

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 59 • Volumen 59 • N° 2 • Mayo-agosto de 2025 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



• EDITORIAL

De la suma de los factores a la sinergia de los daños: hacia una redefinición del síndrome cardio-reno-metabólico

• IN MEMORIAM

Carmen Sylvia Mazza

• TRABAJOS ORIGINALES

Perfil cardio-reno-metabólico en primera hospitalización por insuficiencia cardíaca. Evaluación de 541 pacientes

Diabetes, disglucemia y obesidad: su relación con la mortalidad y la demanda de recursos sanitarios durante la pandemia de COVID-19 (2020-2021) en un hospital comunitario

Análisis de la confiabilidad y la validez de la versión española del cuestionario *Diabetes Quality of Life* (EsDQoL) en adultos con diabetes mellitus en tratamiento con insulina de un Hospital General de Agudos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

• CONGRESOS

CONFERENCIA BERNARDO HOUSSAY: Temas de inmunidad y diabetes mellitus revisados a la luz de la ciencia básica y de las tecnologías actuales

CONFERENCIA PEDRO ESCUDERO: Una persona con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico-reno-cardiovascular. Evidencias, dudas, omisiones



unidos por la diabetes



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 59 • Volumen 59 • N° 2 • Mayo-agosto de 2025 • 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 Favaloro 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 59 • Volumen 59 • N° 2 • Mayo-agosto de 2025 • 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. Bioquímica. Dra. de la UBA; Jefa de Trabajos Prácticos, Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA); Investigadora asistente del CONICET, Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni (IDEHU, CONICET-UBA); Profesora Titular de Inmunología, Facultad de Ciencias de la Salud, Farmacia y Bioquímica, Universidad Maimónides (UMAI), 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:

Dra. Carla Musso

Vicepresidenta:

Dra. María Gabriela Rovira

Secretaria:

Dra. Adriana Roussos

Tesorera:

Dra. Alejandra Cicchitti

Prosecretaria:

Dra. María Laura Pomares

Protesorera:

Dra. María Ángela Yuma

Vocales Titulares:

Dra. Mabel Graffigna

Dra. Jimena Soutelo

Dr. Javier Remón

Dr. Rubén Saurral

Dr. Raúl David

Dra. María Marta Curet

Vocales Suplentes:

Dra. Marcela Martínez

Dr. Luis Lombardo

Dra. Natalia Dascani

Revisores de Cuentas Titulares

Dr. León Litwak

Dra. Silvia Lapertosa

Dra. Graciela Fuente

Revisor de Cuentas Suplente

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 59 • Volumen 59 • N° 2 • Mayo-agosto de 2025 • 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° of. 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), en la base de datos Chemical Abstracts Service (CAS) de la American Chemical Society y en las bases de datos de EBSCO. 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, of. 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 59 • Volumen 59 • N° 2 • Mayo-agosto de 2025

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 59 • Volumen 59 • N° 2 • Mayo-agosto de 2025 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

EDITORIAL

- **De la suma de los factores a la sinergia de los daños: hacia una redefinición del síndrome cardio-reno-metabólico**
Flores Aranguren 67

IN MEMORIAM

- **Carmen Sylvia Mazza**
Gabriela Krochik 69

TRABAJOS ORIGINALES

- **Perfil cardio-reno-metabólico en primera hospitalización por insuficiencia cardíaca. Evaluación de 541 pacientes**
María Jimena Soutelo, María Clara Fritz, Guido Di Fonzo, Antonella Gallucci, Jimena Basualdo, Silvana Mettini, Lucrecia Secco, Gabriel Faraj 71
- **Diabetes, disglucemia y obesidad: su relación con la mortalidad y la demanda de recursos sanitarios durante la pandemia de COVID-19 (2020-2021) en un hospital comunitario**
Guillermo Dieuzeide, Alicia Pagola, Ulises Constancio, Gabriela Agüero, Camila Fernández, Nancy Fannucce, Alberto Quereda, Claudio González 78
- **Análisis de la confiabilidad y la validez de la versión española del cuestionario *Diabetes Quality of Life* (EsDQoL) en adultos con diabetes mellitus en tratamiento con insulina de un Hospital General de Agudos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires**
Fernanda Aversa, Luciana Belén Scolaro, Natalia Elorriaga 88

