Obesidad y Trastornos Alimentarios, y la de Aterosclerosis. Quiero recordar que en 2018 fue designado por la SAD como Maestro de la Diabetología Argentina.

Guillermo Burlando cumplió intensamente con su vocación y sus desvelos, por ello este artículo no es necrológico, sino recordatorio. Porque estoy convencido que quienes lo conocieron también lo recordarán por su profesionalidad, alegría y su capacidad de enseñar y ayudar; Guillermo no se fue, sigue estando con nosotros.

Isaac Sinay

Médico Endocrinólogo

Consultor del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

TRABAJO ORIGINAL

Desarrollo y validación de una encuesta a profesionales de la salud sobre actitudes y práctica clínica en relación a la deficiencia de vitamina B12 y el uso de metformina en pacientes con diabetes mellitus en Argentina

Development and validation of a survey on attitudes and clinical practice of health professionals in relation to vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with diabetes mellitus in Argentina

Claudia Folino¹, Vanina Pagotto², Pilar Cean³, Susana Salzberg⁴, Cristian Suárez Cordo⁵, Javier Farias⁶, Analía Dagum⁷, Alejandro Dain⁸, Claudio González⁹

RESUMEN

Introducción: la relación entre el uso de metformina y los niveles bajos de vitamina B12 se ha estudiado ampliamente, sin embargo, no se cuenta con información sobre el conocimiento de esta asociación y la práctica clínica de los médicos en Argentina.

Objetivos: desarrollar y validar una encuesta para evaluar la percepción y la práctica clínica de los médicos con relación a la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus (DM) tratados con metformina.

Materiales y métodos: se realizó un estudio transversal con una encuesta distribuida a través de la Sociedad Argentina de Diabetes para evaluar el conocimiento, las actitudes y las prácticas clínicas relacionadas con la evaluación y el manejo de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM que reciben tratamiento con metformina. La encuesta se distribuyó por correo electrónico y WhatsApp a los médicos a quienes se les solicitó responder en función de su práctica habitual. La encuesta incluyó preguntas demográficas, de percepción de los factores de riesgo y relacionadas con los enfoques diagnósticos y terapéuticos.

Resultados: 345 médicos completaron la encuesta. La mayoría de los participantes era del sexo femenino (73%) con especialización en DM (52,6%). En relación a la validación del instrumento, presentó una adecuada viabilidad (con un percentil 90 de tiempo de resolución del cuestionario menor a 5 minutos). Su consistencia interna resultó apropiada con coeficientes alfa de Cronbach estandarizados superiores a 0,70, relativamente poco afectados por la exclusión de preguntas del modelo. La percepción de los factores de riesgo mostró que los médicos consideraban la restricción de alimentos de origen animal (84,3%) y la malabsorción (91,8%) como factores de riesgo importantes para la deficiencia de vitamina B12. Sin embargo, hubo una discrepancia en la percepción con respecto a la restricción de alimentos de origen vegetal (73,6%) y su asociación con la deficiencia de vitamina B12. De manera similar, un grupo de médicos consideró la existencia de riesgo en la adolescencia, con baja percepción de este en el adulto mayor. El análisis de la práctica clínica reveló que la mayoría de los médicos (80,3%) solicitaba marcadores de vitamina B12 para sus pacientes con DM, y una proporción significativa (69,9%) lo hacía específicamente para quienes recibían metformina durante más de 5 años y cuando superaban los 1700 mg/día. El 62% solicitó el dosaje en forma anual y el 84,9% de los participantes diagnosticó y trató la deficiencia de vitamina B12.

ABSTRACT

Introduction: the relationship between the use of metformin and low levels of vitamin B12 has been widely studied, however, there is no information on the knowledge of this association and clinical practice in Argentina.

Objectives: the objective of this study was to develop and validate a survey to assess the perception and clinical practice of physicians regarding vitamin B12 deficiency in patients with diabetes mellitus treated with metformin.

Materials and methods: a cross-sectional study was conducted using a survey distributed through the Argentinean Diabetes Society to evaluate the knowledge, attitudes, and clinical practices related to the assessment and management of vitamin B12 deficiency in diabetic patients receiving metformin treatment. The survey was distributed to physicians via email and WhatsApp, and participants were encouraged to respond based on their usual practice. The survey included demographic questions, perception of risk factors, and questions related to diagnostic and therapeutic approaches.

Results: a total of 345 physicians completed the survey. Most of participants were female (73%) and specialized in diabetes (52.6%). The validation of the instrument, its adequate viability should be noted (with a 90th percentile of the questionnaire resolution time of less than 5 minutes). The internal consistency of the questionnaire was also appropriate with standardized Cronbach's alpha coefficients greater than 0.70, relatively little affected by the exclusion of questions from the model. The perception of risk factors showed that physicians considered restriction of animal-origin foods (84.3%) and malabsorption (91.8%) as important risk factors for vitamin B12 deficiency. However, there was a discrepancy in the perception regarding the restriction of plant-origin foods (73.6%) and the association with vitamin B12 deficiency. Similarly, there appears to be a perception of risk in adolescents with no perception of risk in the elderly in a group of participants. The analysis of clinical practice revealed that most physicians (80.3%) requested vitamin B12 markers for their patients with diabetes, and a significant proportion (69.9%) requested them specifically for patients receiving metformin for more than 5 years and 1700 mg/day of dosing. Participants confirmed that the analysis is requested once a year in 62% and most of them (84.9%) diagnosed and treat vitamin B12 deficiency.

Conclusiones: el cuestionario evaluado resultó viable, con una buena consistencia interna. Asimismo, el presente estudio resalta la elevada conciencia entre los médicos acerca del riesgo de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM que reciben metformina. No obstante, hubo discrepancias en la percepción de algunos factores de riesgo, especialmente con relación a la restricción de alimentos de origen vegetal. Aunque la mayoría de los médicos evaluó los niveles de vitamina B12 en sus pacientes, hubo margen de mejora en la regularidad de la evaluación y en la adherencia a las pautas. Estos hallazgos enfatizan la importancia de la educación médica continua para garantizar un manejo apropiado de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM que reciben metformina.

Palabras clave: deficiencia de vitamina B12; diabetes mellitus; metformina; percepción; práctica clínica.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (92-103)

Conclusions: the evaluated questionnaire resulted viable, with a good internal consistency. Our study also highlights the high awareness among physicians regarding the risk of vitamin B12 deficiency in patients with diabetes receiving metformin. However, there were discrepancies in the perception of some risk factors, particularly regarding plant-origin food restriction and adolescents. Although most physicians assessed the levels of vitamin B12 in their patients, there is room for improvement in the regularity of assessment and adherence to guidelines. These findings emphasize the importance of continuous medical education to ensure appropriate management of vitamin B12 deficiency in patients with diabetes receiving metformin.

Key words: vitamin B12 deficiency; diabetes mellitus; metformin; perception; clinical practice.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (92-103)

¹ Médica especialista en Nutrición y Medicina Interna, Departamento de Diabetes y Metabolismo, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes y en Investigación Clínica, Doctora en Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica especialista en Medicina Interna, Magíster en Diabetes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Directora de la Diplomatura en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes-Universidad Nacional del Nordeste (SAD-UNNE), Directora del Departamento de Investigaciones Clínicas, Instituto Centenario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médico especialista en Medicina Interna y Farmacología, especializado en Diabetes (Sociedad Argentina del Diabetes, SAD), coordinador del Área de Diabetes y Jefe del Departamento Clínico, Hospital Diego Thompson de San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁶ Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁷ Médica especialista en Clínica Médica, especializada en Diabetes (Sociedad Argentina del Diabetes, SAD), Nefróloga, Hospital Padilla, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

⁸ Doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna, Nutrición Clínica y Diabetes, experto en Diabetes, staff del Servicio de Nutrición y Diabetes, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Resistencia, Chaco

⁹ Departamento de Farmacología, Instituto Universitario CEMIC, Investigador Principal, Instituto de Investigaciones, Instituto Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Claudia Folino

E-mail: claufolino@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 6/4/2024

Fecha de trabajo aceptado: 27/7/2024

Conflictos de interés: la Dra. Claudia Folino se desempeña como Directora Médica asociada del laboratorio MSD Medicin General. El Dr. Claudio González es Director de Asuntos Médicos de los laboratorios Global & Medical Scientific Affairs, Merck Research Laboratories, Kenilworth, NJ, EE. UU. La Dra. Pilar Cean trabaja en los laboratorios Medical Affairs Head South America, Boehringer Ingelheim. La Dra. Susana Salzberg es investigadora principal de estudios clínicos del laboratorio Lilly. El Dr. Alejandro Dain se desempeña como disertante en los laboratorios Roche, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novonordisk, Medtronic y Abbott. Los demás autores declaran que no existe conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

La vitamina B12 desempeña un papel crucial como cofactor en diversos procesos metabólicos. Su deficiencia puede manifestarse de diversas formas, lo que representa para el médico en seguimiento un conjunto variado de perspectivas a considerar¹⁻⁷. Se ha estudiado la relación entre el uso de metformina y los niveles bajos de vitamina B12, y ha sido respaldada por publicaciones con diferente nivel de evidencia, no obstante, se desconoce cuál es el conocimiento que hay en la comunidad médica de nuestro país acerca de esta asociación y su manejo en la práctica clínica.

Recientemente, desde la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), se realizó una revisión narrativa de estudios para conocer la evidencia de dicha asociación, y determinar las recomendaciones para su pesquisa, prevención y tratamiento⁸.

Teniendo en cuenta que la prevalencia del déficit de vitamina B12 en los pacientes tratados con metformina es variable, representada entre el 5,8% y el 52% en las diferentes series, cabe destacar la importancia del conocimiento de esta asociación⁹⁻¹⁰. Asimismo, los pacientes de mayor edad, aquellos que reciben metformina a altas dosis y por más tiempo, y los que no consumen

alimentos de origen animal, son quienes presentan mayor riesgo de padecer este déficit. En las recomendaciones citadas, se aconseja la determinación de vitamina B12 cada año en pacientes con diabetes mellitus (DM) tratados con metformina y la eventual reposición en caso de déficit⁸.

Dada la trascendencia de reconocer y prevenir el déficit de vitamina B12 en los pacientes con DM bajo tratamiento con metformina, surge la importancia de entender el reconocimiento y el manejo de los médicos de nuestro país.

OBJETIVOS

Los objetivos primarios fueron desarrollar y validar un cuestionario destinado a evaluar las actitudes y prácticas clínicas de los profesionales de la salud en relación a la deficiencia de vitamina B12 y el uso de metformina en pacientes con DM en Argentina (con foco en la evaluación de la consistencia interna del cuestionario).

El objetivo secundario fue describir, de manera exploratoria, las características demográficas, la percepción del riesgo de déficit de vitamina B12 en pacientes con DM, el consumo de metformina y el manejo clínico en la muestra de profesionales incluidos en el proceso de validación de la encuesta.

Los objetivos exploratorios incluyeron el análisis de la correlación entre las variables consideradas "factores de riesgo" con sustento en la bibliografía y sin este, y conocer la asociación de la actitud diagnóstica y las situaciones clínicas estimadas por los médicos en el déficit de vitamina B12.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio trasversal con una encuesta distribuida a través de la SAD para evaluar el conocimiento, las actitudes y la práctica clínica relacionadas con la evaluación y el manejo de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM que reciben tratamiento con metformina. La encuesta se distribuyó a través de la SAD a todos sus socios vía correo electrónico y *WhatsApp*. La muestra resultó no probabilística y por conveniencia. Aquellos que consintieron su participación, accedieron a una encuesta *online*, desarrollada en *Google Forms*, para completar por única vez por cada usuario, desde el 5 de septiembre al 5 de octubre de 2023. Los participantes fueron alentados a contestar en base a su práctica habitual y no en base a referencias bibliográficas. El cuestionario constaba de 5 preguntas demográficas básicas

(sexo, edad, lugar de residencia, especialidad y porcentaje de pacientes que atiende con DM), 9 relacionadas con la percepción del riesgo y 8 con la actitud o conducta del médico frente al diagnóstico o tratamiento de la deficiencia de vitamina B12. Del total de las 22 preguntas realizadas en el cuestionario, 11 se generaron según la técnica de Likert con cinco opciones de respuesta (Apéndice). Al completar la encuesta, los participantes recibían un enlace que los conducía a las últimas recomendaciones publicadas por la SAD.

Análisis estadístico

Los datos cualitativos se expresaron como frecuencia absoluta y relativa en porcentaje. Los resultados de los puntajes otorgados en las preguntas generadas según la técnica Likert se tomaron como datos cualitativos ordinales y tratados estadísticamente.

- *Evaluación de la consistencia interna del instrumento (cuestionario). Confiabilidad y viabilidad.* Para evaluar la confiabilidad de la encuesta se calculó el índice de Cronbach con un *software* estadístico (MedCalc, MedCalc *software* Ltd, UK 2024). El índice o coeficiente de Cronbach mide la consistencia interna de los ítems en la encuesta, proporcionando una medida de confiabilidad. Se calculó mediante la fórmula estándar, donde los valores más altos indican una mayor consistencia interna entre los ítems. Se tomó un valor aceptable de alfa de Cronbach superior a 0,70. Por su parte, la evaluación de la viabilidad del instrumento se llevó a cabo tomando en cuenta el tiempo hasta la completitud del cuestionario. Se determinó aceptable cuando el percentil 90 del tiempo de resolución del cuestionario fuera inferior a los 5 minutos.

- *Evaluación de la concordancia entre respuestas.* Los métodos utilizados para evaluar la concordancia entre respuestas a preguntas distintas son de particular interés cuando el grado de acuerdo entre estas respuestas pueda ser útil para interpretar los resultados posteriormente. Teniendo en cuenta la naturaleza cualitativa de la distribución de las variables estudiadas, se empleó la técnica Kappa de Cohen, y se obtuvieron los coeficientes Kappa (k) correspondientes, sus errores *standard* (ES) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En la evaluación de la concordancia, el coeficiente Kappa se consideró en base a los siguientes valores: 0,81-1: casi perfecta; 0,61-0,80: substancial; 0,41-0,60: moderada; 0,21-0,40: débil; 0-0,20: muy débil o sin concordancia.

- *Evaluación de las asociaciones (correlaciones) entre las respuestas.* Dada la naturaleza cualitativa de las variables empleadas, la correlación univariada entre las mismas se realizó con la técnica no paramétrica de Spearman. Debido a la naturaleza exploratoria de la evaluación de estas asociaciones, las mismas solo han de entenderse como una propuesta para futuras indagaciones y no han sido sujetas a análisis multivariados posteriores.

Consideraciones éticas

La encuesta fue revisada y aprobada por el Comité de la SAD previo a su distribución. No se obtuvo la aprobación de un Comité de ética institucional o central porque el estudio estaba destinado a examinar las percepciones y el conocimiento de los médicos en vez de recopilar información de los pacientes, como en otras publicaciones similares¹¹. La encuesta se envió por diferentes vías electrónicas a los profesionales de salud que dieron su consentimiento para participar en forma libre, voluntaria y anónima. Durante el proceso no se recolectó información personal de los participantes ni de los pacientes. Se respetaron todas las pautas legales que garantizan los derechos individuales a la privacidad en la Argentina. El estudio no contó con financiación externa ni los participantes recibieron honorarios por completar la encuesta.

RESULTADOS

Características de la muestra

Se encuestaron 345 médicos; 252 (73%) pertenecían al sexo femenino y 215 (62,2%) al rango etario de entre 41 y 61 años. Participaron todas las regiones de la Argentina, con mayor presencia de la Ciudad y Provincia de Buenos Aires (51,6%). Con respecto a la especialidad de los encuestados, el 52,6% tenía especialización en Diabetes, el 17,1% en Endocrinología, el 11,9% en Clínica Médica, el 11,6% en Nutrición y un 7% en otras especialidades. La mayoría de los encuestados asistía a más del 70% de los pacientes con DM en forma habitual.

Validación. Consistencia interna del cuestionario. Viabilidad

En la evaluación de la confiabilidad de la encuesta, se obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach "crudo" de 0,74, con un límite inferior de IC 95% igual a 0,70 y estandarizado 0,80, con un límite inferior de IC 95% igual a 0,77 (Tabla 1). La confiabilidad del instrumento se consideró buena tomando

en cuenta ambos coeficientes, y en particular el estandarizado. La exclusión de ciertas preguntas mejoró los coeficientes alfa, tanto crudos como estandarizados (Tabla 3). Por otra parte, ninguna exclusión determinó una caída del coeficiente alfa estandarizado por debajo de 0,70, lo que reforzó la aceptable consistencia interna del instrumento (Tablas 2 y 4). La viabilidad resultó aceptable, ya que el percentil 90 de tiempo de resolución del cuestionario por parte de los profesionales no superó los 5 minutos.

Percepción de la asociación del riesgo

El primer paso en la evaluación de la percepción del riesgo fue determinar la importancia que los médicos otorgan a la evaluación del riesgo de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM. La respuesta se consideró en la escala del 1 al 5 como "fundamental" o "muy importante" en 251 (72,8%) de los participantes.

En la encuesta se analizó la percepción de dos grupos de factores de riesgo: aquellos validados por la bibliografía como asociados a déficit de vitamina B12 en pacientes tratados con metformina y otros factores no validados en la bibliografía para dicha asociación. Dentro del primer grupo, se incluyeron: adulto mayor, malabsorción intestinal, restricción del consumo de alimentos de origen animal e interacciones farmacológicas, mientras que el segundo comprendió la restricción de alimentos de origen vegetal y la adolescencia.

En el análisis del total de 343 encuestados, 289 (84,3%) respondieron que consideran la restricción del consumo de alimentos de origen animal como importante o fuertemente asociada al riesgo de deficiencia. En oposición a lo esperado, una gran proporción (73,6%) refirió algún grado de asociación de deficiencia de vitamina B12 a la restricción del consumo de alimentos de origen vegetal y solo una minoría (26,4%) dio una respuesta negativa a la asociación.

Se realizó el análisis de concordancia entre la restricción de alimentos de origen vegetal y animal. En la Tabla 5 se presentan en forma cuantitativa las respuestas en la escala del 1 al 5, siendo la respuesta 1 "No considero que aumente el riesgo" a la 5 "Considero que aumenta fuertemente el riesgo".

Finalmente 52 participantes no consideraron un riesgo importante o fundamental la restricción de alimentos de origen animal, y sí el riesgo en la restricción vegetal, en ambos sentidos opuesto a lo descrito en la bibliografía (Tabla 5, referen-

cia color gris). El porcentaje de acuerdo entre las preguntas fue bajo. No se observó concordancia entre la percepción del riesgo de la restricción de alimentos de origen vegetal o animal ($k -0,18$; ES $0,03$; IC 95% $0,24-0,12$).

Con respecto a la percepción del adulto mayor, 283 (82%) señalaron que aumenta el riesgo en forma moderada o fuerte en este grupo etario y solo 33 (9,6%) opinaron que la adolescencia no aumenta el riesgo alineado con los conocimientos disponibles en la bibliografía actual. El porcentaje de acuerdo entre las preguntas fue bajo y la concordancia entre adultos mayores y adolescentes fue débil ($k 0,22$; ES $0,03$; IC 95% $0,15$ a $0,30$). En la Tabla 6 se describe en forma cuantitativa el número de respuestas en escala del 1 al 5 en forma similar a lo descrito previamente. Cabe señalar que 48 participantes mencionaron la existencia de riesgo en el adolescente, con baja percepción del riesgo en el adulto mayor, también en forma inversa a lo descrito en la bibliografía (referencia color gris).

Otro factor valorado fue la malabsorción intestinal, mencionado por el 91,8% de los participantes como importante o fuertemente asociada al déficit de vitamina B12 en los pacientes con DM.

El 68,7% de los participantes consideró a las interacciones farmacológicas como factores que aumentan el riesgo de deficiencia de vitamina B12 en la población de pacientes con DM. Como potenciales fármacos el 81,6% mencionó a la metformina, el 52% a los bloqueantes de la bomba de protón y el 28,7% a los bloqueantes H2 como parte de las drogas capaces de presentar interacciones. Solo 4 participantes mencionaron ninguna/no conozco, y 12 aportaron otros fármacos como la colchicina, suplementos de ácido ascórbico, colestiramina, paracetamol, anticonceptivos, metotrexato, procinéticos y óxido nítrico.

Conducta en la práctica clínica

En esta sección se analizaron 8 preguntas, de las cuales 7 correspondieron a la actitud frente al diagnóstico y una a la terapéutica. De los profesionales encuestados, 277 (80,3%) solicitaron dosaje de marcadores de niveles de vitamina B12 a sus pacientes con DM, en tanto que 193 (62,2%) lo hicieron en todos los casos o en la mayoría de los casos a los pacientes que recibían metformina como tra-

tamiento. Cuando se les consultó específicamente sobre la solicitud en pacientes en tratamiento con metformina hacia más de 5 años, el 69,9% de los participantes lo solicitó en todos o en casi todos. Con relación a la dosis, y en forma similar, el 67,9% requirió dicha determinación si se recibían más de 1700 mg de metformina diarios.

Se realizó un análisis de correlación de Spearman para evaluar la relación monotónica entre dos variables, sin importar la forma específica de la relación. En la Tabla 7 se presenta la información correspondiente a la actitud terapéutica.

Es clara la correlación existente entre la solicitud de dosaje, el tiempo (consumo por más de 5 años) y la dosis (más de 1700 mg/día). Además, el valor $p < 0,0001$ indica que la probabilidad de que esta correlación sea aleatoria o al azar es extremadamente baja, lo que respalda aún más la significancia de la relación observada. Similar situación se encontró en la asociación con las siguientes variables analizadas (Tabla 7), sin embargo, esta correlación perdió fuerza con tendencia a la neutralidad cuando se evaluaron los factores de riesgo asociados al adulto mayor, las interacciones farmacológicas, la malabsorción y las restricciones alimentarias.

Dentro de la actitud diagnóstica, en la evaluación de laboratorio se consideró el hemograma, el dosaje de vitamina B12 sérica, homocisteína, ácido fólico, holo TC II sérica y metilmalonil CoA como parte de la evaluación de los pacientes con deficiencia en nuestro país. En la Figura 1 se detallan los resultados cuantitativos y su proporción, siendo los parámetros más solicitados el hemograma y el dosaje de vitamina B12. En la Figura 2 se describe la frecuencia de solicitud, alcanzando el 62% de los participantes la solicitud anual de vitamina B12.

Con relación a la actitud del médico frente al manejo clínico de los pacientes, 293 (84,9%) diagnosticaron y trataron a los pacientes con deficiencia, mientras que 6 (1,7%) realizaron diagnóstico, pero no tratamiento; por su parte, 15 (4,4%) derivaron ante la presencia de factores de riesgo o sospecha clínica y 31 (9%) no incluyeron esta evaluación en su práctica cotidiana (Figura 3).