CONGRESOS

- **CONFERENCIA BERNARDO HOUSSAY: Temas de inmunidad y diabetes mellitus revisados a la luz de la ciencia básica y de las tecnologías actuales**
Edgardo Poskus 97
- **CONFERENCIA PEDRO ESCUDERO: Una persona con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico-reno-cardiovascular. Evidencias, dudas, omisiones**
Isaac Sinay 110

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- **From the sum of factors to the synergy of damage: towards a redefinition of the cardio-renal-metabolic syndrome**
Flores Aranguren 67

IN MEMORIAM

- **Carmen Sylvia Mazza**
Gabriela Krochik 69

ORIGINAL ARTICLES

- **Cardio-renal-metabolic profile in first hospitalization for heart failure. Evaluation of 541 patients**
María Jimena Soutelo, María Clara Fritz, Guido Di Fonzo, Antonella Gallucci, Jimena Basualdo, Silvana Mettini, Lucrecia Secco, Gabriel Faraj 71
- **Diabetes, dysglycemia and obesity: their relationship with mortality and demand for health resources during the COVID-19 pandemic (2020-2021) in a community hospital**
Guillermo Dieuzeide, Alicia Pagola, Ulises Constancio, Gabriela Agüero, Camila Fernández, Nancy Fannucce, Alberto Quereda, Claudio González 78
- **Reliability and validity analysis of the Spanish version of the Diabetes Quality of Life (EsDQoL) questionnaire in adults with diabetes mellitus undergoing insulin treatment at a General Acute Care Hospital in the Autonomous City of Buenos Aires**
Fernanda Aversa, Luciana Belén Scolaro, Natalia Elorriaga 88

CONGRESS

- **BERNARDO HOUSSAY CONFERENCE: Topics of immunity and diabetes mellitus reviewed in the light of basic science and current technologies**
Edgardo Poskus 97
- **PEDRO ESCUDERO CONFERENCE: A person with type 2 diabetes and metabolic-renal-cardiovascular syndrome. Evidence, doubts, omissions**
Isaac Sinay 110

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 lo 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/lsiweb.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 tinción 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>.

De la suma de los factores a la sinergia de los daños: hacia una redefinición del síndrome cardio-reno-metabólico

From the sum of factors to the synergy of damage: towards a redefinition of the cardio-renal-metabolic syndrome

La creciente prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad renal crónica (ERC), obesidad y enfermedad hepática metabólica (MASLD) ha originado una red de interacciones fisiopatológicas que sobrepasa los límites de la medicina por órganos. Lo que alguna vez se consideró un conjunto de comorbilidades, hoy se comprende mejor como una entidad integrada: el síndrome cardio-reno-metabólico (CRM). Sin embargo, la evidencia actual sugiere que esta definición resulta insuficiente para capturar la complejidad del daño multisistémico originado en la disfunción metabólica.

Según el posicionamiento de la *American Heart Association* (2023), el síndrome CRM debe entenderse como un continuo progresivo que inicia con el individuo sano, sin factores de riesgo, para basar el enfoque en la prevención primordial y en la preservación de la salud cardiovascular (etapa 0), para pasar luego a la disfunción metabólica donde el paciente puede ya tener obesidad abdominal o prediabetes (etapa 1), para después avanzar por el daño subclínico (etapas 2 y 3) y culminar con eventos clínicos mayores como IC, infarto, accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad vascular periférica (etapa 4). Este esquema de progresión fue enriquecido en la Conferencia Pedro Escudero brindada por el Dr. Isaac Sinay, quien propuso una visión más amplia: el síndrome metabólico-reno-hepato-cerebro-cardiovascular, que reconoce la participación activa del hígado y el cerebro en la patogenia y evolución del cuadro.

Los datos epidemiológicos nacionales e internacionales confirman esta convergencia. En cuanto a la enfermedad cardiovascular (ECV), se estima que en el mundo 621 millones de personas la padecen. En personas con DM2, un 32% presenta ECV establecida y esta constituye la causa del 50% de las muertes en esta población. La

enfermedad arterial periférica, una manifestación frecuente de la ECV, afecta al 33% de los pacientes mayores de 50 años con DM2.

En cuanto a la IC, el Registro ARGEN-IC muestra una prevalencia de DM2 del 33% en la IC aguda, y el OFFICE-IC AR documenta un 29,9% en IC crónica. A nivel internacional, hasta el 50% de los pacientes con DM2 y ERC desarrolla IC. Además, un estudio local, publicado en este número de la Revista, con 541 pacientes internados por primera vez por IC, confirmó que los individuos con DM2 presentan un fenotipo más severo: mayor prevalencia de infarto agudo de miocardio (IAM), dislipidemia, HbA1c elevada, albuminuria y menor fracción de eyección. En el modelo multivariado, los predictores de mortalidad a 60 días fueron: edad, creatinina al ingreso, HbA1c $\geq 6,5\%$ y presión sistólica al egreso.

Respecto de la ERC, la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) reportó que el 12,7% de la población general en la Argentina presenta esta patología. A nivel global, 850 millones de personas viven con ERC y aproximadamente el 40% de los sujetos con DM la desarrolla. La coexistencia de ERC con DM incrementa de forma significativa el riesgo cardiovascular y la progresión del daño multiorgánico.

Con relación a la MASLD, se estima que 1,7 mil millones de personas la padecen. Cerca del 60% de los individuos con DM2 presenta MASLD, y de estos, dos tercios evolucionan a esteatohepatitis metabólica (MASH), condición asociada a mayor riesgo de enfermedad renal y cardiovascular.

Estas cifras no son independientes: el 90% de las personas con DM2 presenta sobrepeso u obesidad, lo cual actúa como eje patogénico de la disfunción multisistémica. Las evidencias actuales confirman que estas patologías raramente se presentan de manera aislada. La DM2 aumenta entre

2 a 4 veces el riesgo de eventos cardiovasculares. MASLD incrementa el riesgo de ERC (HR ajustado: 1.53) y su coexistencia con DM2 potencia aún más la progresión de daño renal. MASH se asocia a mayor mortalidad cardiovascular. La obesidad, incluso sin otros factores de riesgo clásicos, se vincula con un incremento significativo del riesgo, tanto renal como cardiovascular.

La fisiopatología subyacente es compartida y sinérgica: inflamación sistémica, disfunción endotelial, resistencia a la insulina, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. Cada órgano comprometido amplifica la disfunción de los otros. Esta red de daño interdependiente justifica abandonar un enfoque compartimental por uno integrador.

¿Llegaremos entonces a redefinir este conjunto de entidades como síndrome de daño orgánico multisistémico por disfunción metabólica? Reconociendo de esta manera a la obesidad central o adiposopatía como el principal iniciador del daño, e incluyendo de esta forma a la participación activa del hígado (MASLD/MASH), el riñón (ERC), el cerebro (ACV, deterioro cognitivo), el corazón (IC, enfermedad coronaria) y la vasculatura periférica (arteriopatía, aterosclerosis). La etapa final es la muerte cardiorrenal o cerebrovascular, habitualmente precedida por décadas de oportunidades perdidas.

Frente a este escenario se impone un nuevo modelo de atención clínica: preventivo, transdisciplinario y centrado en el riesgo compuesto. La combinación de agentes hipoglucemiantes con beneficios cardiorrenales (iSGLT-2, arGLP1, finerenona), sumada a cambios en el estilo de vida, muestra un potencial sin precedentes para modificar el curso natural de la enfermedad. Pero esto solo será posible si abandonamos las estructuras fragmentadas y abrazamos una visión médica que entienda que el metabolismo es la matriz común del daño orgánico crónico.

El reto está planteado. Nombrar de forma adecuada el fenómeno no es un ejercicio semántico sino clínico: implica cambiar la lente con la que miramos a nuestros pacientes y anticiparnos al colapso funcional que puede preverse, prevenirse y postergarse.