Coefficiente alfa de Cronbach	0,74
Límite inferior de IC 95%	0,70

Tabla 1: Coeficiente alfa de Cronbach considerando variables crudas.

Variables excluidas	Coefficiente alfa	Cambio tras exclusión
Sexo	0,74	-0,0026
Edad	0,74	0,0007
Lugar de residencia	0,79	0,0504
Especialidad	0,76	0,0163
Proporción de pacientes con DM que atiende	0,74	0,0056
Importancia de la determinación del riesgo de déficit de Vit. B12	0,71	-0,0273
Adolescentes. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,72	-0,0153
Adultos mayores. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,71	-0,0248
Malabsorción. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,73	-0,0066
Restricción de alimentos origen animal. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,74	-0,0002
Interacciones farmacológicas. Riesgo de déficit Vit. B12	0,72	-0,0196
Solicita dosaje de Vit. B12	0,73	-0,0112
Solicita dosaje en pacientes que reciben metformina por más de 5 años	0,68	-0,0542
Solicita dosaje en pacientes que reciben más de 1700 mg/d de metformina	0,69	-0,0512
¿Cuál es la frecuencia de dosaje de Vit. B12?	0,69	-0,0508
¿Cada cuánto tiempo solicita el dosaje de Vit. B12?	0,73	-0,0091
Actitud diagnóstico terapéutica	0,72	-0,0160

DM: diabetes mellitus; Vit. B12: vitamina B12.

Tabla 2: Efecto de la exclusión de variables.

Coefficiente alfa de Cronbach	0,80
Límite inferior de IC 95%	0,77

Tabla 3: Coeficiente alfa de Cronbach considerando variables estandarizadas.

Variables excluidas	Coefficiente alfa
Sexo	0,80
Edad	0,81
Lugar de residencia	0,81
Especialidad	0,81
Proporción de pacientes con DM que atiende	0,81
Importancia de la determinación del riesgo de déficit de Vit. B12	0,78
Adolescentes. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,79
Adultos mayores. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,78
Malabsorción. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,80
Restricción de alimentos origen animal. Riesgo de déficit de Vit. B12	0,81
Interacciones farmacológicas. Riesgo de déficit Vit. B12	0,79
Solicita dosaje de Vit. B12	0,77
Solicita dosaje en pacientes que reciben metformina por más de 5 años	0,77
Solicita dosaje en pacientes que reciben más de 1700 mg/d de metformina	0,77
¿Cuál es la frecuencia de dosaje de Vit. B12?	0,77
¿Cada cuánto tiempo solicita el dosaje de Vit. B12?	0,80
Actitud diagnóstico terapéutica	0,79

DM: diabetes mellitus; Vit. B12: vitamina B12.

Tabla 4: Efecto de la exclusión de variables.

Restricción de alimentos de origen vegetal	Restricción de alimentos de origen animal					
	1	2	3	4	5	
1	1	1	0	4	85	91 (26,5%)
2	1	0	0	5	40	46 (13,4%)
3	0	1	15	10	34	60 (17,5%)
4	1	2	8	28	22	61 (17,8%)
5	6	4	14	11	50	85 (24,8%)
	9 (2,6%)	8 (2,3%)	37 (10,8%)	58 (16,9%)	231 (67,3%)	343
Coefficiente k	-0,18					
ES	0,03					
IC 95%	-0,24 a -0,12					

Nota: escala de respuestas: 1 "No considero que aumente el riesgo" a 5 "Considero que aumenta fuertemente el riesgo."

Tabla 5: Análisis de concordancia entre la percepción de riesgo de la restricción de alimentos de origen vegetal o animal.

En la adolescencia, ¿considera que aumenta el riesgo?	En adultos mayores, ¿considera que aumenta el riesgo?					
	1	2	3	4	5	
1	6	2	5	8	12	33 (9,6%)
2	0	4	15	26	15	60 (17,5%)
3	4	3	16	32	69	124 (36,2%)
4	0	0	3	34	47	84 (24,5%)
5	0	0	3	2	37	42 (12,2%)
	10 (2,9%)	9 (2,6%)	42 (12,2%)	102 (29,7%)	180 (52,5%)	343
Coefficiente Kappa	0,22					
Error standard	0,03					
IC 95%	0,15 a 0,30					

Nota: escala de respuestas: 1 "No lo considera un factor de riesgo" y 5 "Considero que aumenta fuertemente el riesgo."

Tabla 6: Análisis de concordancia entre la percepción de riesgo en el adulto mayor y la adolescencia.

Pregunta	Coefficiente de correlación de Spearman	Valor de p
¿Solicita dosaje a pacientes que reciben metformina hace más de 5 años?	0,817	p<0,0001
¿Solicita dosaje a pacientes que reciben más de 1700 mg mg/día de metformina?	0,801	p<0,0001
¿Con qué frecuencia solicita dosaje de Vit. B12 en pacientes con factores de riesgo?	0,707	p<0,0001
¿Qué tan importante considera la determinación del riesgo de déficit de Vit. B12 en el paciente con DM?	0,540	p<0,0001
Adulto mayor, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,393	p<0,0001
Interacciones farmacológicas, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,390	p<0,0001
¿Cuál es su actitud frente al déficit de Vit. B12?	0,305	p<0,0001
Adolescencia, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,319	p<0,0001
Malabsorción, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,168	p=0,0030
Restricción de alimentos de origen animal, ¿considera que aumenta el riesgo?	0,216	p=0,0001
Restricción de alimentos de origen vegetal, ¿considera que aumenta el riesgo?	-0,004	p=0,9403

DM: diabetes mellitus; Vit. B12: vitamina B12.

Tabla 7: Análisis de la respuesta a la pregunta: ¿Solicita a sus pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con metformina dosaje de marcadores del nivel de vitamina B12?

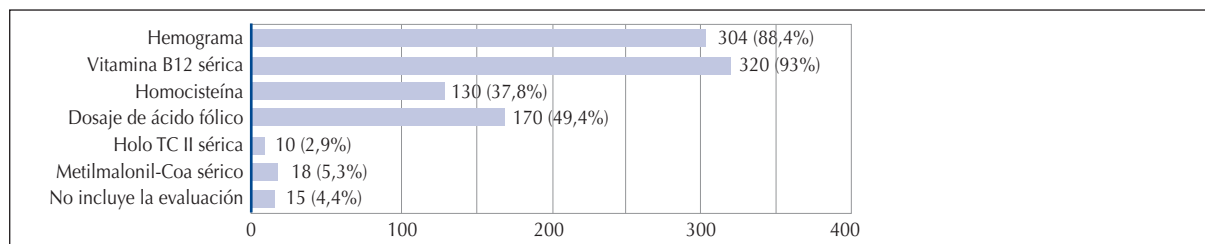


Figura 1: Distribución de las respuestas sobre los métodos utilizados para evaluar el déficit de vitamina B12.

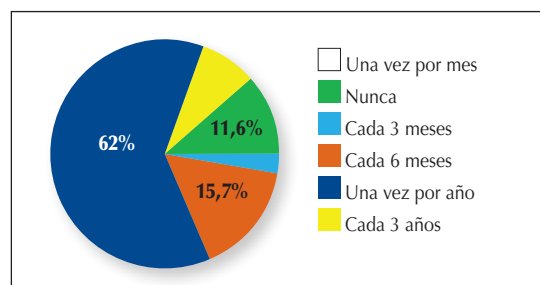


Figura 2: Frecuencia de solicitud de parámetros de laboratorio para evaluar vitamina B12 en pacientes que reciben metformina.

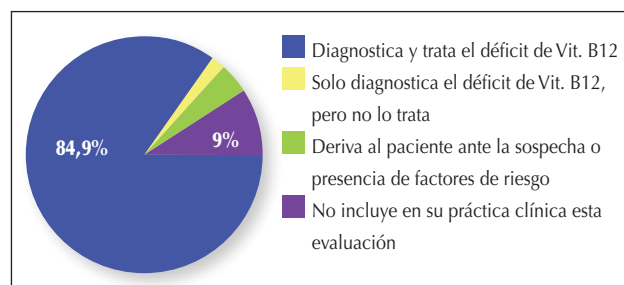


Figura 3: Actitud médica diagnóstico terapéutica de los participantes en la encuesta con relación a la deficiencia de vitamina B12.

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo la validación y el análisis de los resultados de las actitudes y la práctica clínica de los profesionales de la salud con relación a la deficiencia de vitamina B12 y el uso de metformina en pacientes con DM en Argentina. Los resultados revelan información importante sobre el conocimiento y la conducta médica en este tema, siendo escaso el número de investigaciones disponibles sobre el mismo.

En cuanto a las características demográficas de la muestra, predominó la presencia de mujeres médicas con especialización en DM. En relación con la validación del instrumento, debe señalarse su adecuada viabilidad (con un percentil 90 de tiempo de resolución del cuestionario menor a 5 minutos). La consistencia interna del cuestionario resultó apropiada con coeficientes alfa de Cronbach estandarizados superiores a 0,70, relativamente poco afectados por la exclusión de preguntas del modelo. Este instrumento sirvió a los efectos de una exploración de las actitudes y prácticas clínicas.

En general, los resultados revelaron una alta percepción del riesgo de deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM tratados con metformina. La mayoría de los médicos consideró fundamental o muy importante la determinación de este riesgo. Estos hallazgos son alentadores, ya que indican un nivel de conocimiento adecuado

sobre la asociación entre la metformina y los niveles bajos de vitamina B12.

Sin embargo, es importante destacar las discrepancias en la percepción del riesgo en relación con ciertos factores de riesgo. Mientras que la restricción del consumo de alimentos de origen animal fue ampliamente reconocida como un factor importante y asociado al déficit de vitamina B12, hubo falta de concordancia en relación con la restricción de alimentos de origen vegetal. Una de las potenciales causas podría ser una percepción errónea de la presencia de vitamina B12 en alimentos de origen vegetal. Esto indica una falta de alineación entre la percepción del riesgo de los médicos y la evidencia científica disponible¹²⁻¹⁴, lo cual resalta la necesidad de una mayor educación y actualización en este aspecto.

Cuando analizamos la percepción del riesgo en los dos grupos etarios, si bien una alta proporción encontró riesgo elevado en el adulto mayor (potencialmente secundario a un mayor grado de malabsorción intestinal, menor producción de factor intrínseco, disminución de la acidez estomacal, cirugías, polifarmacia¹⁵, etc.), también se evidenció un grupo que considera la adolescencia como factor de riesgo, en algunos casos por sobre el adulto mayor. Esta percepción podría relacionarse con los desórdenes alimentarios que pudieran existir en la adolescencia y la menor ingesta de alimentos de origen animal, consumo de alimentos con prepa-

raciones o formas de cocción que reducen la disponibilidad de vitamina B12 o mayores demandas metabólicas debido a la etapa de crecimiento¹⁴⁻¹⁸.

En cuanto a la práctica clínica, se observó que la mayoría de los médicos solicita el dosaje de marcadores de vitamina B12 a sus pacientes con DM tratados con metformina. Además, existió una alta solicitud de estos marcadores en pacientes con más de 5 años de tratamiento o con dosis altas de metformina. Estos resultados demostraron una buena práctica clínica en términos de monitoreo y evaluación de los niveles de vitamina B12.

Asimismo, se encontró que una proporción considerable de médicos no realiza la evaluación de vitamina B12 en forma rutinaria en todos sus pacientes con DM tratados con metformina. La solicitud puede estar supeditada a la disponibilidad en los diferentes territorios de Argentina y/o indicar la necesidad de una mayor concienciación sobre la importancia de esta evaluación para la detección temprana y el manejo adecuado del déficit de vitamina B12.

Como debilidades, el estudio se realizó entre médicos de la Argentina, lo que limita su aplicabilidad a otros grupos o países. La muestra estuvo conformada mayormente por médicos especializados en DM, lo que podría sesgar los resultados y dificultar su extrapolación a otros profesionales de la salud. Además, las respuestas se basaron únicamente en la percepción de los encuestados, lo que podría afectar su precisión y estar influenciada por un sesgo de conveniencia. Esto no necesariamente afectaría las respuestas sobre los factores considerados asociados al riesgo que carecen de sustento bibliográfico. Las respuestas no representan, desde luego, lo que los médicos clínicos realizan en su práctica, sino lo que dicen llevar a cabo con determinada frecuencia. Desde el diseño metodológico, por tratarse de una validación, el n de la muestra y la forma de inclusión, como también el rechazo de la misma a participar del estudio, no condicionaron su desarrollo. No obstante, no se realizó una prueba piloto previa de la encuesta pudiendo considerarse el presente estudio una forma de prueba piloto y considerar extrapolarse a futuro la encuesta como herramienta validada en nuevos trabajos de investigación. La naturaleza exploratoria del estudio, en general, torna exagerado el análisis multivariado de las correlaciones significativas. Sin embargo, creemos que abre la puerta a nuevas indagaciones en el área.

CONCLUSIONES

El cuestionario evaluado resultó viable, con una buena consistencia interna. Este estudio ofrece una valiosa herramienta validada sobre la perspectiva, la percepción y las prácticas clínicas de los médicos en relación con el déficit de vitamina B12 en pacientes con DM tratados con metformina. Aunque se observó un buen nivel de conocimiento y práctica clínica en general, se identificaron discrepancias en ciertos factores de riesgo y se destacó la necesidad de mejorar la evaluación sistemática de los niveles de vitamina B12 en la atención clínica cotidiana. Se sugiere una mayor capacitación y actualización para los médicos en este ámbito con el objetivo de asegurar un manejo óptimo del déficit de vitamina B12 en pacientes con DM tratados con metformina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2021 Sep;58(6):399-429. doi: 10.1080/10408363.2021.1885339.
2. Tiwari A, Kumar Singh R, Satone PD, et al. Metformin-induced vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus. *Cureus* 2023 Oct 26;15(10):e47771. doi: 10.7759/cureus.47771.
3. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency. 2022 Oct 22. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
4. Jajoo SS, Zamwar UM, Nagrale P. Etiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Cureus* 2024 Jan 12;16(1):e52153. doi: 10.7759/cureus.52153.
5. Batulwar PS, Anjanekar A. Individuals diagnosed with type 2 diabetes mellitus and the status of vitamin B12 deficiency: a review. *Cureus* 2024 Feb 27;16(2):e55103. doi: 10.7759/cureus.55103.
6. Obeid R, Andrès E, Češka R, et al. The vitamin B consensus panelists group. diagnosis, treatment and long-term management of vitamin B12 deficiency in adults. A Delphi Expert Consensus. *J Clin Med* 2024 Apr 10;13(8):2176. doi: 10.3390/jcm13082176.
7. National Institute for Health Care Excellence (NICE). Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management (NG239). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng239 (accessed on 6 March 2024).
8. Cean P, Folino C, Pagotto V, Bragagnolo JC, Dagum AE, Dain A, Farias J, Fretchel G, González C, Salzberg S, Suárez-Cordo C, Albariñas J. La asociación del déficit de B12 y metformina. Recomendaciones de los Comités de Trabajo. *Rev Soc Arg Diab* 2022;56(Sup 2):2-8.
9. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *DM Res Clin Pract* 2012 Sep;97(3):359-67.
10. Curriá MI, Gómez JV, López AB, Rovira MG. Prevalence of vitamin B12 deficiency and associated factors in type 2 diabetes patients using metformin 2019. *Revista Arg Med* 2019;7(3).
11. Burgos LM, Coronel ML, Thierer J. Actitudes y prácticas clínicas en la insuficiencia cardíaca en médicos de Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:203-214. doi: 10.7775/rac.es.v90.i3.20520.

12. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med* 2007 Nov;232(10):1266-74.
13. Ahmed MA. Metformin and vitamin B12 deficiency. Where do we stand? *J Pharm Pharm Sci* 2016 Jul;19(3):382-98.
14. Abuyaman O, Abdelfattah A, Shehadeh-Tout F, et al. Vitamin B12 insufficiency and deficiency: a review of nondisease risk factors. *Scand J Clin Lab Invest* 2023 Dec;83(8):533-539. doi: 10.1080/00365513.2023.2297357.
15. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016 Nov;42(5):316-27.
16. Jensen CF. Vitamin B12 levels in children and adolescents on plant-based diets: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2023 Jul 10;81(8):951-966. doi: 10.1093/nutrit/nuac096.
17. Thewjitcharoen Y, Chongvoranond P, Nakasatien S, et al. Metformin-associated vitamin B12 deficiency: an underrecognized complication. *JCEM Case Rep* 2024 Apr 15;2(4): luae029. doi: 10.1210/jcemcr/luae029.
18. Rodríguez-Gutiérrez R, Montes-Villarreal J, Rodríguez-Velver KV, González-Velázquez C, Salcido-Montenegro A, Elizondo-Plazas A, et al. Metformin use and vitamin B12 deficiency: untangling the association. *Am J Med Sci* 2017 Aug;354(2):165-71.

APÉNDICE

Encuesta de dosaje de vitamina B12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Estimado profesional de la salud: nos dirigimos a usted para invitarlo a participar de una encuesta destinada a valorar el conocimiento y la práctica clínica habitual en relación con el manejo de la deficiencia de vitamina B12 en personas con diabetes mellitus tipo 2. No queremos evaluar su conocimiento, sino lo que usted hace en su práctica cotidiana en el medio donde trabaja. Las respuestas serán anónimas y contribuirán a entender nuestra práctica diaria. Esta encuesta tomará solo 5 minutos de su tiempo. Le agradecemos desde ya su colaboración.

Comité de Farmacología de la Sociedad Argentina de Diabetes

(* pregunta requerida)

Sexo*

- Femenino
- Masculino
- Otro

Edad*

- Entre 20 y 40 años
- Entre 41 y 60 años
- Mayor de 61 años

Lugar de residencia*

- CABA
- Provincia de Buenos Aires
- Patagonia
- NOA
- Litoral
- Cuyo
- Córdoba
- NEA
- Otro

Especialidad*

- Clínica Médica
- Diabetología
- Endocrinología
- Nutrición
- Otra

En su práctica clínica, ¿qué porcentaje aproximado de pacientes con diabetes mellitus atiende?*

- < 20%
- 20-50%
- 50-70%
- >70%

En las siguientes situaciones clínicas, marque con un valor del 1 a 5, siendo 1 "No lo considero importante" y 5 "Lo considero fundamental"

¿Qué tan importante considera la determinación del riesgo de deficiencia de vitamina B12 en los pacientes con diabetes mellitus?

	1	2	3	4	5
No lo considero importante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo considero fundamental	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En adultos mayores, ¿considera que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En los adolescentes, ¿cree que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En la malabsorción intestinal, ¿considera que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En pacientes con restricción en el consumo de alimentos de origen vegetal, ¿considera que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En pacientes con restricción en el consumo de alimentos de origen animal, ¿considera que puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Cree que las interacciones farmacológicas pueden aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

	1	2	3	4	5
No lo considero un factor de riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Considero que aumenta fuertemente el riesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Considera que alguna otra situación clínica puede aumentar el riesgo de deficiencia de vitamina B12?

Marque los fármacos que considera que pueden tener potenciales interacciones con la cinética de la vitamina B12

- Bloqueantes de la bomba de protones
- Inhibidores del receptor H2
- Biguanidas
- Otros

¿Solicita a sus pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con metformina dosaje de marcadores del nivel de vitamina B12?

- Sí
- No

Si su respuesta es afirmativa: ¿solicita el dosaje en pacientes que reciben metformina?

Marque en la siguiente escala un valor del 1 a 5, siendo 1 "Lo solicito en casos excepcionales" y 5 "Lo solicito en todos los casos"

	1	2	3	4	5
Lo solicito en casos excepcionales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo solicito en todos los casos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si su respuesta es afirmativa: ¿solicita el dosaje en pacientes que reciben metformina hace más de 5 años?

Marque en la siguiente escala un valor del 1 a 5, siendo 1 “Lo solicito en casos excepcionales” y 5 “Lo solicito en todos los casos”

	1	2	3	4	5
Lo solicito en casos excepcionales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo solicito en todos los casos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si su respuesta es afirmativa: ¿solicita el dosaje en pacientes que reciben más de 1700 mg/día de metformina?

Marque en la siguiente escala un valor del 1 a 5, siendo 1 “Lo solicito en casos excepcionales” y 5 “Lo solicito en todos los casos”

	1	2	3	4	5
Lo solicito en casos excepcionales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo solicito en todos los casos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Si su respuesta es afirmativa: ¿con qué frecuencia solicita el dosaje en pacientes con factores de riesgo para déficit de vitamina B12?

Marque en la siguiente escala un valor del 1 a 5, siendo 1 “Lo solicito en casos excepcionales” y 5 “Lo solicito en todos los casos”

	1	2	3	4	5
Lo solicito en casos excepcionales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lo solicito en todos los casos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En su evaluación del déficit de B12 incluye (marque todas las opciones consideradas correctas):

- Hemograma
- Vitamina B12 sérica
- Homocisteína
- Dosaje de ácido fólico
- Holo TC II sérica
- Metilmalonil-CoA sérico
- No incluyo la evaluación

¿Cuál es su actitud en relación al déficit de vitamina B12 en sus pacientes?

- Diagnostica y trata el déficit de vitamina B12
- Solo diagnostica el déficit de vitamina B12, pero no lo trata
- Deriva al paciente ante la sospecha o presencia de factores de riesgo
- No incluye en mi práctica clínica esta evaluación

¿Con qué frecuencia solicita estos dosajes en pacientes que reciben metformina? *

- Una vez por mes
- Cada 3 meses
- Cada 6 meses
- Una vez por año
- Cada 3 años
- Nunca

TRABAJO ORIGINAL

Influencia de la diabetes y otras comorbilidades en la respuesta inmunitaria a la vacunación contra el SARS-CoV-2

Influence of diabetes and comorbidities on the immune response to SARS-CoV-2 vaccination

Estudio observacional longitudinal sobre la relación entre la diabetes, sus comorbilidades y la generación de anticuerpos ante la vacunación contra el SARS-CoV-2

María Laura Pomares¹, Silvia Gorbán de Lapertosa², Claudio López¹, Damián Pomares¹, Mariana Ojeda¹, Gabriela Cuzzoli¹, Sandra Kremer Sendros³, Rina Tejada⁴, Gonzalo Adrián Ojeda⁴, Antonela Figuerero⁴, Víctor Wolffenbuttel Carloto², Carolina Gómez Martín⁵, Abril Del Campo⁶, Francisco Rivera⁶, Martina Toscana⁶, Francisca Pita Romero⁶, Claudio Daniel González⁶

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus (DM) es una comorbilidad prevalente en personas con COVID-19, y quienes la padecen enfrentan un mayor riesgo de complicaciones severas debido a las alteraciones en su sistema inmunológico. Durante la pandemia de SARS-CoV-2, la vacunación se convirtió en una herramienta clave para mitigar la mortalidad, aunque su eficacia en personas con DM ha sido motivo de investigación. Estudios recientes han sugerido que la hiperglucemia y la obesidad, comunes en personas con DM, podrían influir en la respuesta inmunitaria a las vacunas.