Dra. Florencia Aranguren

*Coordinadora del Comité de Nefropatía Diabética,
Sociedad Argentina de Diabetes (SAD)
Directora del Curso de Actualización en Enfermedad
Renal por Diabetes (SAD)
Directora de la Diplomatura "Riesgo
Cardiometabólico y Renal" (Universidad UCES)*

REFERENCIAS

- Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, et al. A synopsis of the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1636-1664.
- Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, et al. Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. *Rev Argent Cardiol* 2020; 88(2):118-127.
- Thierer J, Perna ER, Marino J, Coronel ML, Barisani JL, García-Brasca D, Pérez-Terns P, Címbaro-Canella JP, Pereiro-González SM; OFFICE-IC AR Investigators. Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina: OFFICE-IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2022;90(1):e15-e26. doi:10.7775/rac.es.v90.i1.20480.
- Vallejos A, Valenti L. Cuarta encuesta nacional de factores de riesgo. Visión nefrológica de los principales resultados. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2020;39(4):271-8. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/498>. Último acceso: 16/06/2025.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes. A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83.
- Younossi ZM, Henry L, et al. Global epidemiology of MASLD: a growing public health challenge. *Hepatology* 2023;77:1335-1347.
- Quek J, et al. The global prevalence of MAFLD and risk of progression: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8(1):20-30.
- Burrows NR, et al. Chronic kidney disease surveillance in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(13):412-415.
- Friedman AN, et al. Incidence of CKD by BMI category and metabolic status. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:777-790.
- Roderburg C, et al. MASLD and risk of CKD: a matched cohort study. *Eur J Med Res* 2023;28:153.
- Soutelo MJ, Fritz MC, Di Fonzo G, et al. Perfil cardiorrenal-metabólico en primera hospitalización por insuficiencia cardíaca. Evaluación de 541 pacientes. *Rev Soc Arg Diab* 2025;59(2):71-77.

IN MEMORIAM

Carmen Sylvia Mazza (08/12/1941-13/05/2025)



Me siento a escribir estas palabras, y no dejo de sentirme profundamente honrada por la vida que hizo de Carmen mi maestra y mi guía profesional.

La conocí a mis 20 años, cuando mi amiga Irina me invitó a pasar una Navidad con su familia. Carmen me recibió con su pavo, su gazpacho inolvidable, y un enorme afecto y calidez que supo repartir con sensibilidad y generosidad a sus amigos, los amigos de sus amigos y los de sus hijos.

La vida hizo que unos años después iniciáramos juntas una nueva relación, una que no todos tienen la suerte de haber experimentado: la del maestro y su discípulo. Carmen me enseñó a amar y comprometerme con la Salud Pública, a defender la calidad de la atención de los pacientes, a preocuparme por su calidad de vida. Me enseñó la responsabilidad que implica trabajar en el Hospital Nacional donde son derivados niños de todo el país buscando atención para patologías crónicas complejas, a estudiar mucho, a llegar temprano e irme tarde, a escuchar a las familias, a responder a sus demandas, a transmitir todo lo aprendido con generosidad, a formar equipos de trabajo.

Su desarrollo profesional fue enorme y seguramente conocido por muchos que, como yo, se nutrieron del mismo. Después de su formación pediátrica en el Hospital Gutiérrez, estimulada por el Dr. Gianantonio y la Dra. Vitacco, inició su camino en la Nutrición y la Diabetología pediátricas al comenzar a investigar la hiperinsulinemia que presentaban los niños con obesidad. Curiosa y trabajadora montó, junto con el Dr. Basabe, el dosaje radioinmunológico de insulina en su hospital y comenzó a estudiar la resistencia a la insulina en este grupo de pacientes que con el tiempo sería parte de la mayor epidemia del siglo pasado y de este siglo. Ella misma mencionó esta etapa de su vida en un artículo publicado en esta Revista, en diciembre de 2017: *“De esta etapa de mi formación rescato el paradigma médico con el que se trabajaba en el Hospital Ricardo Gutiérrez, que unía el riguroso pensamiento científico, la responsabilidad médica permanente junto con el paciente, y un enfoque integral del niño en*

sus aspectos biológicos, emocionales y sociales. Considero que esta concepción fue determinante en mi carrera profesional.”

En 1987 se incorporó como Médica de Planta del Servicio de Nutrición a un recientemente inaugurado Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, ejerciendo su jefatura a partir del año 2000 durante 12 años. Allí supo organizar un equipo de trabajo multidisciplinario con un lenguaje común, centrado en el paciente. En este contexto, desarrolló programas de educación terapéutica, organizó la atención en diferentes modalidades con programas de apoyo grupal de pacientes de alto riesgo y de preparación para la transición, desarrolló la investigación clínica, y puso en marcha la evaluación local e internacional de la calidad asistencial brindada.

Fue investigadora independiente de la Ciudad de Buenos Aires, miembro activa de la Sociedad Argentina de Pediatría, en la que fue Secretaria del Comité de Nutrición, organizando el Primer Congreso Argentino de Nutrición Pediátrica; también fue Secretaria de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica y la primera presidenta mujer de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Incansable, con una energía ilimitada, después de su jubilación en el Hospital Garrahan, continuó en la Dirección de la Revista *Medicina Infantil* del Hospital y cumpliendo con su actividad docente en la Carrera de Especialistas en Nutrición Pediátrica. Mantuvo un contacto muy cercano con el equipo de Diabetes, colaborando en proyectos importantes que requerían intervenciones más allá de los límites del Hospital. Nuestra participación en SWEET, el Programa Internacional de Control de Calidad de Atención de Pacientes con Diabetes, y el desarrollo actual del Primer Registro Nacional de Diabetes Pediátrica son ejemplos de esto. Integró el Comité Coordinador del Estudio TEENs, y su participación en el Comité de Pediatría de la Sociedad Argentina de Diabetes y en esta Revista nos enriqueció a todos.

Su carrera profesional no le impidió formar una hermosa familia con Silvio, su compañero de la vida. Quienes tuvimos el privilegio de estar cerca,

disfrutamos del amor, la calidez, la solidaridad y la amistad que los definía. Carmen fue una gran anfitriona, cocinera excepcional, autora de la mejor paela y hacedora de las mejores navidades.

Escribo estas palabras desde la oficina que ella supo ocupar, recordándome, como ejemplo, que fue una jefa siempre presente y comprometida. Se ocupó siempre de transmitirnos que nuestra principal misión es hacer foco en el interés y las necesidades de los pacientes, y en la defensa de sus derechos y de la equidad. Estimuló en nosotros el pensamiento crítico, desarrollando en todos los que nos formamos con ella el ejercicio de la búsqueda de respuestas a través del estudio y la investigación. Fue una líder estimulante, no la asustaba ninguna idea nueva, muy por el contrario, todas eran bienvenidas, favoreciendo con su discusión un permanente crecimiento profesional de los miembros del equipo de trabajo. Supo crear un ambiente de

trabajo colaborativo donde cada miembro desarrolló al máximo su capacidad, construyéndola a partir de la valoración de sus fortalezas. Quienes hoy conformamos el Servicio de Nutrición del Hospital Garrahan crecimos al amparo y el estímulo de su visión de equipo. Exigente como pocos, brindaba en la misma medida en que pedía.

Quienes la conocimos y trabajamos con ella la recordaremos en cada paciente y en cada momento de nuestra práctica médica. Esperamos que su legado perdure en las nuevas generaciones como un modo de trabajo en equipo comprometido con el paciente y en su ejercicio del Derecho a la Salud.

Dra. Gabriela Krochik

*Médica pediatra, Jefa de Clínica del Servicio de Nutrición
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan*

Perfil cardio-reno-metabólico en primera hospitalización por insuficiencia cardíaca. Evaluación de 541 pacientes

Cardio-renal-metabolic profile in first hospitalization for heart failure. Evaluation of 541 patients

María Jimena Soutelo¹, María Clara Fritz¹, Guido Di Fonzo², Antonella Gallucci¹, Jimena Basualdo¹, Silvana Mettini³, Lucrecia Secco³, Gabriel Faraj¹

RESUMEN

Introducción: la insuficiencia cardíaca (IC) y la diabetes mellitus (DM) ocurren en muchos casos de manera concomitante y cada enfermedad aumenta el riesgo independiente de desarrollar la otra.

Objetivos: evaluar los factores cardio-reno-metabólicos en la primera hospitalización por IC y estimar los predictores de mortalidad.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo. Se analizaron las historias clínicas digitalizadas de pacientes hospitalizados por primer evento de IC entre 2013 y 2019. Se recabaron antecedentes personales, hábitos, medicación habitual, examen físico, laboratorio y estudios complementarios. Se dividió la muestra en pacientes con y sin DM. Para la comparación de las variables numéricas se utilizó test de Student o Mann-Whitney, y para la comparación de frecuencias chi-cuadrado o test exacto de Fisher; p significativa $<0,05$. Se construyó un modelo predictor de mortalidad a través de una regresión logística con selección automática.