Objetivos: evaluar la diferencia en los niveles de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en personas con DM1, DM2 y un grupo control sin DM, luego de recibir la segunda dosis de la vacuna contra la COVID-19. A su vez, examinar la influencia del peso y la edad en estos resultados.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional longitudinal en 152 individuos (91 con DM2, 53 controles y 8 con DM1). Se recopiló datos clínicos y demográficos, y se midieron los niveles de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 mediante quimioluminiscencia. Los análisis estadísticos incluyeron regresión lineal múltiple y regresión logística para evaluar asociaciones multivariadas.

Resultados: las personas con DM1 y DM2 mostraron niveles significativamente menores de anticuerpos posvacunación en comparación con el grupo control (media geométrica: control 16,36, DM1 6,16, DM2 9,94). La edad se correlacionó inversamente con los niveles de anticuerpos (coeficiente de correlación parcial -0,26; $p=0,0015$). No se encontró asociación significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de anticuerpos. La regresión logística indicó una disminución relevante en los títulos de anticuerpos a partir de los 62 años.

Conclusiones: las personas con DM presentan una respuesta inmunológica reducida a la vacunación contra la COVID-19 en comparación con aquellas sin DM, con una menor producción de anticuerpos que se agrava con la edad. Este estudio destaca la necesidad de considerar las comorbilidades y los factores demográficos al evaluar la eficacia de las vacunas en poblaciones específicas. Los hallazgos sugieren la potencial importancia de adaptar las estrategias de vacunación para optimizar la respuesta inmunológica en personas con DM.

Palabras clave: diabetes; anticuerpos; inmunosenescencia; vacunación; COVID-19; obesidad; respuesta inmune.

ABSTRACT

Introduction: diabetes mellitus (DM) is a prevalent comorbidity in people with COVID-19, and those who have it face a higher risk of severe complications due to alterations in their immune system. During the SARS-CoV-2 pandemic, vaccination became a key tool to mitigate mortality, although its effectiveness in people with DM has been a subject of investigation. Recent studies have suggested that hyperglycemia and obesity, common in people with DM, might influence the immune response to vaccines.

Objectives: to evaluate the difference in IgG anti-SARS-CoV-2 antibody levels between patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), type 2 diabetes mellitus (T2DM), and a non-diabetic control group after receiving the second vaccine against COVID-19. To examine the influence of weight and age on these outcomes.

Materials and methods: a longitudinal observational study was conducted on 152 individuals (91 with T2DM, 53 controls, and 8 with T1DM). Clinical and demographic data were collected, and IgG anti-SARS-CoV-2 antibody levels were measured using chemiluminescence. Statistical analyses included multiple linear regression and logistic regression to evaluate multivariate associations.

Results: patients with T1DM and T2DM showed significantly lower antibody levels post-vaccination compared to the control group (geometric mean: control 16.36, T1DM 6.16, T2DM 9.94). Age was inversely correlated with antibody levels (partial correlation coefficient -0.26, $p=0.0015$). No significant association was found between BMI and antibody levels. Logistic regression indicated a significant decrease in antibody titers starting at age 62.

Conclusions: patients with diabetes exhibit a reduced immunological response to the COVID-19 vaccination compared to non-diabetic individuals, with a lower production of antibodies that worsens with age. This study highlights the need to consider comorbidities and demographic factors when evaluating vaccine efficacy in specific populations. The findings suggest the potential importance of adapting vaccination strategies to optimize the immune response in patients with diabetes.

Key words: diabetes; antibodies; immunosenescence; vaccination; COVID-19; obesity; immune response

- ¹ Centro de Estudios Ginecológicos y Metabólicos (CEGYM), Unidad Diabetológica, Corrientes, Argentina
- ² Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina
- ³ Hospital J. R. Vidal, Corrientes, Argentina
- ⁴ Centro de Estudios Biomédicos (CEBM), Corrientes, Argentina
- ⁵ CENDIA, Concordia, Entre Ríos, Argentina

- ⁶ Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Instituto Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Contacto del autor: Francisco Rivera
E-mail: fran99rivera@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 16/7/2024
Fecha de trabajo aceptado: 12/8/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La presencia de diabetes mellitus (DM) como comorbilidad en personas con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es altamente prevalente¹. Sin embargo, aquellas con DM enfrentan un mayor riesgo de complicaciones médicas e infecciones, ya que presentan diversas alteraciones en su sistema inmunológico¹. Por este motivo, las personas con DM infectadas por coronavirus tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (*severe acute respiratory syndrome*, SARS-CoV-2) duplican la necesidad de cuidados intensivos, lo cual se asocia a un incremento sustancial de la tasa de mortalidad y de recibir ventilación mecánica².

Durante la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 surgió un rápido desarrollo de vacunas contra el virus con el objetivo de controlar su propagación y disminuir su mortalidad³. Sin desconocer su relevancia y efectividad en personas con DM, y teniendo en cuenta las alteraciones inmunológicas asociadas a esta enfermedad, la utilización de estos desarrollos puso en el foco de la investigación la capacidad inmunogénica de las vacunas en estas personas, no solo en el campo de la prevención de la COVID-19, sino también de otras infecciones, como por ejemplo la influenza.

Se encontró que las personas que ingresan con hiperglucemia (>180 mg/dl) tienden a presentar un peor pronóstico. Esta relación parecería ser bidireccional ya que diversos autores señalaron que la infección por COVID-19 se asocia a distintos grados de deterioro glucémico y resistencia a la insulina en individuos previamente sanos⁴. No obstante, como se mencionó anteriormente, las personas con DM enfrentan mayor riesgo de infecciones que aquellas sin la enfermedad, por lo que se requiere un abordaje clínico a medida para esta población². Por otro lado, en relación a la vacunación, D'Addio et al. encontraron que la vacunación contra la COVID-19 no afectó el control glucémico en personas con DM1, lo cual puede sugerir que las anomalías glucémicas se relacionarían con

la infección por COVID-19 y el estado proinflamatorio que puede inducir la misma⁵.

Se postula que diversos factores podrían asociarse a una peor respuesta a la vacuna en términos de eficacia, como la edad avanzada, la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial, el hígado graso no alcohólico, y la DM y sus complicaciones⁶. La relación de la respuesta a la vacunación con la obesidad es compleja: si bien se asocia de manera clara con una mayor tasa de complicaciones y mortalidad frente a la infección por COVID-19, la respuesta inmunológica de las personas con obesidad frente a la vacunación es aún tema de debate. Un estudio comprobó que las personas con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 40 Kg/m² tuvieron una mejor respuesta a la vacuna en comparación con personas con un IMC menor de 40 kg/m². Estos ambiguos resultados destacan la importancia de considerar múltiples variables al evaluar la eficacia de las vacunas en poblaciones específicas, sobre todo teniendo en cuenta que un alto porcentaje de personas que padece DM también tiene obesidad, comprobando que la obesidad podría ser una variable de influencia potencialmente relevante⁷.

De manera interesante, el estudio COVPOP OBEDIAB, realizado en Francia, investigó la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas contra la COVID-19 en personas con DM1 y DM2, y en personas con obesidad pero sin DM⁶. Aquellas con DM, específicamente DM2, presentaron una menor respuesta inmune en comparación con aquellas que tenían obesidad y el grupo control⁶. Esto puede deberse en parte a que la hiperglucemia crónica compromete la inmunidad innata y humoral de las personas con DM1 y DM2^{8,9}. Es fundamental entender el mecanismo en el que influyen los tipos de DM y sus comorbilidades sobre la respuesta inmune y adaptar las estrategias de vacunación en consecuencia^{6,10}.

A pesar de los avances en la investigación, existen escasos reportes en América Latina relacionados con la inmunogenicidad en personas con

DM y que además presentan otras comorbilidades. Esto es especialmente relevante debido a la alta prevalencia de obesidad y la mayor edad en este grupo. Por tanto, este estudio buscó identificar las diferencias en los niveles de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) anti-SARS-CoV-2 en personas con DM2 y un grupo control sin DM. También se incluyó un grupo de personas con DM1 para explorar posibles influencias del peso y la edad en los resultados de la respuesta de los anticuerpos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Personas y criterios de selección

El estudio se llevó a cabo en el Centro CEGYM y en el laboratorio CEBM (Corrientes Capital) de noviembre a diciembre de 2021, utilizando un diseño observacional sin intervención terapéutica. Se realizó una selección aleatoria de participantes en la visita 1 donde se recopilaron sus datos. En la visita 2, se extrajeron muestras para análisis de laboratorio, y en la visita 3 se presentaron los resultados y se completó un formulario en línea a través de *Google Forms*.

Los criterios de inclusión para los participantes fueron tener DM1 o DM2, ser mayor de 18 años, o sin DM y que aceptaran participar en calidad de grupo control. Los participantes brindaron su consentimiento válido. Además, debían haber recibido dos dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y tecnología Médica de Argentina (ANMAT), estar dentro del rango de 1 a 9 meses después de la segunda dosis, no haber recibido la tercera dosis, y no haber contraído COVID-19 sintomático o detectado por test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o test de detección de antígeno, descartado a través de la anamnesis realizada por el profesional de cabecera. Se excluyeron casos de DM gestacional, diagnóstico de DM de menos de 6 meses, así como aquellos con enfermedades autoinmunes, inmunosupresión, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), trasplante o diálisis. También se excluyeron personas sin datos registrados correspondientes a los valores glucémicos o de hemoglobina A1c en los últimos 9 meses.

Los participantes del grupo control se seleccionaron a través de la referencia por el médico clínico de cabecera; eran personas sin DM de cualquier tipo y debían confirmar que cumplían con los criterios de inclusión (haber recibido dos dosis de la vacuna contra el SARS-Cov-2 aprobadas por la

ANMAT, estar dentro del rango de 1 a 9 meses después de la segunda dosis y no haber tenido COVID-19 previamente) y ninguno de exclusión (presencia de DM, enfermedades autoinmunes, inmunosupresión, VIH, trasplante o diálisis).

El grupo de personas con DM1 se incluyó al solo efecto de explorar posibles influencias del peso y la edad en los resultados de los anticuerpos en comparación con personas con DM2, habitualmente de edad más avanzada y con IMC (tratándose de un grupo del tipo "control positivo", su tamaño muestral fue bajo, lo que limitó su capacidad de proveer otra información que no sea de naturaleza meramente exploratoria).

Métodos

En términos de diseño, se trata de un estudio longitudinal de cohortes, destinado a evaluar la asociación entre la condición diabética y el desarrollo de títulos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en personas con DM llevado a cabo en un año.

Los datos clínicos y demográficos se obtuvieron a partir de la historia clínica de las personas seleccionadas. Se consideró obesidad a un IMC que superaba los 30 Kg/m². Las personas se clasificaron con DM (tipo 1, tipo 2) según los registros efectuados por los médicos participantes, todos especializados en DM. Respecto del grupo control sin DM, se recopilaron los datos de sus historias clínicas, se les envió el formulario de *Google* (a los médicos de cabecera) y se les realizaron los análisis de laboratorio correspondientes.

Formulario de Google

El formulario de *Google* recopiló distintos datos demográficos como: datos filiatorios, nombre del profesional médico de referencia, tratamiento que recibía en el momento de la consulta, grupo de pertenencia dentro del estudio, años de evolución de la DM, tipo de vacuna aplicada, y tiempo entre la primera y la segunda dosis. Respecto de las comorbilidades, se solicitó el IMC, se pidieron datos sobre si el paciente presentaba hipertensión arterial y/o dislipemia, antecedentes de enfermedades cardiovasculares y renales, complicaciones de la DM o si era tabaquista. Por último, los valores de las variables consideradas en el laboratorio correspondieron a los últimos registrados en las citadas historias clínicas, con una antigüedad no mayor a los 6 meses desde el día índice (día del ingreso de sus datos en el formulario de investigación).

Análisis de laboratorio

A los participantes se les solicitó realizar un análisis de sangre y orina en un centro afiliado al CEGYM que incluyó: hemograma completo, medición de HbA1c, glucemia, concentración de urea plasmática, creatinina, colesterol, niveles plasmáticos de LDL, HDL y triglicéridos (TG), e índice microalbuminuria/creatininuria. Con respecto al análisis de los anticuerpos, se realizó con el método de dosaje de IgG (específicos para SARS-CoV-2), anti-RBD (dominio de unión al receptor en la célula huésped, receptor binding domain in the host cell), obtenido por quimioluminiscencia. Se consideraron los valores menores a 1 como resultado negativo y mayores a 1 como resultado positivo.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Los datos cualitativos se expresaron como porcentajes, y los cuantitativos como media aritmética y su correspondiente desvío estándar (DS), y medianas y sus correspondientes rangos cuartílicos. Los valores de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 se expresaron también como sus medias geométricas y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%), como es práctica usual en lo que corresponde a valores de títulos de anticuerpos.

Estadística inferencial

Las diferencias entre los datos cualitativos se exploraron a través de la técnica de chi-cuadrado o de la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Las diferencias entre dos o más grupos de datos cuantitativos se evaluaron a través de la técnica de ANOVA de una vía, considerando como factor a la condición clínica (control y DM, o bien, control DM1/DM2). En caso de significación global, se aplicó la prueba *post hoc* de Bonferroni. En el caso de una distribución diferente de la normal, se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (Student-Neuman-Keuls *post hoc test*). Los valores de niveles de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 se introdujeron en todas las pruebas como sus logaritmos naturales, como es de uso en estos casos. Las correlaciones univariadas entre diversas variables y los valores del logaritmo natural de los niveles de anticuerpos se evaluaron con la técnica paramétrica de Pearson, o la técnica no paramétrica de Spearman según correspondiera. Asumiendo que pudieran registrarse diferencias iniciales entre los tres grupos incluidos (en edad, IMC, función renal, etc.), el tratamiento multivariado de los datos

obtenidos se consideró de fundamental importancia. Considerando el valor del logaritmo natural de IgG anti-SARS-CoV-2 como variable dependiente, su asociación multivariada con diversos covariados independientes se estudió a través del empleo de la técnica de regresión lineal múltiple, obteniendo los coeficientes beta estandarizados, sus desvíos y su significación. Asimismo, se obtuvieron los coeficientes de determinación del modelo. Tomando como punto de corte el valor del cuartil superior del logaritmo natural de los niveles de IgG anti-SARS-CoV-2, y luego de dicotomizarlos (\geq o $<$ del cuartil superior del Ln IgG anti-SARS-CoV-2) y considerándolos como variable dependiente, se exploró su asociación multivariada con los covariados independientes que resultaron significativamente asociación con la variable dependiente en el análisis univariado mediante la aplicación de un modelo de regresión logística múltiple (quasi-Newton, máxima verosimilitud). Todo valor de $p < 0,05$ (dos colas) se consideró como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo según los lineamientos de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, 2013) y las normativas locales sobre protección de datos personales. Todos los participantes dieron su consentimiento informado de manera electrónica antes de completar los cuestionarios. Se aceptó su participación y la recopilación de datos de forma anónima, sin registro de direcciones IP ni seguimiento por GPS, y se usaron únicamente las iniciales de los nombres.

RESULTADOS

Población

El total de participantes en este estudio fue de 152, de los cuales el 59,9% ($n=91$) tenía DM2 y el 34,9% ($n=53$) pertenecía al grupo control (sin DM). Por otro lado, del total de participantes, solo 8 presentaron DM1 (cuyos datos se emplearon de manera exploratoria como "grupo control positivo" y se adicionaron a los DM2 en algunos procesos analíticos uni y multivariados, como se verá más adelante).

Respecto de la distribución de algunas de las variables más importantes estudiadas en los tres grupos (control, DM1 y DM2) como edad, IMC, glucemia o HbA1c, el valor de la función renal según la *modification of diet in renal disease* (MDRD) y el tiempo entre la segunda dosis y el muestreo,

se pueden observar las diferencias en la Figura 1. A su vez, el 61% (n=93) de los participantes pertenecía al sexo femenino, el 70,4% (n=107) había recibido la vacunación antigripal, el 74,4% (n=113) no fumaba y el 98,6% (n=150) contaba con cobertura de obra social.

Finalmente, en referencia a las comorbilidades, el 39,4% (n=59) de los participantes tenía obesidad y el 61,2% (n=93%) de todos los participantes no poseía otra comorbilidad.

Niveles de IgG anti-SARS-CoV-2: descripción y análisis univariado. DM1, DM2 y grupo control

Del total de los participantes, el 90,2% (n=137) tuvo niveles de IgG anti-SARS-CoV-2 considerados positivos (valores >1), mientras que el 9,8% (n=15) presentó resultados de niveles de IgG anti-SARS-CoV-2 negativos (valores <1). Las personas con DM1 y DM2 mostraron menor nivel de anticuerpos posvacunación que las del grupo control. A su vez, aquellas con DM1 presentaron niveles numéricamente inferiores de anticuerpos posvacunación (las diferencias entre títulos de anticuerpos resultaron estadísticamente significativas solamente entre personas con DM2 y controles en la prueba de Kruskal Wallis [Student-Neuman-Keuls *post hoc test*], $p=0,039$).

En cuanto a las medias geométricas de los títulos, el grupo control presentó una media de 16,36, el grupo con DM1 una media de 6,16 y el grupo con DM2 una media de 9,94. Las medias aritméticas, las geométricas y las medianas de los niveles de anticuerpos, según el grupo control y el tipo de DM, se detallan en la Tabla 1 junto con sus correspondientes IC 95%. Tomando en consideración la condición de DM (respuesta de tipo: sí-no), más allá de su tipo, los valores de los logaritmos naturales de los niveles de anticuerpos se grafican en la Figura 2.

En el análisis univariado, los valores del IMC no se correlacionaron con los niveles de IgG-SARS-CoV-2 ni con sus logaritmos. Sin embargo, los niveles de anticuerpos fueron numéricamente más altos en las personas con obesidad grado II (con una media geométrica de 14,51 en personas con obesidad grado II, versus valores de medias geométricas iguales a 12,97, 10,66, 10,31 y

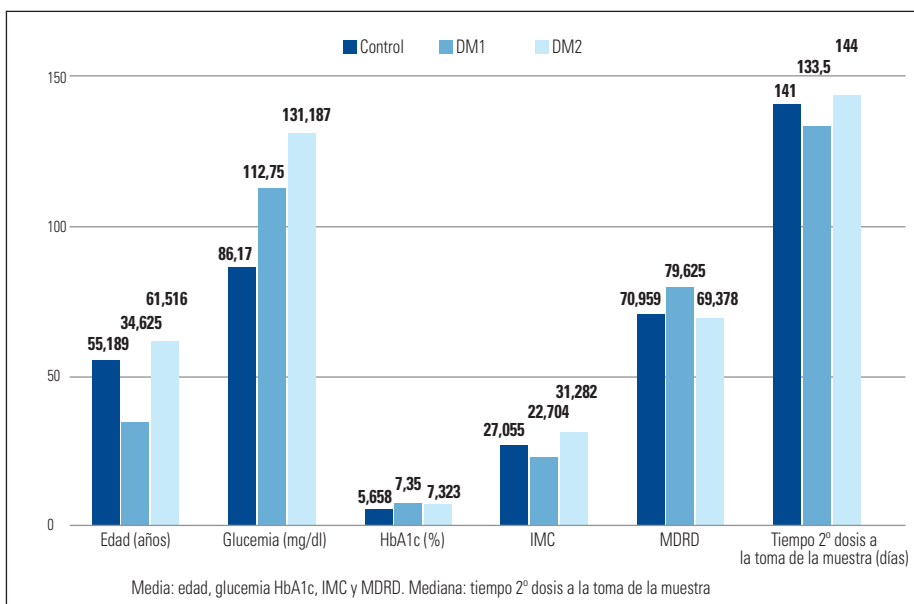
10,25 en aquellas con peso bajo, normopeso, obesidad grado I y obesidad grado 3, respectivamente).

En el análisis univariado, los valores de los niveles de anticuerpos se asociaron de manera estadísticamente significativa en la correlación de Spearman con la condición de DM (sin discriminar según su tipo), con un coeficiente de correlación negativa de -0,16 ($p=0,04$), lo que sugiere menores títulos de anticuerpos en las personas con DM. Los títulos de anticuerpos se asociaron de manera significativa con la edad, con un coeficiente de correlación de -0,25 ($p=0,002$) indicando menores niveles de anticuerpos a mayor edad (Figura 3). No se encontraron otras asociaciones univariadas estadísticamente significativas con otras variables introducidas en el análisis, incluyendo el sexo y el tipo de vacuna anti COVID-19 administrada.

Niveles de IgG anti-SARS-CoV-2: análisis multivariado

En el análisis multivariado por regresión lineal múltiple, el tipo de DM y la edad persistieron significativamente asociados con los logaritmos naturales de los niveles de anticuerpos. La edad se mostró inversamente asociada con los logaritmos naturales de los valores de IgG anti-SARS-CoV-2 (con un coeficiente de correlación parcial igual a -0,26 y un valor de $p=0,0015$). En el mismo modelo, la presencia de DM se asoció con niveles inferiores de anticuerpos, ajustados por edad, sexo e IMC (coeficiente de correlación parcial igual a -0,18; $p=0,027$). Los resultados del modelo lineal múltiple se muestran en la Tabla 2.

Tomando como variable dependiente los valores del Ln IgG anti-SARS-CoV-2 dicotomizados (tomando como valor de corte el del cuartil superior de esos valores), la regresión logística solo mostró una asociación estadísticamente significativa con la edad (OR=0,96, IC 95% 0,94-0,99; $p=0,038$). El área bajo la curva ROC (*area under the curve*, AUC) correspondiente a este modelo multivariado sugiere un punto de corte de 62 años para la edad, a partir del cual se manifiesta una reducción relevante del título de anticuerpos (el punto de corte de 62 años se asoció con una sensibilidad del 81,6% y una especificidad del 49,1%, y el AUC correspondiente a la asociación resultó igual a 0,681; $p<0,001$).



DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; MDRD: modification of diet in renal disease.

$p < 0,001$ ANOVA (control vs. DM1, control vs. DM2, DM1 vs. DM2; $p < 0,05$)

$p < 0,001$ ANOVA (control vs. DM2; $p < 0,05$)

$p < 0,001$ ANOVA (control vs. DM1, control vs. DM2; $p < 0,05$)

* $p < 0,001$ (control vs. DM2, DM1 vs. DM2; $p < 0,05$)

** $p = 0,335$ ANOVA

*** $p = 0,588$, Kruskal-Wallis.

Otras diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Figura 1: Variables cuantitativas de los participantes.

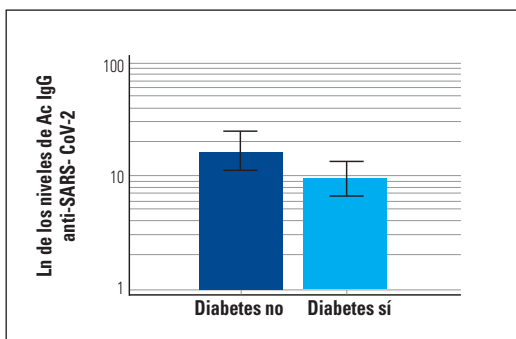


Figura 2: Logaritmo natural de los títulos de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 en personas con diabetes mellitus y sin diabetes mellitus ($p < 0,01$).

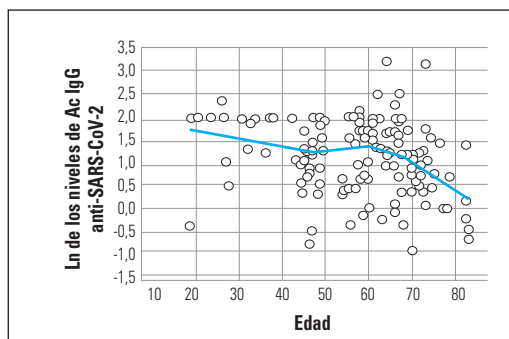


Figura 3: Niveles de IgG-SARS-CoV-2 (logaritmo natural Ac) según la edad.

	Título de Ac IgG SARS-CoV-2		
	Controles	DM1	DM2
N	53	8	91
Media aritmética	35.635	25.298	27.213
Desvío estándar	37.430	34.794	32.088
IC 95% para la media aritmética	25.318 a 45.952	-3.791 a 54.386	20.530 a 33.895
Media geométrica	16.365	6.163	9.947
IC 95% para la media geométrica	10.953 a 24.453	0.905 a 41.983	6.958 a 14.220
Mediana	15.380	11.325	13.900
IC 95% para la mediana	9.788 a 34.537	0.336 a 75.161	7.458 a 21.684

DM: diabetes mellitus.

Tabla 1: Medias aritméticas, medias geométricas y medianas de los niveles de anticuerpos según el tipo de diabetes mellitus.

Variables independientes	Coefficiente beta	Error estándar	IC 95% del coeficiente beta	P	r ^{parcial}	r ^{semiparcial}
(constante)	5,0729					
Tipo de DM**	-0,5207	0,2330	-0,06402 a -0,97738	0,0269	-0,1801	0,1745
Edad	-0,03005	0,009269	-0,01188 a -0,04821	0,0015	-0,2567	0,2532

DM: diabetes mellitus.

*Modelo lineal: coeficiente de determinación del modelo (R²) = 0,09152; R² ajustado = 0,07933; coeficiente de correlación múltiple = 0.3025; desvío estándar residual = 1.6077.

**Tomando a la variable diabetes como variable "Dummy" solo la diabetes tipo 2 se asoció con menores niveles de Ln de los títulos de IgG anti-SARS-CoV-2 (p < 0,019).

Tabla 2: Asociación entre el logaritmo natural de los títulos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y diversos covariados independientes. Regresión lineal múltiple (variable dependiente: logaritmo natural de IgG anti-SARS-CoV-2). Ecuación de regresión y covariados significativos*.

DISCUSIÓN

Este estudio es de los primeros en Latinoamérica y la Argentina en describir las diferencias en el título de anticuerpos luego de recibir la vacunación contra el SARS-CoV-2 en las personas con DM y sin DM. Aquellas con DM1 y DM2 desarrollaron menores títulos de anticuerpos que el grupo control. Tanto los individuos con DM1 como los que presentaron DM2 mostraron títulos bajos de anticuerpos, aunque el poder del grupo de personas con DM1 impidió obtener una conclusión definitiva acerca de este grupo (que se introdujo a los efectos de establecer algunas comparaciones a modo exploratorio). A su vez, fue posible describir la influencia de la edad en el desarrollo de los títulos de anticuerpos, con menores niveles en personas de mayor edad. La curva ROC señaló un punto de corte de 62 años, a partir del cual el riesgo se incrementa sustancialmente. Menos clara fue la asociación con el IMC: las personas con obesidad grado II mostraron mayores títulos, pero no se descarta la influencia del azar en este hallazgo. No fue posible demostrar una interacción entre la edad y la DM respecto del título de IgG anti-SARS-CoV-2, y no se halló ninguna asociación significativa con otras variables, incluyendo el sexo y el tipo de vacuna empleada en la inmunización.

Las personas con DM desarrollaron menor título de anticuerpos, independientemente del tipo de DM, lo que plantea la posibilidad de que la hiperglucemia conduzca a alteraciones en la generación de la respuesta mediada por IgG, de un modo independiente de la edad (ya que se observó un menor nivel de anticuerpos en las personas con DM1, más jóvenes incluso que los controles). Sin embargo, como se mencionó, el tamaño del grupo de individuos con DM1 fue bajo como para ensayar una conclusión definitiva. De cualquier modo, parece claro que las personas con DM2 desarrollaron un menor título de anticuerpos con respecto al grupo

control. Estos resultados parecen alinearse con la bibliografía existente, donde se ha descrito que las personas con DM2 poseen menos respuesta adaptativa a la vacunación y menos respuesta antigénica específica por los linfocitos T CD4¹¹. También, Soetedjo et al. describieron que aproximadamente 5100 personas con DM mostraron una menor seropositividad y respuesta de anticuerpos que los grupos control (aproximadamente 64500 personas) de una a 4 semanas después de la vacunación completa¹². A su vez, debido a que la presentación clínica de las personas con DM2 suele ser en conjunto con edad avanzada y obesidad, dos factores conocidos por afectar la producción de anticuerpos, es importante investigar cómo estas y otras comorbilidades afectan la producción de anticuerpos, como se discutirá más adelante.

La hiperglucemia presente en las personas con DM parecería producir un impacto en la inmunidad innata y adaptativa deteriorando sus funciones e incrementando la producción de respuestas proinflamatorias locales y sistémicas, comprometiendo la capacidad del organismo para montar una respuesta inmunitaria efectiva, lo que incluye la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2¹³. Se estima que la disfunción en la formación de anticuerpos producida por la hiperglucemia se debe a que, al haber una menor activación del complemento, la opsonización de los antígenos se halla disminuida y, por ende, la creación de anticuerpos específicos para dichos antígenos estaría alterada¹⁴. Dentro de los mecanismos causantes de dichas alteraciones se encuentran: la activación de la proteína quinasa C por la hiperglucemia que conduce a una función defectuosa del sistema del complemento, las altas concentraciones de glucosa pueden glicosilar las inmunoglobulinas y reducir su función y, a su vez, la hiperglucemia puede alterar la estructura terciaria del complemento C3¹⁵. Asimismo, otros autores señalaron que las

personas con hiperglucemia poseen defectos en la inmunidad como disminución de la proliferación linfocítica, disfunción de la activación del complemento y alteraciones en la función de los monocitos y neutrófilos¹⁶.

Las personas de edad más avanzada mostraron niveles inferiores de anticuerpos cuando se las comparó con las más jóvenes, en especial, los individuos mayores de 62 años. Este fenómeno se observó al estudiar diferentes inmunógenos (p. ej., otras vacunas o la exposición a otras enfermedades infecciosas), y se encontró también en inmunizados contra la COVID-19 en otros estudios. Los fenómenos asociados con inmunosenescencia son frecuentemente invocados como razones para explicar esta diferencia en los niveles de anticuerpos. Resulta tentador especular con una potencial interacción entre los factores "edad" y "presencia de DM2" sobre la generación de inmunoglobulinas IgG anti-SARS-CoV-2. Si bien nuestro estudio reflejó menores títulos en personas de mayor edad y con DM2, el limitado poder de la muestra impidió establecer con mayor certidumbre la interacción propuesta. Si existe en poblaciones de Latinoamérica, este posible fenómeno deberá indagarse en futuras investigaciones.

Por último, la asociación del título de anticuerpos con la obesidad resultó difícil de establecer en nuestro estudio. Sin embargo, la obesidad se ha estudiado como un factor crítico en el debilitamiento del sistema inmunológico asociado a la infección por SARS CoV-2, que altera la respuesta inmune secundaria a la vacuna¹⁷. También, la hiperleptinemia y la hiperinsulinemia asociadas a la obesidad promueven aún más la disfunción de las células T, lo que conduce a una menor respuesta inmune¹⁸. Ya que la obesidad y la DM2 son enfermedades crónicas, es de vital importancia clínica entender que las personas con estas enfermedades tienen mayor riesgo de cursar un cuadro infeccioso más grave más allá de la vacunación contra el agente infeccioso. A su vez, los resultados del subanálisis del grupo DM1 sugieren que más allá de la obesidad como comorbilidad, la DM influye negativamente en la producción de anticuerpos porque, por la fisiopatología de la enfermedad, las personas con DM1 presentan menor prevalencia de obesidad que aquellas con DM2. Por ende, demostrar que estas personas presenten menos anticuerpos más allá de la comorbilidad es una gran herramienta para utilizar en la práctica clínica.

Entre las limitaciones de nuestro estudio pue-

den mencionarse la naturaleza observacional de su diseño, el ajustado poder de la muestra, la posibilidad de que los controles sin DM elegidos pudieran presentar alguna tendencia sesgada a participar del estudio (efecto voluntario) y la probable influencia del empleo de una variada combinación de vacunas y esquemas posibles que hizo imposible determinar la potencial influencia de algún tipo particular de vacuna respecto de otras.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren una disminución significativa en la respuesta inmune de las personas con DM frente a la vacunación contra el virus SARS-CoV-2. Asumiendo que tales reducciones en los títulos de anticuerpos pudieran resultar en una disminución de la protección conferida por las vacunas, los resultados obtenidos en este estudio sugieren la relevancia de mantener esquemas completos de vacunación en las personas con DM y, adicionalmente, con mayor hincapié en aquellas mayores de 60 años y que además presentan obesidad. Este estudio no puede explicar las razones y las consecuencias clínicas de estas diferencias en la producción de anticuerpos, pero subraya la importancia de analizar con mayor profundidad cómo la DM impacta en la respuesta ante el virus SARS-CoV-2, así como a otros inmunógenos. Se requieren más estudios a futuro para mejorar la calidad del cuidado y la inmunización en personas con DM.

El presente trabajo recibió la colaboración de la Sociedad Argentina de Diabetes a través del Subsidio Especial: "COVID y diabetes," otorgado durante las X Jornadas de Diabetes SAD 2021.

BIBLIOGRAFÍA

1. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531-538.
2. Bellido V, Pérez A. Consequences of COVID-19 on people with diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2020;67:355-356.
3. Steenblock C, Hassanein M, Khan EG, et al. Transcampus long COVID. Diabetes and COVID-19: short- and long-term consequences. *Horm Metab Res* 2022;54:503.
4. Alonso N, Batule S. COVID-19 y diabetes mellitus. Importancia del control glucémico. *Clin Investig Arterioscler* 2021;33:148-150.
5. D'Addio F, Sabiu G, Usulli V, et al. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 mRNA vaccines in a cohort of patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2022;71:1800-1806.
6. Gaborit B, Fernandes S, Loubet P, et al. Early humoral response to COVID-19 vaccination in patients living with obesity and diabetes in France. The COVPOP OBEDIAB study with results from the ANRS0001S COV-POPART cohort. *Metabolism* 2023;142:155412.

7. Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, et al. Prevalence of diabetes, epidemiological characteristics and vascular complications. *Arch Cardiol Mex* 2023;93:30-36.
8. Lima-Martínez MM, Carrera-Boada C, Madera-Silva MD, et al. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler* 2021;33:151-157.
9. Karavanaki K, Karanasios S, Soldatou A, et al. SARS-CoV-2 vaccination in children and adolescents with and without type 1 diabetes mellitus. *Endocrine* 2023;82:226-236.
10. Warpechowski J, Leszczyńska P, Juchnicka D, et al. Assessment of the immune response in patients with insulin resistance, obesity, and diabetes to COVID-19 vaccination. *Vaccines (Basel)* 2023;11(7):1203. doi: 10.3390/vaccines11071203.
11. Marfella R, D'Onofrio N, Sardu C, et al. Does poor glycaemic control affect the immunogenicity of the COVID-19 vaccination in patients with type 2 diabetes: the CAVEAT study. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:160-165.
12. Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Lawrensia S, et al. Antibody response following SARS-CoV-2 vaccination among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2022;16:102406.
13. Sardu C, Marfella R, Prattichizzo F, et al. Effect of hyperglycemia on COVID-19 outcomes: vaccination efficacy, disease severity, and molecular mechanisms. *J Clin Med Res* 2022;11:1564.
14. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, et al. Type 2 Diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev* 2020;16:442-449.
15. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci* 2016;351:201-211.
16. Qiao Y-C, Shen J, He L, et al. Changes of regulatory T cells and of proinflammatory and immunosuppressive cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2016;2016:3694957.
17. Vasilev G, Kabakchieva P, Miteva D, et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccines in patients with diabetes as a factor for vaccine hesitancy. *World J Diabetes* 2022;13:738-751.
18. Green WD, Beck MA. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:S406-S409.

Diabetes mellitus tipo 2: ¿es posible lograr la meta de presión arterial? Estudio de la vida real (2006, 2011 y 2018)

Type 2 diabetes mellitus: is it possible to achieve the blood pressure goal? Real-life study (2006, 2011 and 2018)

Solange Houssay¹, Silvana Milrad², Ángela Luongo³, Sandra Maserati⁴, Julieta Méndez⁵,
Marina Margossian⁶, Carolina Gómez Martín⁷, Julio Bragagnolo⁸; en nombre del Grupo FRADY⁹

RESUMEN

Introducción: el control de la presión arterial (PA) previene la aparición y la progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Objetivos: comparar la frecuencia de la PA en objetivo terapéutico entre tres estudios realizados en adultos con DM2 en Argentina, y su asociación con las variables analizadas.

Materiales y métodos: diseño transversal, comparativo de tres estudios multicéntricos, que incluyó adultos con DM2 asistidos por especialistas en 2006, 2011 y 2018. Meta: PA <140-90 mmHg. Se comparó la frecuencia de la PA en objetivo en relación con las diferencias entre las poblaciones estudiadas, la duración de la DM2, las complicaciones crónicas, las estrategias de tratamiento, la adherencia y la calidad de vida. Se aplicaron cuestionarios de adherencia y calidad de vida. Se analizaron antecedentes, examen clínico y laboratorio.

Resultados: de 4709 pacientes, el 83% tenía hipertensión arterial (HTA). Lograron la meta de PA el 59,4%, el 61,8% y el 52,8% en 2006, 2011 y 2018 respectivamente ($p < 0,0001$). Con respecto al tratamiento farmacológico de la HTA, sin tratamiento: 3%, 2% y 6,5% (2006, 2011 y 2018; $p = 0,0001$). Los antihipertensivos más utilizados en 2006, 2011 y 2018 fueron: IECA en disminución ($p = 0,0001$), seguidos por ARA II en aumento ($p = 0,0001$), mientras que disminuyeron las tiazidas ($p = 0,0001$) y el atenolol ($p = 0,001$), y aumentaron el carvedilol ($p = 0,0001$) y la amlodipina ($p = 0,013$). El logro de la PA se asoció con menor índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura ($p = 0,0001$), mayor actividad física ($p = 0,0001$), consumo de antihipertensivos ($p = 0,0001$), controles trimestrales ($p = 0,0001$), HbA1c <7% ($p = 0,0001$), enfermedad coronaria ($p = 0,001$) y tener prepaga ($p = 0,001$).

Conclusiones: el menor logro del objetivo terapéutico de la PA se asoció con obesidad central y nefropatía; las variables asociadas a mayor logro fueron: actividad física, tomar hipotensores, realizar los controles periódicos y tener cobertura privada de salud.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; objetivos de presión arterial; factores asociados; tratamiento; adherencia.

ABSTRACT

Introduction: blood pressure (BP) control prevents the onset and progression of chronic complications of type 2 diabetes mellitus (DM2).

Objectives: to compare the frequency of BP in therapeutic target between three studies conducted in adults with DM2 in Argentina, and its association with the variables analyzed.

Materials and methods: cross-sectional, comparative design of three multicenter studies, which included adults with DM2 assisted by specialists in 2006, 2011 and 2018. Target: BP <140-90 mmHg. The frequency of BP in target was compared in relation to the differences between the study populations, duration of DM2, chronic complications, treatment strategies, adherence and quality of life. Adherence and quality of life questionnaires were applied. History, clinical examination and laboratory tests were analyzed.

Results: of 4709 patients, 83% had arterial hypertension (HTN). The BP goal was achieved by 59.4%, 61.8% and 52.8% in 2006, 2011 and 2018 respectively ($p < 0.0001$). Regarding the pharmacological treatment of HTN, without treatment: 3%, 2% and 6.5% (2006, 2011 and 2018; $p = 0.0001$). The most commonly used antihypertensives in 2006, 2011 and 2018 were: ACEI decreasing ($p = 0.0001$), followed by ARBs increasing ($p = 0.0001$); Thiazides ($p = 0.0001$) and atenolol ($p = 0.001$) decreased, and carvedilol ($p = 0.0001$) and amlodipine ($p = 0.013$) increased. BP achievement was associated with lower body mass index (BMI) and waist circumference ($p = 0.0001$), greater physical activity ($p = 0.0001$), use of antihypertensives ($p = 0.0001$), quarterly check-ups ($p = 0.0001$), HbA1c <7% ($p = 0.0001$), coronary heart disease ($p = 0.001$) and having health insurance ($p = 0.001$).

Conclusions: lower achievement of the therapeutic BP goal was associated with central obesity and nephropathy; the variables associated with greater achievement were: physical activity, taking antihypertensives, periodic check-ups and private health insurance.

Key words: type 2 diabetes; blood pressure goals; associated factors; treatment; adherence.

- ¹ Médica especialista en Nutrición y Clínica Médica, Universidad de Buenos Aires (UBA), subdirectora de la Carrera de Nutrición (UBA), Médica de Planta, Unidad de Nutrición y Diabetes, Hospital José Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Médica especialista en Nutrición y Clínica Médica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Jefa del Servicio de Urgencias, Hospital M. Rocca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Médica especialista en Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Médica en Consultorios Médicos Pueyrredón, Banfield, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Magíster en Diabetes, Universidad Favaloro, Directora del Centro Multimodal de Sobrepeso, Obesidad y Diabetes, Espacio Santa María de la Salud, San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición, Universidad de Buenos Aires (UBA), Docente Adscripta (Facultad de Medicina, UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Médica especialista en Nutrición, Magíster en Diabetes, Universidad del Salvador, Docente autorizada (Universidad de Buenos Aires), Médica del Servicio de Diabetes, Medicus, Médica diabetóloga en Ceiba, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Médica especialista en Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA), especializada en Diabetes (Sociedad Argentina de Diabetes), codirectora de Cendia, Concordia, Entre Ríos, Argentina
- ⁸ Médico especialista en Medicina Interna y Nutrición, Jefe de la Unidad de Nutrición y Diabetes, Hospital José Ramos Mejía (HRM), Profesor Adjunto de Nutrición (Universidad de Buenos Aires, UBA), Director de la Carrera de Nutrición sede HRM (UBA), Profesor de la Maestría en Diabetes (Universidad del Salvador), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Grupo de Factores de Riesgo Asociados a Diabetes y Enfermedad Cardiovascular

Contacto de la autora: Solange Houssay

E-mail: solhoussay@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 1/10/2024

Fecha de trabajo aceptado: 25/11/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está aumentando en todo el mundo. Según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR), la prevalencia total en la Argentina aumentó del 8,4% en 2005 al 12,7% en 2018; correlacionó con el incremento del sobrepeso/obesidad y el sedentarismo en el mismo período^{1,2}. Este aumento implica un incremento de las complicaciones y representa un desafío para la salud pública.

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en adultos con DM2 es el doble, comparada con personas de la misma edad sin DM2³. La coexistencia de HTA y DM2 aumenta el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC), insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular (ACV), mortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y el desarrollo de enfermedad microvascular⁴. El control de la presión arterial (PA) previene y enlentece la evolución de las complicaciones micro y macrovasculares de la DM2 y prolonga la supervivencia⁵. Sin embargo, según el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2018), el porcentaje de pacientes con DM que alcanza el objetivo de PA <140/90 mmHg disminuyó en los últimos años⁶.

OBJETIVOS

El objetivo principal fue comparar el logro de metas de la PA en adultos con DM2 tratados por especialistas en la Argentina, en la vida real, en 2006 (Factores de Riesgo Asociados a Diabetes

y Enfermedad Cardiovascular, FRADYC I), 2011 (FRADYC II) y 2018 (FRADYC III). Como objetivos específicos se plantearon: establecer las posibles diferencias entre las poblaciones estudiadas; comparar las modalidades de tratamiento de la HTA implementadas en 2006, 2011 y 2018; relacionar el logro de la meta terapéutica de HTA con la duración de la DM2, sus complicaciones, las estrategias de tratamiento, la adherencia, la presencia de depresión y el nivel de bienestar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio comparativo de tres estudios multicéntricos, descriptivos y observacionales de corte transversal, realizados en centros especializados en DM de la Argentina que integraron el Grupo de investigación FRADYC. Se incluyeron 4709 pacientes, mayores de 18 años, durante tres períodos: 2006 (FRADYC I, participaron 44 centros con 1887 pacientes), 2011 (FRADYC II, 31 centros con 1493 pacientes) y 2018 (FRADYC III, 28 centros con 1329 pacientes). La muestra fue aleatorizada y sistemática a través de la primera y tercera persona con DM2 que cumplió con los criterios de inclusión. Se completaron 50 encuestas en cada centro. Se requirió el consentimiento por escrito; el protocolo fue aprobado por los Comités de Ética y de Docencia e Investigación del Hospital Dr. Enrique Tornú.

El cálculo muestral fue de 5000 pacientes. Se excluyeron 251 por datos insuficientes. Los criterios de inclusión fueron: adultos de ambos sexos,

mayores de 18 años, con DM2, y los de exclusión: DM secundaria, insulino-terapia temporaria (últimos 6 meses), embarazo y participación en un ensayo clínico con fármacos. Se respetó la confidencialidad de los datos.

A través de un interrogatorio y del examen clínico realizado en el consultorio se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, nivel de educación, antigüedad de la DM2, número de consultas con el especialista durante el último año, tipo de cobertura médica (plan nacional o provincial, PAMI, obra social, prepaga o cobertura pública exclusiva), tabaquismo, actividad física (≥ 150 min/semana), depresión, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC) y PA (realizada con tensiómetro electrónico validado Omron Hem-7200 en todos los centros). Las complicaciones crónicas de la DM fueron diagnosticadas como: retinopatía (fondo de ojo), nefropatía (alteración del filtrado glomerular estimado por fórmula [CKD-EPI] o *clearance* de creatinina con orina de 24 h, con o sin albuminuria, o daño renal (albuminuria ≥ 30 mg/g en orina de primera micción matinal), neuropatía (examen clínico, y/o velocidad de conducción, y/o electromiograma), enfermedad coronaria (antecedentes de cirugía coronaria, angioplastia o diagnóstico de insuficiencia coronaria), enfermedad cerebrovascular (antecedentes de ACV), enfermedad vascular periférica (Doppler carotideo o de miembros inferiores).

Se consideró HTA en casos de: presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg y/o tratamiento con antihipertensivos. Según el IMC, se clasificó como normopeso (20 - $24,9$ kg/m²), sobrepeso (25 - $29,9$ kg/m²) y obesidad (≥ 30 kg/m²). La CC $>$ a 88 cm y a 102 cm en mujeres y hombres, respectivamente, se consideró aumentada.

Las variables de laboratorio estudiadas fueron: glucemia, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), triglicéridos (TG) y hemoglobina glicosilada A1c (A1c) (promedio de los 2 últimos valores en el último año). Se definió dislipidemia: c-LDL ≥ 100 mg/dl, y/o c-HDL ≤ 50 mg/dl en la mujer y ≤ 40 mg/dl en el hombre, y/o TG ≥ 150 mg/dl y/o tratamiento con fármacos (criterios de la *American Diabetes Association*, ADA)⁷. Se completó un formulario con datos de la historia clínica, antecedentes personales, hábitos, examen físico, presencia de enfermedad coronaria, cirugía de revascularización miocárdica (CRM)

o angioplastia (con o sin colocación de *stent*), ACV, claudicación intermitente, enfermedad carotídea, nefropatía, neuropatía y retinopatía, laboratorio y tratamiento farmacológico específico. Se consideró como objetivo de control de la PA $< 140/90$ mmHg (según criterio ADA)⁷.

La técnica del registro de la PA fue por la medición en tres tomas consecutivas, con intervalos de un minuto, en brazo no dominante, en posición sentada, luego de 5 minutos de reposo. Se empleó un tensiómetro validado, con un manguito compatible con circunferencias de brazo de 22 a 42 cm^{8,9}. Se tomó el promedio de las tres mediciones^{10,11}. Se consideró adherencia: "tomar el medicamento", "seguir el régimen alimentario" y "ejecutar cambios en el modo de vida siguiendo las recomendaciones"¹².

Para evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico se utilizó el cuestionario de Morisky-Green-Levine, que posee una alta sensibilidad (61%)¹³, y consta de cuatro preguntas: "¿Se olvida de tomar alguna vez los medicamentos para su enfermedad?", "¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?", "Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?", "¿Alguna vez le sienta mal dejar de tomarla?". En todos los casos se debe responder "Sí" o "No". Se consideró adherentes a quienes respondieron en forma correcta (No/Sí/No/No), y no adherentes a quienes contestaron diferente¹³.

Para evaluar la calidad de vida se utilizó la prueba de la Organización Mundial de la Salud (OMS-5) del Índice de bienestar. Se solicitó a la persona que indicara para cada una de las cinco afirmaciones cuál definía mejor cómo se había sentido durante las últimas 2 semanas. Se sumaron los puntos de las 5 respuestas y se multiplicó por 4, y se obtuvo una puntuación de entre 0 y 100. Una puntuación menor de 50 indicó bajo bienestar, menor de 28 o si las respuestas del paciente oscilaron entre 0 y 1 en cualquiera de las afirmaciones citadas, indicó síntomas de depresión¹⁴. El análisis estadístico utilizó métodos descriptivos y se emplearon test de chi-cuadrado, t de Student o Mann-Whitney. Se realizó análisis univariado y de regresión logística múltiple de factores asociados con mayor logro de objetivos. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$. Se utilizó el *software intercooler* STATA.

RESULTADOS

Se incluyeron 4709 personas, el 46,6% fue del sexo femenino, el promedio de edad fue de $61,7 \pm 11,6$ años, la duración de la DM2 de $9,6 \pm 7,4$

años, la HbA1c de $7,0 \pm 1,4\%$, el IMC de $31,7 \pm 5,7$ y la CC aumentada del $76,7\%$. Con HTA: 85% en 2006, 83% en 2011 y 81% en 2018 ($p=0,75$). No hubo diferencias en la antigüedad de la HTA entre los estudios. En 2006: $10,3 \pm 8,2$ años, 2011: $9,3 \pm 11,2$ años y 2018: $12,7 \pm 9,4$ años, ($p=0,75$). El IMC y la CC fueron significativamente mayores en 2018 ($p=0,0001$ y $p=0,0004$). Las características generales de la población se muestran en la Tabla 1.

Hubo mayor adherencia a la toma de medicación (Morisky-Green-Levine) en 2018 en relación con 2011 ($68,4\%$ versus $49,3\%$; $p<0,001$). El nivel de bienestar fue del 20% (2011) y del 21% (2018) ($p=0,14$), y presentó síntomas de depresión el $11,7\%$, sin diferencias significativas entre 2011 y 2018 ($p=0,78$).

Logro de metas de presión arterial

El objetivo de la PA $<140/90$ mmHg lo logró el $52,8\%$ de los pacientes hipertensos con DM2 en 2018 y este porcentaje fue significativamente menor que el alcanzado en 2006 ($59,4\%$) y en 2011 ($61,8\%$), con un valor de $p<0,0001$. No hubo diferencias en el logro de la meta de la PA por edad o sexo. Por el contrario, el porcentaje del logro de la meta de c-LDL y de HbA1c aumentó significativamente entre 2006, 2011 y 2018 (Figura 1).

Tratamiento de la hipertensión arterial

En los pacientes hipertensos con DM2, el $6,5\%$ estaba sin tratamiento farmacológico en 2018, porcentaje significativamente mayor a las cortes de 2006 (3%) y de 2011 (2% ; $p=0,0001$) (Figura 2).

El mayor porcentaje de pacientes se trataba con un antihipertensivo: 46% (en 2018 y 2011) y 44% en 2006, con dos el 32% en 2018 y 2006, y 33% en 2011, y con tres 16% (2006), 15% (2011) y 14% (2018). En bajo porcentaje, con cuatro o más fármacos ($5,5\%$, 4% y 3% , en 2006, 2011 y 2018) (Figura 3).

Los fármacos antihipertensivos utilizados en 2006 (FRADYC I), 2011 (FRADYC II) y 2018 (FRADYC III) respectivamente fueron: los IECA, aunque se observó una reducción en el consumo ($68,5\%$, $54,8\%$, 41% ; $p=0,0001$), seguidos por los ARA II, con un aumento en la frecuencia de empleo (21% , 38% y 45% ; $p=0,0001$). Disminuyó el uso de las tiazidas ($29,7\%$, 25% y $16,4\%$; $p=0,0001$) y del atenolol ($21,2\%$, 12% y 8% ; $p=0,001$), mientras

que aumentó el del carvedilol (15% , $21,3\%$ y 25% ; $p=0,0001$) y de la amlodipina ($14,5\%$, $15,4\%$ y $18,8\%$; $p=0,013$). En menor proporción los pacientes estaban tratados con diuréticos de asa, indapamida, espironolactona y nifedipina ($3,2\%$, 2% , $1,7\%$ y $0,9\%$, respectivamente). Se encontraba con tratamiento combinado en dosis fijas en un solo comprimido el $10,5\%$ de los pacientes con DM2 e HTA en 2018, siendo la combinación de medicamentos más frecuente ARA II y tiazidas ($23,2\%$), e IECA y tiazidas en el $13,2\%$. No se usaron combinaciones en dosis fijas en 2006 ni en 2011 (Figura 2).

Análisis univariado

La meta de la PA se alcanzó con mayor frecuencia en las personas con DM2 hipertensas, con IMC <30 kg/m² ($p=0,0001$), con CC <88 cm si era mujer y <102 cm si era hombre ($p=0,0001$), que realizaban actividad física en forma regular ($p=0,0001$), adherentes al tratamiento farmacológico ($p=0,02$), con medicina prepaga ($p=0,001$), que tomaban medicación antihipertensiva ($p=0,0001$), que asistían a los controles trimestrales con el especialista ($p=0,0001$), con HbA1c $<7\%$ ($p=0,0001$), que lograban también el objetivo de c-LDL <100 mg/dl ($p=0,03$) y que no tenían nefropatía ($p=0,03$) ni retinopatía ($p=0,01$). También alcanzaron la meta aquellos individuos de muy alto riesgo cardiovascular, con enfermedad cardiovascular establecida ($p=0,001$). El análisis univariado de los factores asociados al logro de la meta de la PA en DM2 se detalla en la Tabla 2.

Regresión logística múltiple

Lograr la meta de PA en personas con DM2 se asoció con ausencia de cintura de riesgo (OR: $0,66$; IC 95%: $0,53-0,82$; $p=0,0001$), no tener nefropatía (OR: $0,77$; IC 95%: $0,62-0,65$; $p=0,02$), realizar actividad física programada y regular (OR: $1,29$; IC 95%: $1,08-1,54$; $p=0,004$), tener medicina prepaga (OR: $1,4$; IC 95%: $1,17-1,69$; $p=0,0001$), haber realizado más de cuatro consultas con el especialista en el último año (OR: $1,3$; IC 95%: $1,08-1,57$; $p=0,004$) y estar en tratamiento con uno o más antihipertensivos (OR: $1,24$; IC 95%: $1,03-1,48$; $p=0,018$). El análisis multivariado de las variables asociadas al logro de la meta de la PA en personas DM2 se encuentra en la Tabla 3.

Variable	2006 (n=1887)	2011 (n=1493)	2018 (n=1329)	Valor de p
Mujeres (%)	48,5	46,7	46,6	0,44
Edad (años)	62,7±10,9	64,9±11,5	61,9±11,6	0,0001
Tiempo de diagnóstico (años)	9,5±8,4	9,8±7,7	9,6±7,4	0,03
Glucemia (mg/dl)	132,2±44,8	130,8±44,4	135±40,4	0,0001
HbA1c (%)	7,4±1,6	7,2±1,4	7,0±1,4	0,0001
IMC (kg/m ²)	30,8±5,6	31,6±6,5	31,7±5,7	0,0001
Perímetro de cintura (cm)	100,6±14,3	102,5±13,9	103,4±13,5	0,0004
Hipertensión arterial (%)	85	83	81	0,75
Tiempo de hipertensión arterial (años)	10,3±8,2	11,2±9,1	12,7±9,4	0,63
Dislipidemia (%)	80	81,6	81,4	0,73
Enfermedad cardiovascular (%)	43,4	40,4	32,3	0,0001
Actividad física (> 150 min/sem)	27	27,3	29,8	0,8
Cobertura privada (%)	81,4	82,9	82,7	0,4
Nefropatía (%)	19,9	20,7	12,6	0,0001
Neuropatía (%)	-	30,2	19,1	0,0001
Retinopatía (%)	24,4	17,0	10,0	0,0001
Adherencia (%)	-	49,3	68,3	<0,001
Tabaquismo (%)	11,5	11,2	11,7	0,78
Depresión (%)	-	15,2	14,2	0,67
Nivel de bienestar (%)	-	20	21	0,14
Colesterol total (mg/dl)	189,7±39,5	180,55±37,3	172,7±37,3	0,0001
C-LDL (mg/dl)	113,0±38,2	103,0±32,7	96,9±34,3	0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	157,7±90,8	153,08±91,5	155,4±85,8	0,14
C-HDL hombres (mg/dl)	47,6±12,2	48,3±26,2	46,5±18,3	0,0003
C-HDL mujeres (mg/dl)	59,04±40,9	59,45±40,5	62,5±37,8	0,11

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 1: Características generales de la población con diabetes mellitus tipo 2 (n= 4709).

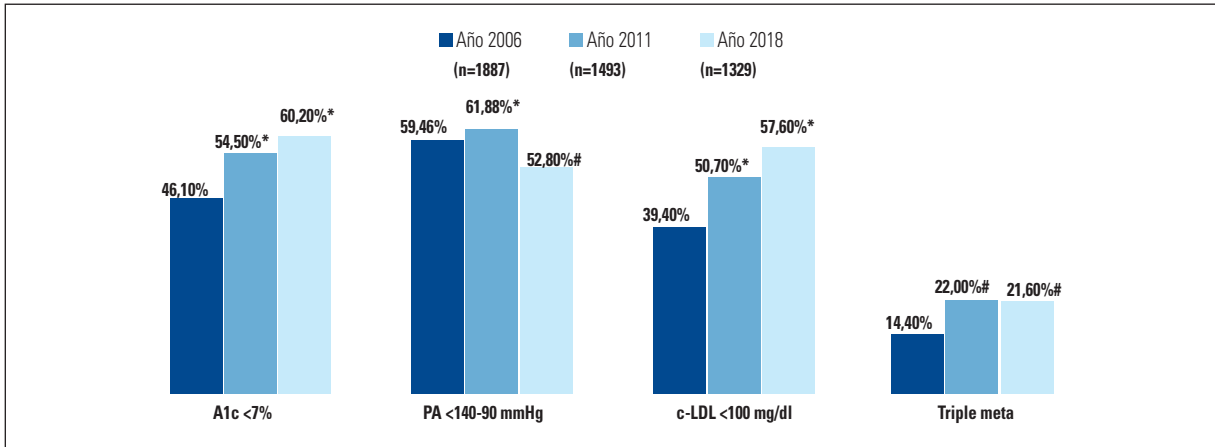
Logro de la meta	Valor de p
Menor IMC (kg/m ²)	p=0,0001
Menor perímetro de cintura (cm)	p=0,0001
Medicina prepaga	p=0,001
Más de cuatro consultas (último año)	p=0,0001
Actividad física >150 min/semana	p=0,0001
Claudicación intermitente	p=0,04
Angioplastia	p=0,001
Enfermedad coronaria aterosclerótica	p=0,001
Enfermedad arterial carotídea	p=0,04
No nefropatía	p=0,03
No retinopatía	p=0,01
Cumplen HbA1c <7%	p=0,0001
Cumplen c-LDL <100 mg/dl	p=0,03
Tratados con al menos un medicamento antihipertensivo	p=0,0001
Adherencia al tratamiento farmacológico	p=0,02

IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2: Análisis univariado de los factores asociados al logro de la meta de la presión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (n=4709).

Regresión logística múltiple. Lograr la meta se asocia con:			
Variable	OR	p	IC 95%
Ausencia de cintura de riesgo cardiometabólico	0.66	0,0001	0,53-0,82
Ausencia de nefropatía	0.77	0,02	0,62-0,65
Realizar actividad física	1.29	0,004	1,08-1,54
Tener medicina prepaga	1.4	0,0001	1,17-1,69
Haber realizado más de cuatro consultas (último año)	1.3	0,004	1,08-1,57
Estar tratado con uno más antihipertensivos	1.24	0,018	1,03-1,48

Tabla 3: Análisis multivariado de variables asociadas al logro de la meta de la presión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (n=4709).



* $p < 0,001$
$p < 0,0001$

Figura 1: Logro de meta HbA1c, de presión arterial y de LDLc en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Argentina, en la vida real, 2006, 2011 y 2018, n=4709).

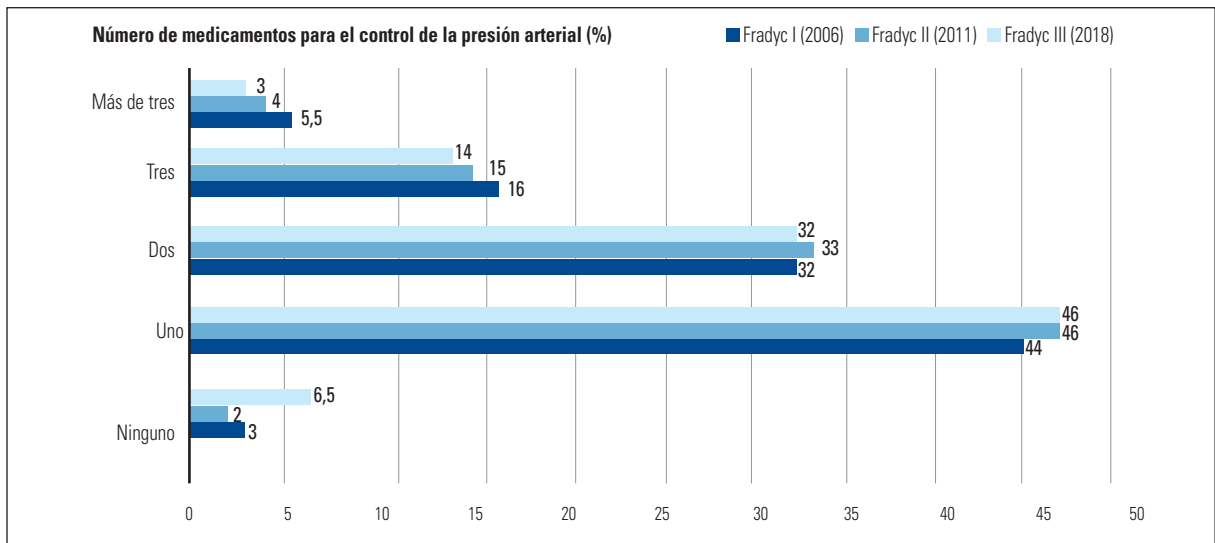


Figura 2: Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Argentina, en la vida real, 2006, 2011 y 2018, n=4709).

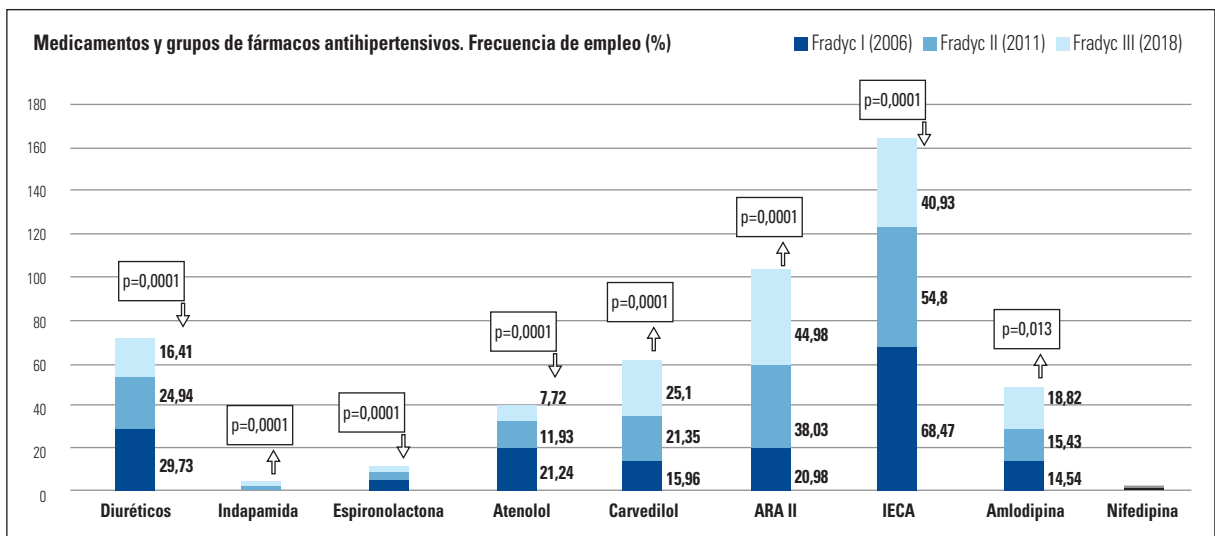


Figura 3: Frecuencia de utilización de fármacos antihipertensivos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Argentina, en la vida real, 2006, 2011 y 2018, n=4709).

DISCUSIÓN

Documentar las tendencias en el tratamiento de la DM y el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) brinda información fundamental para el seguimiento y el planeamiento de políticas públicas en salud. Este estudio demostró que el logro de la meta de la PA $<140/90$ mmHg en pacientes con DM2 e HTA lo alcanzó el 52,8% de la población de 2018. Este porcentaje fue significativamente menor que en 2006 (59,46%) y 2011 (61,88%). No hubo diferencias en el logro de la meta de la PA por edad o sexo.

El NHANES evaluó las tendencias nacionales en el tratamiento de la DM y en el control de los FRCV entre 1999 y 2010. Luego de una década de progreso desde 1999 a 2010, el control de la PA y de la DM2 empeoró en los adultos con DM, mientras que el logro del objetivo del control lipídico se estancó. Al igual que en la población de este estudio, el porcentaje de participantes que logró el objetivo de control de la PA ($<140/90$ mmHg) se redujo en forma significativa de 74,2% a 70,4%⁶.

El porcentaje de personas sin tratamiento antihipertensivo no varió de 2010 a 2018 en el NHANES, siendo significativamente mayor en 2018 en relación con 2006 y 2011 en este estudio.

En este trabajo mejoró el logro de la meta de HbA1c y de c-LDL, y disminuyó la de la PA; la falta de progreso en el logro de la triple meta se debió exclusivamente al menor alcance del objetivo de la PA.

Si bien en el NHANES la utilización de la terapia de combinación farmacológica en los participantes con PA no controlada se redujo, en este estudio, no hubo diferencias en el uso de dos, tres o más antihipertensivos entre 2006, 2011 y 2018. La terapia con combinación de dosis fijas en un solo comprimido se inició en 2018, por lo tanto, no fue posible evaluarlo en nuestro estudio.

Luego de 2010, las combinaciones de fármacos disminuyeron en participantes del NHANES con HTA no controlada. Sin embargo, en el FRADYC no disminuyó el empleo de combinaciones de antihipertensivos, sino que se redujo el empleo de al menos un medicamento para tratar la HTA; es decir, hubo una reducción en el comienzo del tratamiento farmacológico de la HTA, quedando más pacientes hipertensos sin tratamiento.

La falta de tratamiento de la HTA podría ser consecuencia de la inercia clínica y/o de la falta de adherencia al tratamiento, ya que se midió con tensiómetro automático validado y adecuada técnica^{8,14}.

En línea con nuestra investigación (reducción

del control de la PA luego de 2011), en otro estudio comparativo de una serie de encuestas en la población adulta de Estados Unidos ($n=51761$), la proporción de PA controlada aumentó entre 1999 y 2007, no cambió significativamente de 2007 hasta 2013, y luego se redujo a partir de 2013¹⁵.

El empeoramiento del control de la PA pudo deberse a que en 2010 se publicó el ensayo *Action to Control Cardiovascular Disease in Diabetes* (ACCORD) que investigó el efecto de una PAS <120 mmHg en comparación con un objetivo <140 mmHg en personas adultas con DM2 de larga evolución y alto riesgo, orientando a que el control intensivo de la PA no reduce la tasa de eventos mayores cardiovasculares fatales y no fatales, y aumenta el riesgo de eventos adversos graves atribuibles a la medicación antihipertensiva y los eventos renales. Estos resultados fueron la causa y el fundamento que llevó a los expertos a "relajar" la recomendación del objetivo del tratamiento de la PA de <130 mmHg a <140 mmHg. Posteriormente, disminuyó el control de la PA, al igual que el empleo del tratamiento combinado en pacientes con PA no controlada ($\geq 140/90$ mmHg)¹⁶, motivando a modificar las recomendaciones sobre los puntos de corte para hacer diagnóstico de HTA en el consultorio, y el punto de corte para la indicación del tratamiento farmacológico para su apropiado control¹⁷.

Las últimas guías de la ADA definen la HTA en DM2 a valores $\geq 130/80$ mmHg en base a un promedio de dos mediciones obtenidas en más de dos ocasiones. También recomiendan iniciar tratamiento farmacológico cuando la PA se encuentra persistentemente en $>130/80$ mmHg, siendo el objetivo del tratamiento antihipertensivo una PA $\leq 130/80$ mmHg, siempre que sea posible de conseguir sin efectos adversos asociados a la medicación¹⁸.

En las diferentes cortes de los estudios del Grupo FRADYC, el IMC y el perímetro de cintura han ido en aumento. En el análisis univariado, el mayor IMC y la mayor CC se asociaron a un menor logro de la meta de la PA, y en el multivariado la realización de actividad física programada y regular se asoció con el logro de la meta. Estos resultados ilustran la necesidad de intensificar la concientización y la indicación médica de cambios terapéuticos del estilo de vida para el control del riesgo cardiovascular en poblaciones de elevado riesgo¹⁹.

El Registro Nacional de hipertensión Arterial (RENATA), realizado en 2008-2009, fue el primer registro que proporcionó información sobre la prevalencia, el conocimiento de la condición por los

afectados, el tratamiento y el control de la HTA en la Argentina. Incluyó 4006 pacientes (el 4,6% con DM2) e informó: una prevalencia de la HTA del 33,5% en coincidencia con los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la región, que el 37,2% desconoce tener HTA, que el 6,6% de los hipertensos que sabe que tiene HTA no recibe tratamiento, y que uno de cada cuatro hipertensos tratados tiene la PA bien controlada, y además que el control es mejor en las mujeres que en los hombres²⁰.

La prevalencia de la HTA en personas con DM2 es al menos el doble comparada con la población sin DM^{19,20}. En este estudio se realizó un análisis comparativo de la frecuencia de la HTA y del tratamiento antihipertensivo en pacientes con DM2 en la práctica habitual del médico especialista en la Argentina. La frecuencia de la HTA fue igual en los tres períodos (2006, 2011 y 2018), 83%, y su prevalencia refleja mecanismos fisiopatogénicos comunes entre ambas patologías. Al igual que en el *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), la HTA frecuentemente precede a la DM2 conformando el síndrome metabólico que representa una condición clínica de riesgo aumentado de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV). Esto resalta la importancia de realizar el tamizaje de DM2 en todo paciente con HTA con el fin de diagnosticarla en forma oportuna. A pesar de la menor edad y de la menor antigüedad de la DM, los pacientes de la corte de 2018 presentaron mayor frecuencia de obesidad, con c-HDL más bajo en hombres; todos componentes del síndrome metabólico asociado a la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia compensadora. La hiperinsulinemia estimula el sistema nervioso simpático provocando vasoconstricción periférica, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y retención de sodio, con producción de citoquinas inflamatorias y vasoconstrictoras, mecanismos asociados tanto a la DM2 como a la HTA^{21,22}. A diferencia del RENATA y del RENATA 2, en la población de DM2 con HTA de este estudio no se encontraron diferencias por edad o sexo en el logro de la meta de PA <140/90 mmHg.

La disminución en el control de la PA en DM2 confiere un riesgo significativo de enfermedad microvascular, eventos cardiovasculares y muerte entre adultos con DM2. El descenso en el logro de la meta de la PA puede presagiar un posible aumento de las complicaciones de la DM. Después de disminuciones constantes entre 1995 y 2010, las tasas de emergencias hiperglucémicas y amputaciones

en miembros inferiores comenzaron a aumentar entre adultos estadounidenses con DM2, mientras que las tasas de la enfermedad renal en etapa de enfermedad avanzada, el ACV y el infarto agudo de miocardio, que venían en descenso, se estabilizaron después de 2010²³. Esto resalta la necesidad urgente de intervenciones y estrategias que reanuden de manera segura el progreso en el control de los factores de riesgo en DM2.

Lograr el control de la HbA1c y de la PA a menudo implica el uso de múltiples fármacos^{26,27}. Sin embargo, solamente el 47,4% de los participantes utilizaba más de un medicamento para la DM2 y el 54% de los DM2 con HTA estaba tratado con más de un medicamento para reducir la glucosa o la PA; el porcentaje coincide con el NHANES 1999-2018: el 52,8% de aquellos con una PA \geq 140/90 mmHg fue tratado con dos o más fármacos antihipertensivos⁶.

En el RENATA 2, el 73% estaba tratado con un solo fármaco y de ellos solo el 30% logró la meta de PA <140/90 mmHg, lo que indica que la mayoría de los pacientes necesitaría dos o más antihipertensivos.

La elevada proporción de personas con HTA que recibía monoterapia podría explicar la baja tasa del control de la PA. También se demostró que quienes utilizaban una combinación de dosis fija en un comprimido tenían mejor control. El 8,2% del total de los hipertensos del RENATA 2 utilizaba combinaciones de proporción fija en un comprimido, proporción similar a este estudio (FRADYD), que fue del 10,3%, y tuvieron una mayor frecuencia del logro de la meta de la PA comparados con una terapia combinada que no incluyó dosis fija. En el RENATA 2, el 43,6% de los hipertensos tratados con fármacos tenía controlada la PA, un porcentaje menor al de este estudio, donde el 52,8% de los DM2 hipertensos con fármacos alcanzó el objetivo de la PA.

Los pacientes enrolados en el RENATA 2, que usaban la combinación de proporción fija en un comprimido, tuvieron una mayor frecuencia del logro del objetivo de la PA que los que estaban con una terapia combinada, que no incluyó una combinación de proporción fija. La mitad de los pacientes del RENATA 2 tenía buena adherencia farmacológica con apropiado control de la PA que fue significativamente mayor que en los no adherentes²³.

En este estudio, la adherencia terapéutica valorada mediante el cuestionario de Morisky-Green-Levine se asoció con mayor frecuencia de lograr la meta <140/90 mmHg, y si bien aumentó

la adherencia a la terapia farmacológica (68,4% versus 49,3%, en 2018 versus 2011), se redujo el alcance de la meta de la PA entre las dos cortes epidemiológicas²⁴.

Los antihipertensivos más utilizados fueron IECA en disminución, seguidos por ARA II en aumento. Disminuyeron las tiazidas y el atenolol, y aumentaron el carvedilol y la amlodipina. La frecuencia del empleo de dos, tres o más hipotensores fue similar entre las tres cortes. Lo que se redujo fue la frecuencia de utilización de un fármaco, es decir, el inicio del tratamiento antihipertensivo. En 2018 se introdujo el uso de combinaciones de proporción fija en un comprimido y predominó ARA II con tiazidas.

Cabe destacar la disminución en el porcentaje de empleo de al menos un antihipertensivo en las personas hipertensas con DM2; ello podría guardar relación con la inercia terapéutica para el inicio del tratamiento farmacológico o con menor detección de la HTA con la técnica de tamizaje empleada (medición de la PA en consultorio). Las personas con DM2 tienen HTA enmascarada con mayor frecuencia que aquellas sin DM, de modo que utilizar el monitoreo domiciliario de la PA (MDPA), y sobre todo el monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA), permitiría diagnosticar la pérdida del ritmo cronobiológico de la PA (patrones *non dipper*, *hiperdipper* o patrón inverso) y la HTA enmascarada, no evidenciables con la medición de la PA en la consulta médica.

De este modo, e inspirados en el monitoreo continuo de glucosa o en lo que representa la HbA1c en el tratamiento de la DM, se hacen necesarias nuevas herramientas y métricas de tamizaje de la HTA en las personas con DM. Un monitoreo continuo de la PA, con métricas asociadas con la predicción del riesgo de daño del órgano blanco, según el tiempo diario de permanencia en el rango objetivo y el tiempo por encima del rango objetivo por períodos de tiempo determinados, y las medidas de variabilidad de la PA, serían un marco normativo para estudios de investigación que permitirían un ajuste individualizado del tratamiento según el riesgo cardio-reno-metabólico de cada una de las personas con DM asistidas.

Nuestros resultados indican que un porcentaje considerable de pacientes con factores de riesgo no controlados puede beneficiarse de un tratamiento más agresivo.

En línea con nuestros trabajos previos (FRADYC I y II), se incrementó el uso de antihipertensivos de

segunda generación (ARA II, carvedilol) en comparación con el empleo de grupos farmacológicos más antiguos (IECA, atenolol), observándose un mayor uso de la amlodipina y una reducción de las tiazidas con aumento de la indapamida; estos hallazgos representan un cambio positivo hacia un tratamiento más seguro con menores efectos adversos metabólicos y mayor grado de protección renal. Sin embargo, el empleo de estos antihipertensivos más modernos fue bajo, probablemente porque resultan más costosos. En la medida en que estos fármacos se vuelvan genéricos, y que las nuevas guías recomienden el inicio combinado de antihipertensivos modernos como losartán/amlodipina a bajas dosis con titulación mensual (como la Guía Hearts de la OPS en conjunto con el Ministerio de Salud de la Nación Argentina implementada actualmente en atención primaria en Argentina), podría traducirse en un acceso expandido, con cambios favorables en el control de la PA de las personas con DM2 e HTA^{25,26}.

La reducción de la PA en DM2 disminuye la mortalidad total, las muertes por eventos cardiovasculares, infarto del miocardio, ACV, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, retrasa la aparición de lesiones microvasculares y disminuye su progresión²⁷. Para el tratamiento de la HTA en personas con DM2 frecuentemente es necesario asociar fármacos como lo sugieren las guías actuales²⁸. En esta población, el 47,5% requirió terapia antihipertensiva combinada.

Un IECA o ARA II debe ser un componente habitual del tratamiento de este grupo de pacientes de no mediar contraindicación porque, además, disminuyen la aparición y progresión de las lesiones microvasculares renales^{19,28}. En nuestro estudio, el 85,9% de los pacientes estaba tratado con estos fármacos solos o asociados.

Encontramos un elevado porcentaje de pacientes con betabloqueantes que quizás se deba a que tengan una indicación cardiológica, fundamentalmente por enfermedad coronaria. De hecho, el porcentaje de DM2 hipertensos tratados con betabloqueantes coincide con la frecuencia de los que tenían enfermedad cardiovascular. La frecuencia de enfermedad cardiovascular en 2018 fue del 32,3%, significativamente inferior que en 2006 (43,4%) y 2011 (40,4%). La frecuencia de ECV en este estudio coincide con la frecuencia reportada por el estudio CAPTURE Internacional (31,8%)²⁹.

En el análisis univariado el logro del objetivo de la PA se asoció a menor frecuencia de nefropatía

y retinopatía. Según lo observado en el UKPDS, cuando se asocian ambas condiciones clínicas, DM2 e HTA, aumenta tanto el riesgo de las complicaciones microvasculares como la progresión de estas³⁰. En el caso de la nefropatía, en el riñón dañado, la disfunción de los mecanismos de autorregulación a nivel de la arteriola aferente da lugar a que el incremento de la PA sistémica se transmita al interior del glomérulo. La HTA en el capilar glomerular se asocia con el desarrollo de esclerosis glomerular (lesión de Kimmelstiel-Wilson) y deterioro progresivo de la función renal. Por otra parte, la vasoconstricción de la arteriola eferente produce isquemia tubular. La proteinuria, marcadora de daño renal, es por sí misma un factor de progresión de la nefropatía. El acúmulo de proteínas filtradas en las células tubulares activa vías proinflamatorias, profibróticas y citotóxicas que contribuyen a la lesión túbulointersticial y a la cicatrización renal. Así, la HTA favorece la progresión de la ERC mediante el empeoramiento de la función renal y el aumento de la proteinuria. La proteinuria favorece, a su vez, el daño renal³⁰.

Esto ubica al paciente hipertenso con DM2 en una categoría de riesgo cardiovascular alto que justifica el objetivo de cifras más exigentes para el control de la PA (<130/80 mmHg) si son toleradas sin efectos adversos asociados a la medicación, particularmente en personas jóvenes, con corto tiempo de diagnóstico, sin comorbilidades y con larga expectativa de vida, en quienes objetivos más estrictos tendrían beneficios a nivel renal a largo plazo o en quienes el riesgo de ACV es sustancial³⁰.

En este estudio, las personas que contaban con medicina prepaga tuvieron más probabilidades de alcanzar los objetivos de la PA. Estas brechas son preocupantes dado que las tasas de complicaciones relacionadas con la DM son más altas en las minorías raciales o étnicas y en las poblaciones sin seguro médico, según reportó el estudio *Prospective rural and urban epidemiology* (PURE)³¹.

Las fortalezas de este estudio son: se analizaron los datos nacionales en una muestra de adultos con DM2 desde 2006 a 2018. Los mismos se recopilaban de manera aleatoria y sistemática por médicos capacitados utilizando protocolos estandarizados en la atención clínica habitual, lo que representa el escenario de la vida real. El gran tamaño muestral para un estudio de la vida real permite tener el poder para detectar apropiadamente cambios en el control o el tratamiento de la HTA en personas con DM2. Participaron centros de

ciudades de distintas regiones y distritos del país: CABA, Mendoza, Entre Ríos, Salta, Neuquén, La Plata, Lomas de Zamora, Lanús, Morón, Castelar, General Rodríguez, Bella Vista, San Pedro, San Martín, La Matanza, Boulogne, Florida, Martínez, San Isidro, Pilar.

Existen limitaciones que deben considerarse en la interpretación de los resultados. Definimos el control de los FRCV utilizando objetivos de tratamiento según las guías de 2018, pero las recomendaciones cambiaron durante el período de estudio, siendo el objetivo $\leq 130/80$ mmHg antes de 2010, de $\leq 140/90$ mmHg a partir de 2011 y volviendo a ser de $\leq 130/80$ mmHg en 2023³².

Los datos sobre el uso de medicamentos pueden estar sujetos al sesgo del recuerdo, sin embargo, se contrastó el informe de los pacientes con lo detallado en la historia clínica en el momento de la consulta. Por lo tanto, los hallazgos reflejan en gran medida el tratamiento y control de la PA en personas con DM2 en el período evaluado. El cuestionario de adherencia de Morisky-Green-Levine es un método indirecto para evaluar la adherencia farmacológica que tiene la ventaja de ser de fácil aplicación en la práctica clínica, aunque es menos seguro que las pruebas directas. Sin embargo, el análisis multivariado indica que realizar actividad física en forma regular, tener menor CC, tomar los antihipertensivos indicados y tener un control trimestral con el médico especialista, correlaciona con el logro de la meta de la PA. Estos datos orientan a una mayor adherencia a las recomendaciones acordadas y consensuadas con el equipo de salud.

Todos los investigadores eran especialistas, miembros de un grupo de investigación de la Sociedad Argentina de Diabetes, con más probabilidades de lograr un mejor control de la PA, de la DM y de los FRCV, y probablemente más enfocados en lograr los objetivos terapéuticos.

CONCLUSIONES

En esta población de 4709 personas con DM2, la frecuencia de la HTA fue del 83% e igual en las tres cortes epidemiológicas. El objetivo de la PA <140/90 mmHg se logró con mayor frecuencia en 2011 (61,88%) y con menor frecuencia en 2018. El logro de la PA se asoció con actividad física programada y regular, tener prepaga, realizar consultas trimestrales con el médico y estar en tratamiento con al menos un antihipertensivo. Estas variables (salvo tener prepaga que, aunque resulte injusto por la desigualdad en el acceso a la salud que

implica) denotan una mayor adherencia farmacológica y no farmacológica. También lograron con mayor frecuencia la meta los pacientes con DM2 e HTA de muy alto riesgo y con enfermedad cardiovascular establecida.

Si bien aumentó la adherencia farmacológica, se redujo el logro de la meta terapéutica de la PA en la corte de 2018. El menor alcance de la meta se asoció con mayor obesidad central y tener nefropatía. Si bien los pacientes de la corte de 2018 fueron más adherentes, tuvieron mayor IMC y perímetro de cintura en relación con las cortes anteriores, es decir, padecían un síndrome de disfunción metabólica más severo.

Los antihipertensivos más utilizados fueron IECA en disminución, seguidos por ARA II en aumento. Disminuyeron las tiazidas y el atenolol, y aumentaron el carvedilol y la amlodipina. La frecuencia del empleo de dos, tres o más hipotensores fue similar entre las tres cortes. Lo que se redujo fue la frecuencia de utilización de un fármaco, es decir, el inicio del tratamiento antihipertensivo. En 2018 se introdujo el uso de combinaciones de proporción fija en un comprimido y predominó ARA II con tiazidas.

El tratamiento de la DM2 debe ser multifactorial e interdisciplinario, optimizando los objetivos terapéuticos de todos los factores de riesgo para lograr el mayor impacto en la prevención de los potenciales trastornos evolutivos graves e incapacitantes de la enfermedad, y en la reducción del riesgo cardio-reno-metabólico. Los resultados de este estudio (donde los DM2 de la última corte -2018- tenían significativamente mayor grado de obesidad y adiposidad central, con menos años de diagnóstico de la DM, menor frecuencia de enfermedad cardiovascular y trastornos evolutivos microangiopáticos, en comparación con las cortes de 2006 y 2011) orientan a resaltar la importancia de intervenir para empoderar y motivar a las personas con DM2 e HTA para adherir al tratamiento farmacológico y no farmacológico, incorporando hábitos saludables, y para asistir a los controles médicos periódicos.

La disminución en el logro de la meta de la PA en la corte de 2018 comparado con los años anteriores apela a reevaluar la inercia terapéutica, la falta de adherencia a los tratamientos de cambios en el estilo de vida y a la toma correcta de la medicación indicada, y resalta la necesidad de intervenir brindando educación dirigida a concientizar a la comunidad y al equipo de salud, lo que permitiría mejorar los resultados, disminuir las complicaciones a largo plazo y prolongar la supervivencia.

Agradecimientos

A los Grupos FRADYC I, FRADYC II y FRADYC III que participaron en la recolección de datos, integrados por: Alejandra Alcaya, Cecilia Araya, Susana Apoloni, Bárbara Arinovich, Judith Bendahan, Guillermo Burlando, Carlos Buso, María del Valle Castro, Alejandro Chertkoff, Mónica Chiaradio, Alicia Corrado, Laura Costa, Héctor Cutulli, Liliana Fazio, Norma Ferrari, Graciela Fuente, Susana Fuentes, Sandra Fusaro, Fabiana Dávila, Claudia Dotti, Karina Gallardo, Alicia García, Carolina Gómez Martín, Claudio González, Maite Gorrini, Cristina Grosso, Solange Houssay, Ana Laura Iturrospe, Helga Kohl, Gloria Lastretti, María Amelia Linari, Eva López González, Ángela Luongo, Liliana Lozano, María Elena Marcovechio, Marina Jorgelina Marco, Marina Margossian, María del Pilar Muñoz Mariño, Sandra Maserati, Estrella Menéndez, Julieta Méndez, Silvana Milrad, Milagros Moreno, Carolina Muratore, Mariana Novo, Miriam Orrego, Noemí Passarín, Roxana Pilotti, Paula Pinto Jez, María Cecilia Preiti, María Rosa Quintieri, Rosa Raineri, Federico Reissig, María Lidia Ruíz Morosini, Maximino Ruiz, Melina Sabán, Silvio Schraier, María Cristina Varela, Fabiana Vázquez, Olguita Vera, Beatriz Villarroel Parra y Diego Wappner.

A la Dra. Marina Houry, por el análisis estadístico de datos recolectados.

A nuestros asesores expertos, los Dres. Silvio Schraier y Guillermo Dieuzeide, y la Dra. Eva López González por todo lo compartido y aprendido, por continuar ilustrándonos, enseñándonos y acompañándonos en cada nuevo proyecto y reunión de intercambio de experiencias y conocimientos.

Al Comité de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo de Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) por financiar los honorarios de los análisis estadísticos y los costos de publicación del artículo.

Al Dr. Guillermo Burlando, Maestro de la Medicina y de la Diabetología (1936-2024), el niño con diabetes que se convirtió en una eminencia médica para tratar la enfermedad. El pionero fundador del Comité de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo de Cardiovascular de la SAD, por mostrarnos el camino con generosidad y entrega. Por estar siempre contagiando la alegría de realizar la hermosa tarea de preservar y proteger la salud y la vida de las personas con diabetes. Por impulsarnos a buscar la verdad a través de la investigación clínica. Su vida y ejemplo laten en cada uno de nosotros y en todos aquellos que se dedican a su tarea con vocación y compromiso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recursos/3ra-encuesta-nacional-de-factores-de-riesgo-2013-presentacion> (consultado mayo de 2024).
2. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf (consultado mayo de 2024).
3. Ebsstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403-418.
4. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, Nielsen FS, Parving HH. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994 Nov; 17 Suppl 1:1247-5.
5. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000 Aug 12; 321(Suppl) 7258:412-9.
6. Fang M, Wang D, Coresh J, et al. Trends in diabetes treatment and control in US adults, 1999-2018. *N Engl J Med* 2021 June 10; 384(23):2219-2228. doi:10.1056/NEJMsa2032271.
7. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular disease and risk management. *Standards of Medical Care in Diabetes* 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S86-S104. doi: 10.2337/dc18-S009.
8. Marín M, Bendersky M, Paez O, et al. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. *Rev Arg Cardiol* 2018; 86(Sup2). Acceso: mayo de 2024.
9. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial, 2019. Buenos Aires, Argentina. Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/ent/index.php/informacion-equipos-de-salud/guias-de-practica-clinica>. Consultado: mayo de 2024.
10. Delucchi A, Marín M, Páez O, Bendersky M, Rodríguez P, et al. Principales conclusiones del Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. *Hipertens Riesgo Vasc* 2019; 36(2):96-109.
11. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32(1):3-15.
12. Sabate E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva, World Health Organization. 2003. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992>. Consultado marzo de 2024.
13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24:67-74.
14. OMS-5. Índice de bienestar (versión 1998). Disponible en: https://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/Documents/WHO5_Spanish.pdf. Consultado marzo de 2024.
15. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA* 2020; 324:1190-200.
16. Cushman WC, Evans GW, Byington RP. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 April 29; 362(17):1575-1585. doi:10.1056/NEJMoa1001286.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2019; 72(2):160.e1-e78.
18. ElSayed NA, Aleppo G, et al. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1):S158-S190.
19. López González E, Ruiz ML, Luongo AM, et al; en nombre del Grupo FRADYC. Estudio multicéntrico de hipertensión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 realizado por especialistas en Argentina. *Revista ALAD* 2011; 1(1):29-35.
20. Marín MJ, Fábregues G, Rodríguez PD, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Rev Arg Cardiol* 2012; 80(2):121-129.
21. Visseren FLJ, Mach FO, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology (EAPC) and 12 medical societies. *European Heart Journal* 2021; 00:1-111 doi: 101093/eurheartj/ehab484.
22. Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in diabetes-related complications. *JAMA* 2019; 321(19):1867-1868. doi: 101001/jama.2019.3471.
23. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA-2. *Rev Argent Cardiol* 2017; 85:340-346. doi:107775/rac.v85.i4.11061.
24. Houssay S, López González E, Luongo A, Milrad S, Linari MA. Diabetes tipo 2. ¿En la vida real es posible lograr la meta glucémica? *Medicina (Buenos Aires)* 2022; 82:714-721.
25. Marx N, Federici M, Schütt K. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2023; 00:1-98 doi: 101093/eurheartj/ehad192.
26. OPS-OMS (oficina regional para las Américas). HEARTS Mejorar el control de la hipertensión en 3 millones de personas. Experiencias de los países sobre la elaboración e implementación de programas. Organización Panamericana de la Salud 2020.
27. Giménez S, Piskorz D, Arrupe A, et al. Posición de la Federación Argentina de Cardiología acerca del Documento intersocietario que alerta sobre la alta prevalencia de complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2023; 52(1).
28. Cosentino F, Verma S, Ambery Ph et al. Cardiometabolic risk management: insight from a European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *European Heart Journal* 2023; 00:1-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehad445
29. Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, et al. CAPTURE Study Investigators. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc Diabetol* 2021 Jul 27; 20(1):154. doi: 10.1186/s12933-021-01344-0.
30. Houssay S, Milrad S, Luongo A, et al; en nombre del Comité de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular de la SAD. ¿Como individualizar el tratamiento de la hipertensión arterial en las personas con diabetes mellitus tipo 2? *Rev Soc Arg* 2022; 56 (2):48-52.
31. Yusuf S, Joseph Ph, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10226):795-808. doi: 10.1016/S014-6736(19)32008-2.
32. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes 2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl. 1):S158-S190.

Rendimiento diagnóstico del factor de anemia microcítica en la evaluación de la deficiencia de hierro funcional en la enfermedad renal diabética

Diagnostic performance of microcytic anemia factor in the evaluation of functional iron deficiency in diabetic kidney disease

Pedro Aro¹, Christian Lezama², Dayana Solano², José Castillo², Billy Sánchez Jacinto², Rodrigo Paredes³, Max Acosta⁴, Helard Manrique⁴

RESUMEN

Introducción: la medición del factor de anemia microcítica (Maf@) es rápida y rentable. Diversos estudios demuestran su utilidad en el estudio del metabolismo del hierro, sin embargo, su desempeño en el diagnóstico de la deficiencia del hierro funcional (DHF) es limitado.

Objetivos: evaluar el rendimiento diagnóstico del Maf@ y establecer el punto de corte para la detección temprana de la DHF en personas con enfermedad renal diabética (ERD).

Materiales y métodos: estudio transversal. Se incluyeron 160 personas con diagnóstico de ERD que acudieron al Centro de Investigación en Diabetes Obesidad y Nutrición (CIDON) en Lima (Perú) durante 2022-2023. Se estableció como criterio diagnóstico de la DHF un valor del equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) <29 pg. El Maf@ se calculó por la fórmula: $Maf@ = ([Hb \times VCM] / 100)$. Se utilizó la curva de la característica operativa del receptor (receiver operating characteristic, ROC) con el área bajo la curva (area under the curve, AUC) para predecir la DHF.

Resultados: la frecuencia de la DHF fue del 89,4%. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el Maf@ y la DHF ($p=0,005$). El análisis de la curva ROC para Maf@ mostró un AUC de 0,706 ($p=0,001$), con un punto de corte de 10,85 (sensibilidad del 70,59% y especificidad del 69,93%) para la detección de la DHF en personas con ERD.

Conclusiones: el Maf@ presenta un desempeño moderado en la identificación de la DHF, pudiendo ser una potencial herramienta en el cribado de pacientes con ERD.

Palabras clave: enfermedad renal diabética; anemia; diabetes mellitus tipo 2; trastornos del metabolismo del hierro.

ABSTRACT

Introduction: measurement of microcytic anemia factor (Maf@) is rapid and cost-effective. Studies demonstrate its usefulness in the study of iron metabolism, however its performance in the diagnosis of functional iron deficiency (FID) is limited.

Objectives: to evaluate the diagnostic performance of Maf@ and to establish the cut-off point for early detection of DHF in diabetic kidney disease (DKD).

Materials and methods: cross-sectional study. We included 160 people with a diagnosis of DKD who attended the Diabetes, Obesity and Nutrition Research Center (CIDON) in Lima (Peru) during 2022-2023. A reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) value <29 pg was established as a diagnostic criterion for FID. The Maf@ was calculated by the formula: $Maf@ = ([Hb \times VCM] / 100)$. The receiver operating characteristic curve (ROC) with the area under the curve (AUC) was used to predict FID.

Results: the frequency of FID was 89.4%. A statistically significant relationship was found between Maf@ and FID ($p=0.005$). ROC curve analysis for Maf@ showed an AUC of 0.706 ($p=0.001$) with a cutoff point of 10.85 (sensitivity 70.59% and specificity of 69.93%) for the detection of DHF in people with DKD.

Conclusions: Maf@ has a moderate performance in the identification of FID and could be a potential tool in the screening of patients with DKD.

Key words: diabetic kidney disease; anemia; type 2 diabetes mellitus; iron metabolism disorders.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (125-131)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (125-131)

¹ Médico General, Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON), Lima, Perú

² Tecnólogo Médico, especialista en Laboratorio Clínico, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

³ Médico General, Internal Medicine Unit, Mount Sinai Beth Israel Hospital, Nueva York, Estados Unidos

⁴ Médico especialista en Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Clínica Delgado AUNA, Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON), Lima, Perú

Contacto del autor: Pedro Aro

E-mail: pedro.aro.g@upch.pe

Fecha de trabajo recibido: 31/5/2024

Fecha de trabajo aceptado: 17/7/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología caracterizada por un deterioro de la tasa de filtración glomerular (TFG <60 ml/min/1,73)¹, que constituye un problema de salud pública debido a las altas tasas de morbilidad y mortalidad que genera², teniendo una prevalencia de aproximadamente el 10%³. La causa más frecuente de ERC se debe principalmente a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) entre un 30% y 50%, seguida de la hipertensión arterial con un 27,2%^{1,4}. En nuestro país, cerca del 11% padece esta enfermedad⁵, y la DM2 es la causa más frecuente⁶.

La anemia es una complicación común en los pacientes con ERC que puede ocurrir en el 50% de los casos que no se dializan, incrementándose a medida que progresa la enfermedad⁷. Pueden provocarla diferentes factores⁸, entre ellos, la insuficiente producción de eritropoyetina y la deficiencia de hierro (DH)⁹; esta última se encuentra hasta un 77,9% de los casos¹⁰, y puede ser absoluta (DHA) o funcional (DHF). En la DHA las reservas de hierro están muy reducidas o ausentes, mientras que en la DHF son adecuadas, pero su disponibilidad está alterada y no se puede incorporar a los precursores eritroides, siendo influenciado por la elevación de los niveles de hepcidina y la inflamación, impidiendo la hemoglobinización normal del eritrocito^{11,12}. La anemia por DHF en estos pacientes se ha encontrado hasta en un 36,9%¹³, y se ha asociado a un aumento del riesgo de mortalidad y hospitalización, por lo que es importante su monitoreo y manejo oportuno¹⁴.

El metabolismo del hierro en la ERC se valora principalmente por la ferritina y la saturación de la transferrina, pero su principal limitación es que pueden verse afectados por el estado inflamatorio¹⁵. En los últimos años, la hemoglobina en los reticulocitos se ha constituido como una herramienta valiosa para el diagnóstico de la DH en sus diferentes estadios^{16,17}. Su utilidad también se encontró en el diagnóstico de DHF en pacientes con procesos inflamatorios. Jamian et al.¹⁸ demostraron que el equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) tenía una buena *performance* para valorar el estado del hierro, incluso siendo superior a la ferritina, pero tiene como limitación que solo puede realizarse en algunos analizadores hematológicos.

Los analizadores hematológicos de Beckman Coulter incluyen el factor de anemia microcítica (Maf®) como uno de sus parámetros, determinado por fórmulas matemáticas a partir de valores del

hemograma¹⁹, y demostraron utilidad como marcador de DH, tanto en atletas sanos como en casos de enfermedad cardíaca congénita²⁰. En niños con fiebre mediterránea familiar se comprobó su uso para diferenciar anemia por DHF y DHA²¹. Urrechaga et al.²² mencionan que el Maf® puede ser una herramienta confiable para detectar el estado de eritropoyesis de hierro en ciertas patologías inflamatorias; a pesar de esto, la literatura es limitada en personas con enfermedad renal diabética (ERD).

Los pacientes con ERD presentan como complicación frecuente la DHF, siendo causa de morbilidad¹³. La dificultad en el uso de los diferentes marcadores existentes para su valoración genera la búsqueda de herramientas convenientes y rentables. Diversos estudios reportan que el Maf® podría ser una prueba rápida y factible para evaluar alteraciones en el metabolismo del hierro^{19,20}; sin embargo, su uso en el diagnóstico de la DHF con coexistencia de patologías inflamatorias crónicas es limitado. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo evaluar el rendimiento diagnóstico del Maf® y establecer el punto de corte para la detección temprana de la DHF en la ERD.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio transversal que incluyó pacientes con diagnóstico de ERD que acudieron al Centro de Investigación en Diabetes, Obesidad y Nutrición (CIDON) en Lima (Perú) de agosto de 2022 a enero de 2023.

Participantes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ERD seleccionados aleatoriamente de las historias clínicas. Se excluyeron aquellos con un VCM > 100 fl en el hemograma, terapia de reemplazo renal, antecedentes de hemoglobinopatías, evidencia de sangrado, infección o transfusión sanguínea en los últimos 6 meses y/o uso de corticoesteroides.

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño muestral se usó el *software* Open Epi versión 3.01 para comparar dos medias. Se utilizó una potencia del 80%, una razón de 1 y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para Maf® se consideró una media de 11,4 y una desviación estándar (DE) de 1,5 para el grupo sin deficiencia de hierro, mientras que para el grupo con deficiencia de hierro se usó 10,7 y 1,5

como media DE respectivamente según el estudio de Gezgin et al.²¹, obteniendo un tamaño muestral de 146 participantes. Además, se consideró una tasa de rechazo del 10% por lo que se estableció usar una muestra de 160 personas. Debido a la heterogeneidad en la cantidad de pacientes con DH, se determinó realizar una potencia estadística de la muestra dando una potencia del 84%.

Recopilación de datos y variables

Los datos demográficos básicos (edad y sexo), los antecedentes de importancia (uso de medicamentos, uso de agentes estimulantes de eritropoyetina y estadio de la ERC) y los resultados de laboratorio de los últimos 3 meses (TFG, creatinina, glucosa basal y HbA1c) se recolectaron de las historias clínicas. El conteo de células sanguíneas y el equivalente de hemoglobina reticulocitaria (Ret-He) se obtuvieron del hemograma (para esto a los participantes no se les pidió un ayuno previo ni se modificó la terapia antidiabética ya que no fue posible un seguimiento estrecho).

Se tomó una muestra de 3 ml de sangre venosa en un tubo con anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético tripotásico (EDTA K3). La muestra se procesó en el analizador hematológico Sysmex XN 1000 (Sysmex Corporation, Japón) según las instrucciones del fabricante, el cual emplea el método de citometría de flujo fluorescente. El instrumento da resultados para el número absoluto de hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), volumen corpuscular medio (VCM) (fl), hemoglobina corpuscular media (HCM) (pg), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (g/dL) y Ret-He (pg). Los resultados se validan con controles de calidad interno en tres niveles. El Ret-He en dicho equipo tiene un valor de $\geq 0,9$ y una precisión con un coeficiente de variación del 5% o menos, según el manual del equipo. El valor de Maf[®] se calculó con la siguiente fórmula: $Maf^{\circledast} = [(Hb \times VCM) / 100]$.

Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de las variables con métodos gráficos y numéricos. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y/o porcentajes. Las variables numéricas con distribución normal se presentaron como media \pm DE, mientras que aquellas variables que no tuvieron distribución normal se mostraron como mediana y percentiles (p25-p75).

En el análisis bivariado se comparó la distribución de las variables del estudio con la DHF (categoriza-

da utilizando un punto de corte 29 pg para Ret-He)²³ empleando para las variables continuas la prueba de T de Student o la prueba U de Mann-Whitney según los criterios de normalidad; además, para las variables categóricas se usaron la prueba de chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. El valor de Maf[®] se calculó en el programa *Microsoft Excel* para Windows versión 10.

Se utilizó el análisis de la curva característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*, ROC) para evaluar el rendimiento diagnóstico del Maf[®] para estudiar la DHF tomando a la Ret-He como parámetro de medida; se obtuvieron los puntos de corte en función de la combinación óptima de la sensibilidad y la especificidad. Las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró un nivel de significancia del 5%. Para el análisis estadístico se usó el programa estadístico STATA versión 17 para Windows (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos). Los gráficos se realizaron en el programa *Med Cal software* versión 22.020.

Aspectos éticos

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia de Lima, Perú, previo a su ejecución, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Luego de informar detalladamente a todos los participantes sobre el estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con ERD

En el estudio se incluyeron 160 personas con diagnóstico de ERD. Cerca de la mitad de los participantes pertenecía al sexo femenino (53,1%). La media (\pm DE) de edad fue de $68 \pm 10,1$. El 62,5% usaba al menos un medicamento antidiabético como parte de su tratamiento. El estadio de ERC más frecuente fue el G3a (48,8%). La DHF se halló en el 89,4% de los pacientes (Tabla 1).

Relación entre la DHF con las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con ERD

En la Tabla 2 se observa una relación estadísticamente significativa entre la DHF con la TFG ($p=0,013$) y los estadios de la ERC ($p=0,027$). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la DHF y las constantes corpusculares VCM y HCM ($p=0,009$ y $p=0,003$ respectivamente).

te). La mediana (p25-p75) del Maf® fue menor en los pacientes con DHF (p=0,005).

Evaluación del rendimiento diagnóstico del Maf® como marcador de DHF en ERD

Se realizó la curva ROC para Maf® para evaluar su rendimiento diagnóstico como marcador de DHF cuando el valor de Ret-He era <29 pg. El área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) fue de 0,706 (IC 95%: 0,629-0,775; p=0,001), con un punto de corte de 10,85 para diferenciar pacientes con DHF, con una sensibilidad del 70,89% y una especificidad del 69,93% (Figura).

Características	n (%)
Sexo	
Femenino	85 (53,1)
Masculino	75 (46,9)
Edad (años)*	68,0±10,1
Medicación	
No toma	10 (6,2)
1 medicamento	100 (62,5)
2 medicamentos	47 (29,4)
3 medicamentos	3 (1,9)
Glucosa basal (mg/dl)†	133 (110-184)
Creatinina (mg/dl)†	1,4 (1-1,8)
TGF (ml/min/1,73 m²) †	43,9 (32,6-52,6)
Estadio de ERC	
Estadio G3a	78 (48,8)
Estadio G3b	49 (30,6)
Estadio G4	33 (20,6)
Agentes estimulantes de eritropoyesis	
Sí	54 (33,7)
No	106 (66,3)
HbA1C‡	7,3 (6,6-8,9)
RBC‡	4,0 (3,7-4,4)
Hemoglobina*	11,4±1,9
Hematocrito*	34,9±5,7
VCM‡	88,9 (85,6-92)
HCM‡	29,4 (27,9-30,4)
CHCM‡	32,9 (32,2-33,5)
Ret-He	27,2(26,2-28,3)
Maf®‡	10,3 (8,8-11,4)
Deficiencia de hierro funcional	
Sí	143 (89,4)
No	17 (10,6)

* Los parámetros que cumplieron con criterios de normalidad se muestran como media ± desviación estándar. † Los parámetros que no tuvieron una distribución normal se muestran como mediana (p25-p75).

ERC: enfermedad renal crónica; HbA1c: hemoglobina glicada; RBC: conteo de glóbulos rojos; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; Ret-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; Maf®: factor de anemia microcítica; TGF: tasa de filtración glomerular.

Tabla 1: Características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con enfermedad renal diabética.

Característica	Deficiencia de hierro funcional		Valor de p
	Ret-He <29 pg	Ret-He ≥29 pg	
Sexo			0,987
Femenino	76 (53,1)	9 (52,9)	
Masculino	67 (46,9)	8 (47,1)	
Edad (años)*	67,9±10,2	69,4±9,0	0,582
Medicación			0,330
No toma	10 (7,0)	0	
1 medicamento	90 (62,9)	10 (58,8)	
2 medicamentos	41 (28,7)	6 (35,3)	
3 medicamentos	2 (1,4)	1 (5,9)	
Glucosa basal (mg/dl)†	131 (109-183)	176 (117-195)	0,151
Creatinina (mg/dl)†	1,4 (1,0-1,8)	1,3 (0,9-1,5)	0,304
TGF (ml/min/1,73 m²)†	42,0 (30,5-52,1)	51,8 (47,3-55,3)	0,013
Estadio de ERC			0,027
Estadio G3a	65 (45,4)	13 (76,5)	
Estadio G3b	45 (31,5)	4 (23,5)	
Estadio G4	33 (23,1)	0	
Agentes estimulantes de eritropoyesis			0,887
Sí	48 (33,6)	6 (35,3)	
No	95 (56,4)	11(64,7)	
HbA1C‡	7,2 (6,5-9,0)	7,6 (6,8-8,4)	0,614
RBC‡	4,0 (3,7-4,3)	4,3 (3,6-4,5)	0,337
Hemoglobina*	11,3±1,9	12,3±1,7	0,036
Hematocrito*	34,5±5,5	38,0±6,4	0,017
VCM‡	88,5 (84,6-91,8)	91,7 (89,9-94,7)	0,009
HCM‡	29,2 (27,7-30,2)	30,3 (29,4-32,4)	0,003
CHCM‡	32,9 (32,1-33,5)	33,0 (32,5-33,7)	0,189
Maf®‡	10,1 (8,6-11,1)	11,4 (11,0,4-12,0)	0,005

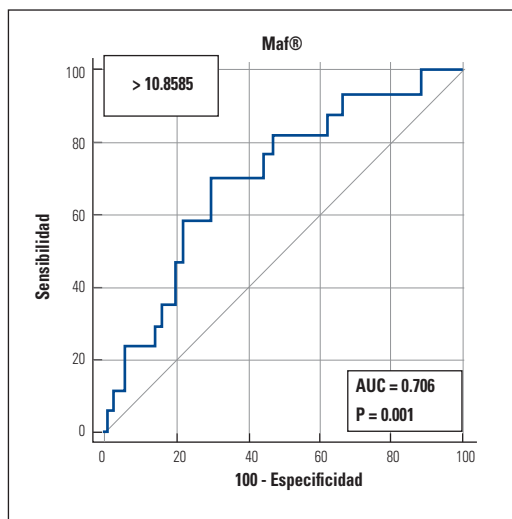
* Los parámetros que cumplieron con criterios de normalidad se muestran como media ± desviación estándar. ‡ Los parámetros que no tuvieron una distribución normal se muestran como mediana (p25-p75).

ERC: enfermedad renal crónica; HbA1c: hemoglobina glicada; RBC: conteo de glóbulos rojos; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; Ret-He: equivalente de hemoglobina reticulocitaria; Maf®: factor de anemia microcítica; TGF: tasa de filtración glomerular.

Tabla 2: Relación entre la deficiencia de hierro funcional con las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio en personas con enfermedad renal diabética.

Área bajo la curva ROC (AUC)	0,706
Error estándar	0,0644
IC 95%	0,629 a 0,775
Intervalo de confianza de Bootstrap del 95%	0,545 a 0,807
Estadístico Z	3,200
Nivel de significancia de P (Área=0.5)	0,0014

Índice J de Youden	0,4052
IC 95%	0,1683 a 0,5677
Criterio asociado	>10,8585
Intervalo de confianza del 95%	>9,2321 a >11,5125
Sensibilidad	70,59
Especificidad	69,93



ROC: receiver operating characteristic; AUC: area under the curve Maf@: AUC= 0,7064; p=0,001; punto de corte: 10,85; sensibilidad: 70,59%; especificidad: 69,93%.

Figura: Curva de la característica operativa del receptor (ROC) de Maf@ con Ret-He para la predicción de deficiencia de hierro funcional en personas con enfermedad renal diabética (n=160).

DISCUSIÓN

Este estudio evaluó el rendimiento diagnóstico del Maf@ como prueba de detección de la DHF en una población de personas con ERD. Los análisis demostraron una elevada frecuencia de DHF en esta población, además dan evidencia que la medida del Maf@ puede ser potencialmente una herramienta diagnóstica e identificó que un valor mayor de 10,85 proporcionaría información sobre el riesgo de presentar DHF.

La necesidad de evaluar la DFH en personas con ERD tiene como propósito su identificación temprana, ya que afecta negativamente la función cardiovascular y genera un mayor deterioro de la función renal²⁴. Es llamativa la elevada frecuencia de la DHF encontrada en nuestro estudio. Awan et al.¹⁴ y Platina et al.¹³ reportaron frecuencias del 19% y 36,9% respectivamente, utilizando como marcadores de diagnóstico ferritina y saturación de transferrina; sin embargo, algunos estudios demostraron su poca idoneidad como indicadores de estado del hierro en pacientes con ERC, principalmente debido a su alteración en procesos inflamatorios^{25,26}. La elevada frecuencia encontrada podría deberse a que se utilizó como marcador diagnóstico de la DHF a la Ret-He, la cual se informó que es superior a los parámetros mencionados anteriormente para la detección temprana de alteraciones en el metabolismo de hierro en esta población^{2,27}; incluso su asociación con la DM2

podría ser otro factor asociado a este incremento ya que la elevación de las citocinas inflamatorias, especialmente IL-6, disminuye la sensibilidad de los progenitores eritroides a la eritropoyetina y promueve la apoptosis de los eritrocitos inmaduros²⁸.

Los valores de Maf@ eran más bajos en aquellos que presentaban DHF. Estudios en población sana reportaron la relación de este parámetro para la valoración de la DH. Karagülle et al.²⁹ informaron una correlación fuerte entre Maf@ y ferritina ($r=0,781$; $p<0,001$); en contraste, Dopsaj et al.²⁰ mencionaron una correlación moderada ($r=0,414$; $p<0,001$) en deportistas sanos. Capel-Casbas et al.³⁰ encontraron una relación entre este marcador y la DHF en mujeres ($p=0,02$). En sujetos con ERC también se ha detectado una asociación significativa ($p<0,001$) entre los valores de Maf@ y eritropoyesis con DH²². Esto podría explicarse por mecanismos fisiológicos ya que el estado del hierro se asocia a niveles adecuados de hierro sérico con un aumento en la ferritina, haciéndose más disponible para la eritropoyesis dando como resultado un aumento de la hemoglobina y del VCM, esto a su vez incrementaría los valores del Maf@ ya que en su cálculo se utilizan estos dos parámetros³¹.

Algunos estudios mencionan la utilidad diagnóstica del Maf@ como indicador de alteraciones en el metabolismo del hierro, pero la mayoría se ha realizado en poblaciones aparentemente sanas. Karagülle et al.²⁹, en una población solo de mujeres, determinaron que este parámetro podría usarse para el diagnóstico de DH con un punto de corte de 10,14 (96,5% de sensibilidad y 97,6% de especificidad), asimismo Dopsaj et al.²⁰ determinaron su utilidad clínica en atletas como indicar de depleción de hierro con un punto de corte de 13,03 (AUC: 0,690 [IC 95% 0,607-0,765; $p<0,001$]). Su utilidad en patologías inflamatorias es aún más limitada. Urrechaga et al.²², utilizando la hemoglobina reticulocitaria como marcador de eritropoyesis deficiente de hierro (con un valor ≤ 28 pg) en sujetos con ERC, determinaron un AUC de 0,938 [IC 95% 0,902-0,969; $p<0,001$] con un punto de corte para Maf@ de 9,6 (sensibilidad del 92,5% y especificidad del 79%). Nuestro estudio determinó que valores mayores de 10,85 podrían predecir la DHF en pacientes con ERD. La variabilidad en los puntos de corte observados con respecto a nuestros resultados podría deberse a la población estudiada, pero creemos que son válidos y podrían

ser una herramienta potencial para estratificar personas con ERD con riesgo de DHF.

Los analizadores hematológicos Beckman Coulter han propuesto al Maf® como herramienta para la detección de alteraciones en el metabolismo del hierro^{19,20}; el Maf® se obtiene de la hemoglobina y el VCM, permitiendo valorar modalidades anormales de glóbulos²⁹. Nuestro estudio utilizó la Ret-He; este parámetro sirve para valorar la hemoglobinización tanto en la medula ósea como en los glóbulos rojos maduros²¹, por lo que podríamos inferir que Maf® podría detectar trastornos del metabolismo del hierro de manera temprana y sin ser afectado por procesos inflamatorios, como es el caso de la población estudiada.

Este trabajo presenta limitaciones. En primer lugar, como parte del estudio, no se realizó una categorización de la DHA, solo nos basamos en los criterios de Ret-He para DHF. En segundo lugar, no incluimos pacientes en diálisis por el grado de compromiso renal y el aumento de mayores complicaciones pudiendo generar posibles alteraciones en el cálculo del Maf®. En tercer lugar, a pesar del diagnóstico de ERD, otras complicaciones crónicas por diabetes no reportadas en la historia clínica podrían haber limitado el análisis.

No obstante, las fortalezas de este estudio radican en que, hasta donde conocemos, es el primer estudio que se realiza en sujetos con ERD para valorar el rendimiento diagnóstico del Maf® como prueba diagnóstica para la detección de la DHF, y es uno de los pocos que se ha realizado con este marcador para evaluar patologías inflamatorias.

CONCLUSIONES

En conclusión, se encuentra una asociación significativa entre el Maf® y la DHF. Además, este parámetro podría ser un marcador potencial para descartar la DHF en personas con ERD, teniendo una herramienta de fácil acceso, sencilla y rentable que pueda usarse como cribado en la estratificación de riesgos en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

- Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1-24. doi: 10.1038/nrdp.2017.88.
- Shalahuddin MS, Mulyaningrum U. Correlation between hemoglobin reticulocytes and ferritin in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis at Pku Bantul Hospital. *Berkala Kedokteran* 2021;17(2):133-142. doi:10.20527/jbk.v18i1.12843.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. La OPS/OMS y la Sociedad Latinoamericana de Nefrología llaman a prevenir la enfermedad renal y a mejorar el acceso al tratamiento; 2022. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10542:2015-opsoms-.
- Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, Chen SC, McCullough PA, Kosiborod MN, et al. The synergistic relationship between estimated GFR and microalbuminuria in predicting long-term progression to ESRD or death in patients with diabetes: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2013;61:S12-S23. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.01.005.
- Plataforma digital única del Estado Peruano. Ministerio de Salud. Perú: Gobierno del Perú; 2022. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/589662>.
- Herrera-Añazco P, TaypeRondan A, Lazo-Porras ME, Quintanilla A, Ortiz-Soriano M, Hernández A. Prevalence of chronic kidney disease in Peruvian primary care setting. *BMC Nephrology* 2017;18:246. doi: 10.1186/s12882-017-0655-x.
- Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One* 2014;9(1):e8494. doi: 10.1371/journal.pone.0084943.
- Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;71(3):423-435. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.026.
- Dinh NH, Cheanh Beaupha SM, Tran LT. The validity of reticulocyte hemoglobin content and percentage of hypochromic red blood cells for screening iron-deficiency anemia among patients with end-stage renal disease: a retrospective analysis. *BMC Nephrol* 2020;21(1):142. doi: 10.1186/s12882-020-01796-8.
- Kamil F, Dhrolia M, Hamid A, Qureshi R, Nasir K, Ahmad A. Frequency of iron deficiency anaemia in chronic kidney disease patient not on dialysis. *J Pak Med Assoc* 2022;72(7):1396-1400. doi: 10.47391/JPMA.4507.
- Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematol* 2019;142(1):44-50. doi: 10.1159/000496492.
- Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy C, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease. Updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(3):456-468. doi: 10.1681/ASN.2019020213.
- Plastina JCR, Obara VY, Barbosa DS, Morimoto HK, Reiche EMV, Graciano A, et al. Functional iron deficiency in patients on hemodialysis: prevalence, nutritional assessment, and biomarkers of oxidative stress and inflammation. *J Bras Nefrol* 2019;41(4):472-480. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0092.
- Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(1):129-136. doi: 10.1093/ndt/gfz192.
- Bahrainwala J, Berns J. Diagnosis of iron-deficiency anemia in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2016;36(2):94-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.002.
- Toki Y, Ikuta K, Kawahara Y, Niizeki N, Kon M, Enomoto M, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. *Int J Hematol*. 2017;106:116-125. doi: 10.1007/s12185-017-2212-6.
- Thomas L, Franck S, Messinger M, Linssen J, Thomé M, Thomas C. Reticulocyte hemoglobin measurement. Comparison of two methods in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1193-1202. doi: 10.1515/CCLM.2005.207.
- Jamian E, Sanip Z, Ramli M, Mohd Daud K, Mohamad S, Hassan R. Reticulocyte haemoglobin as a biomarker for the detection of iron deficiency anaemia in haemodialysis patients on recombinant human erythropoietin. *J Biomed Clin Sci* 2018;3(2):29-34.

19. Singh A, Chaudhary R, Pandey HC, Sonker A. Identification of iron status of blood donors by using low hemoglobin density and microcytic anemia factor. *Asian J Transfus Sci* 2018;12(1):46-50. doi: 10.4103/ajts.AJTS_30_17.
20. Dopsaj V, Martinovic J, Dopsaj M. Early detection of iron deficiency in elite athletes: Could microcytic anemia factor (Maf) be useful? *Int J Lab Hematol* 2014;36:37-44. doi: 10.1111/ijlh.12115.
21. Gezgin D, Kaya Z, Bakkaloglu S. Utility of new red cell parameters for distinguishing functional iron deficiency from absolute iron deficiency in children with familial Mediterranean fever. *Int J Lab Hematol* 2019;41(2):293-7. doi:10.1111/ijlh.12971.
22. Urrechaga E, et al. Microcytic anemia factor (Maf) in the study of iron metabolism. Conference: International Society for Laboratory Hematology XXIII Congress At: Brighton UK 2010. doi:10.13140/RG.2.2.28543.00167.
23. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015;372(19):1832-43. doi: 10.1056/NEJMr1401038.
24. Hung SC, Tarng DC. Bone marrow iron in CKD: correlation with functional iron deficiency. *American Journal of Kidney Diseases* 2010;55(4):617-621. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.027
25. Diebold M, Kistler AD. Evaluation of iron stores in hemodialysis patients on maintenance ferric carboxymaltose dosing. *BMC Nephrol* 2019;20(1):76. doi: 10.1186/s12882-019-1263-8.
26. Wish JB. Positive iron balance in chronic kidney disease. How much is too much and how to tell? *Am J Nephrol* 2018;47(2):72-83. doi: 10.1159/000486968.
27. Nguyen Trung K, Ta Viet H, Nguyen Thi Hien H, Nguyen Khanh V, Thai Danh T, Le Viet T. Evaluation of predicting the value of the reticulocyte hemoglobin equivalent for iron deficiency in chronic kidney disease patients. *Nephro-Urol Mon* 2022;14(2):e121289. doi: 10.5812/numonthly-121289.
28. Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2009;32(7):1320-6. doi: 10.2337/dc08-0779.
29. Karagülle M, Aksu Y, Vetem I, Akay O. Clinical significance of the new Beckman-Coulter parameters in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Eskisehir Med J* 2022; 3(3):292-296 doi: 10.48176/esmj.2022.88.
30. Capel-Casbas M, Diaz J, Duran J, Ruiz G, Símón R, Rodríguez F, et al. Latent iron metabolism disturbances in fertile women and its detection with the automated hematology instrument LH750®. *Blood* 2005;106(11):3707. doi: 10.1182/blood.V106.11.3707.3707.
31. Bart AM, Balvers MG, Hopman MT, Eijsvogels TM, Gunnewiek JM, van Kampen CA. Reticulocyte hemoglobin content in a large sample of the general Dutch population and its relation to conventional iron status parameters. *Clinica Chimica Acta* 2018;483:20-24. doi: 10.1016/j.cca.2018.04.018.

RECOMENDACIONES

Recomendaciones sobre la determinación de la insulinemia

Recommendations on insulin determination

María del Carmen Maselli¹, Isabel Cristina Llanos², Laura Nair Pelayo³, Silvina Noemí Valdez⁴

RESUMEN

La medición de la insulinemia puede proporcionar información útil en ciertos contextos de investigación, pero sus limitaciones en términos de variabilidad, interpretación, costo y la falta de estandarización en la determinación no la hacen útil en la práctica clínica diaria. Estas recomendaciones aclaran los motivos por los cuales la determinación de la insulinemia no es actualmente aconsejada para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con sospecha clínica de prediabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus. Los niveles de insulina en sangre pueden variar ampliamente durante el día y en respuesta a la ingesta de alimentos, el ejercicio y otros factores. Interpretar los resultados de una sola medición de insulina puede ser complicado y no proporciona una conclusión precisa del estado metabólico del paciente.

Palabras clave: insulinemia; recomendación; insulinorresistencia.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (132-134)

ABSTRACT

Insulinemia measurement can provide useful information in certain research contexts, but its limitations in terms of variability, interpretation, cost and lack of standardization in the determination do not make it useful in clinical practice. This recommendations clarifies the reasons why insulinemia measurement is not currently recommended for the diagnosis and follow-up of patients with clinical suspicion of prediabetes, insulin resistance, metabolic syndrome and diabetes mellitus. Blood insulin levels can vary widely throughout the day and in response to food intake, exercise and other factors. Interpreting the results of a single insulin measurement can be complicated and does not provide an accurate conclusion of the patient's metabolic status.

Key words: insulin determination; recommendation; insulin resistance.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (132-134)

¹ Doctora de la Universidad de Buenos Aires, exbioquímica e Investigadora del Laboratorio Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), exdocente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Magíster en Investigación en Ciencias de la Salud, Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Hospital A. I. de Llano. Corrientes Capital, Argentina

³ Médica diplomada, Universidad de Buenos Aires (UBA), especialista en Nutrición, Universidad Fundación Barceló, exmédica de Planta honoraria, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Doctora de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Profesora Adjunta, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), Investigadora Independiente, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Marni (IDEHU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María del Carmen Maselli

E-mail: mariadelcarmenmaselli@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 1/9/2024

Fecha de trabajo aceptado: 25/9/2024

Conflictos de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), uno de los trastornos metabólicos más comunes, se origina por la combinación de dos factores principales: la secreción defectuosa de insulina por las células β pancreáticas y la incapacidad de los tejidos sensibles a la insulina para responder adecuadamente a esta. Dado que la liberación y la actividad de la insulina son procesos esenciales para la homeostasis de la glucosa, los mecanismos moleculares implicados en la síntesis y liberación de insulina, así como en su detección, están estrechamente

regulados. Los defectos en cualquiera de los mecanismos implicados en estos procesos pueden provocar un desequilibrio metabólico responsable del desarrollo de esta enfermedad.

Es importante destacar que la secreción de insulina es bifásica. La primera fase involucra un pico de liberación rápida de insulina, con liberación de insulina preformada almacenada en las vesículas secretorias. En la segunda fase se libera la insulina neosintetizada con una cinética de liberación más lenta, que se mantiene sostenida en el tiempo para lograr la normoglicemia¹. Asimismo, la secreción

normal de esta hormona es de carácter pulsátil con una frecuencia aproximada de 4 a 11 minutos².

La resistencia a la insulina (RI) se refiere a una disminución de la respuesta metabólica de las células en los tejidos sensibles a esta hormona a nivel sistémico, lo que se traduce en una menor eficacia del organismo para responder a la insulina circulante en relación con los niveles de glucosa en sangre.

El músculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado son sensibles a la insulina y desempeñan funciones importantes en la homeostasis de la glucosa. Un defecto en la acción de la insulina en estos tejidos suele preceder al desarrollo de la RI sistémica, lo que conduce progresivamente a la DM2³.

El nivel circulante de insulina es función simultánea de la secreción y de la respuesta de los tejidos insulinosensibles. La obesidad, la prediabetes y la DM2, así como otras entidades específicas (p. ej., el síndrome de ovario poliquístico [SOP], la hipertensión arterial [HTA] y la enfermedad cardiovascular [ECV]) se han asociado a la RI de intensidad variable.

La RI, que frecuentemente acompaña a la obesidad, es un factor clave en el desarrollo de la DM2 y ocurre cuando la secreción de insulina no es suficiente para compensar la resistencia a la acción hormonal.

En la actualidad, las mediciones de la sensibilidad y la secreción de insulina se realizan con fines de investigación y solo se comparan en estudios individuales. De hecho, no hay criterios que permitan clasificar a un individuo como sensible o resistente a la insulina, o con una alteración leve, moderada o grave de la insulino secreción⁴.

También se utiliza la medición de las concentraciones plasmáticas de insulina en casos de hipoglucemia no diabética. El insulinoma es una enfermedad poco frecuente debido a un aumento de la secreción de insulina por células neoplásicas, localizadas principalmente en el páncreas⁵. El diagnóstico de un tumor de las células del islote se basa en la persistencia de una concentración de insulina inapropiada en el plasma, ante una baja concentración de glucosa⁶.

Por lo tanto, el objetivo de estas recomendaciones consiste en aclarar los motivos por los que la determinación de la insulinemia en ayunas no es actualmente aconsejada para el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con sospecha clínica de prediabetes, RI, síndrome metabólico (SM) y DM.

Alcance

La medición de la insulinemia puede proporcionar información útil en ciertos contextos de

investigación, pero sus limitaciones en términos de variabilidad, interpretación, costo y la falta de estandarización en la determinación generalmente la hacen menos útil en la práctica clínica diaria.

Los niveles de insulina en sangre pueden variar significativamente durante el día y en respuesta a la ingesta de alimentos, el ejercicio y otros factores, como el momento biológico del individuo (pubertad, embarazo, etc.). Interpretar los resultados de una sola medición de insulina puede ser complicado y no proporciona una evaluación precisa del estado metabólico del paciente.

Existen diferentes metodologías e índices para evaluar la RI⁷:

- Insulinemia en ayunas.
- Prueba oral de tolerancia a la glucosa incluyendo los tiempos de extracción basal, 30, 60 y 120 minutos, con determinaciones de glucemia e insulinemia en los mismos tiempos.
 - *Clamp* euglucémico hiperinsulinémico.
 - Prueba de tolerancia a la insulina intravenosa (PTIIV).
 - Prueba de supresión insulínica.
 - Modelo mínimo de Bergman.
 - *Homeostatic Model Assessment I* (HOMA IR).
 - *Model continuous infusion of glucose with model assessment* (CIGMA).
 - *Quantitative insulin sensitivity check index* (Quicki).

Una de las maneras más comunes de estimar la RI podría ser la medida de la concentración de la insulinemia en ayunas. Si bien una concentración elevada de insulina en ayunas sugeriría RI, es importante considerar que los niveles de insulina en sangre dependen no solo de la insulinosensibilidad, sino también de la insulino secreción, distribución y metabolización, fundamentalmente hepática y en menor medida renal; por lo tanto, se la debe considerar a esta determinación un marcador de reemplazo de la RI y no un sinónimo de ella.

Los diferentes métodos utilizados para dosar insulinemia indican distintos rangos de referencia y no está definido un valor de corte que indique RI. Si bien existen múltiples ensayos de insulina, la falta de estandarización en los mismos dificulta la comparación directa entre los estudios y las poblaciones.

Otra causa de error proviene del uso de muestras hemolizadas, las cuales pueden subestimar las concentraciones de insulina.

Asimismo, es importante considerar el tipo de muestra utilizada para la medición, ya que las con-

centraciones de insulina plasmática son inferiores a las séricas.

Debido a estas limitaciones, la determinación de la insulinemia en ayunas tiene un valor acotado y los resultados obtenidos requieren un análisis detallado.

Problema de salud a abordar

Dada la alta prevalencia mundial de DM, se torna cada vez más urgente realizar un diagnóstico temprano que permita detectar y tratar la prediabetes antes que progrese a etapas más avanzadas. La DM tiene un gran impacto sociosanitario, no solo por su elevada frecuencia, sino también por las complicaciones crónicas que la acompañan. En el caso de individuos genéticamente predispuestos, la obesidad y el sedentarismo conducen a la RI, que suele acompañarse de otros factores de riesgo cardiovascular, como la dislipidemia, la HTA y los factores protrombóticos⁸⁻⁹.

La medición de la insulinemia se ha utilizado ampliamente en la evaluación clínica del estado metabólico de los pacientes, especialmente en el contexto de la DM y la RI. Sin embargo, en la actualidad, su interpretación puede ser complicada y, en ocasiones, mal interpretada, lo que puede generar confusión en la evaluación clínica¹⁰.

Preguntas

1) ¿Cuál es el propósito específico de solicitar el dosaje de insulinemia?

- La medición de la insulinemia se utiliza para evaluar la función pancreática y la respuesta de los tejidos a la glucosa, pero su utilidad como marcador de RI es limitado debido a la falta de estandarización y otras limitaciones técnicas.

2) ¿Puede ayudar el dosaje de insulinemia en el diagnóstico o manejo del paciente?

- Si bien los niveles elevados de insulina podrían sugerir RI, la interpretación de los resultados de su medición puede ser compleja debido a la variabilidad en los niveles normales y a las respuestas individuales, por lo tanto, no ayudaría al médico tratante a establecer un diagnóstico preciso.

3) ¿Cómo proceder ante la sospecha clínica de RI?

- Es fundamental el diagnóstico clínico, y tomar medidas inmediatas para modificar los hábitos de alimentación y realizar actividad física desde la primera consulta médica. Si el paciente presenta factores de riesgo previamente identificados, se recomienda solicitar análisis de laboratorio que permitan detectar la DM2.

CONCLUSIONES

- La medición de la insulinemia en ayunas puede ofrecer información valiosa, sin embargo, su utilidad se limita actualmente a estudios de investigación. En la práctica clínica, factores como la variabilidad en los niveles de insulina y la falta de estandarización en los métodos de medición, dificultan su uso rutinario, por lo que no se recomienda en este momento.

- La medición de la insulinemia en ayunas ha sido un enfoque tradicional en la evaluación de la RI, no obstante, resulta más relevante considerar variables como la presión arterial, el índice de masa corporal, la tolerancia a la glucosa y las concentraciones plasmáticas de lípidos. Estas variables son fundamentales para guiar las intervenciones clínicas.

- La evaluación clínica integral debe hacerse manejando los factores de riesgo desde las primeras etapas de la enfermedad. Esto implica un abordaje terapéutico adecuado que priorice la salud del paciente y fomente la prevención a través de la educación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gagliardino JJ. Regulación y características de la secreción de insulina: su implicancia en la terapia de la diabetes tipo 2. *Rev Soc Argent Diab* 2000; 34(Sup1):10-22.
2. Monzillo LU, Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutr Rev* 2003;61(12):397-412. doi: 10.1301/nr.2003.dec.397-412.
3. Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
4. Staten MA, Stern MP, Miller WG, Steffes MW, Campbell SE; for the Insulin Standardization Workgroup. Insulin assay standardization. *Diabetes Care* 2010;33(1):205-6. doi: 10.2337/dc09-1206.
5. Hörber S, Achenbach P, Schleicher E, et al. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv* 2020;39:107359. doi: 10.1016/j.biotechadv.2019.02.015.
6. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Executive summary. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2023;69(8):777-84. doi: 10.1093/clinchem/hvad079.
7. Sharma VR, Matta ST, Haymond MW, Chung ST. Measuring insulin resistance in humans. *Horm Res Paediatr* 2020;93(11-12):577-88. doi: 10.1159/000515462.
8. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(5):525-7. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-diabetes-enfermedad-cardiovascular-una-mirada-articulo-13031153>.
9. Lee S-H, Park S-Y, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes Metab J* 2022;46(1):15-37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280.
10. Crofts CA, Zinn C, Wheldon MC, Schofield GM. A unifying theory of hiperinsulinemia. *Diabesity* 2015;1(4):34. doi: 10.15562/diabesity.2015.19.