Resultados: se incluyeron 541 pacientes, 297 sin DM y 244 con DM. Los pacientes con DM eran más jóvenes, con mayor prevalencia de dislipidemia e infarto agudo de miocardio (IAM), y mayor presión arterial sistólica (PAS) al egreso. En el laboratorio se registró mayor glucemia HbA1c, albuminuria y creatinina, y menor filtrado glomerular. En el ecocardiograma, la fracción de eyección del VI fue menor en los pacientes con DM. El modelo multivariable predictor de mortalidad incluyó edad, PAS al egreso, creatinina y HbA1c con una sensibilidad del 96,88%, una especificidad del 34,04% y una curva ROC con un área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) de 0,82.

Conclusiones: acorde con la literatura, los pacientes con DM presentaron mayor severidad y cantidad de factores de riesgo cardio-reno-metabólicos, los cuales se comportaron de forma independiente como predictores de mortalidad.

Palabras clave: diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca; factores de riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: heart failure (HF) and diabetes mellitus (DM). often coexist, and each condition independently increases the risk of developing the other. Patients with DM have higher mortality rates compared to normoglycemic individuals.

Objectives: to evaluate cardiorenal metabolic factors in the first hospitalization for heart failure and to estimate predictors of mortality.

Materials and methods: this was a retrospective study. Digitized medical records of patients hospitalized for their first episode of HF between 2013 and 2019 were analyzed. Data collected included personal history, habits, regular medications, physical examination, laboratory tests at admission and discharge, and complementary studies. The sample was divided into groups of patients with and without DM. For the comparison of numerical variables, the Student's test or Mann-Whitney test was used, and for the comparison of frequencies, the chi-square test or Fisher's exact test was used. Statistical significance was set at $p < 0.05$. A predictive model for mortality was constructed using logistic regression with stepwise variables automatically selected.

Results: a total of 541 patients (297 without DM and 244 with DM) were included. Patients with DM were younger, had a higher prevalence of dyslipidemia and myocardial infarction (MI) and systolic blood pressure (SBP) at discharge. At admission, they had higher glucose levels, HbA1c albuminuria, and creatinine, and lower glomerular filtration rate. On echocardiography, left ventricular ejection fraction was lower in patients with DM. The multivariable model for mortality prediction included: age, discharge SBP, creatinine and HbA1c; with a sensitivity of 96.88%, specificity of 34.04%, and an area under the ROC curve (AUC) of 0.82.

Conclusions: consistent with the literature, patients with DM presented a higher severity and quantity of cardiorenal metabolic risk factors, which independently behave as predictors of mortality.

Key words: diabetes mellitus; heart failure; cardiovascular risk factors.

- ¹ Médico/a especialista en Endocrinología, Servicio de Endocrinología, Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Médico especialista en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Médica especialista en Cardiología, Sección de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital Churruca Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Jimena Soutelo

E-mail: mjimenasoutelo@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 6/2/2025

Fecha de trabajo aceptado: 13/3/2025

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

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia o antecedentes de síntomas y/o signos típicos secundarios a una alteración estructural o funcional del corazón, que resulta en una reducción del gasto cardíaco o en un aumento de las presiones de llenado, ya sea en reposo o en esfuerzo, corroboradas por métodos invasivos/no invasivos, o aumento de los péptidos natriuréticos¹.

La incidencia de IC y diabetes mellitus (DM) presenta un franco crecimiento. En Estados Unidos la prevalencia de IC en pacientes con DM es del 22%², mientras que recientes registros nacionales mostraron un 33% de IC aguda³ y 29,9% de IC crónica⁴.

El incremento del riesgo de IC en pacientes con DM2 puede explicarse en parte por la asociación y la presencia de los factores de riesgo (FR) como disglucemia que incluye hiperglucemia (en niveles para prediabetes y DM), hipoglucemia y alta variabilidad glucémica, así como también el tiempo de duración de la DM, hipertensión arterial (HTA), obesidad (en particular, el incremento de la grasa visceral), dislipidemia y enfermedad renal crónica (ERC)². En la literatura, múltiples estudios evidenciaron que los sujetos con DM e IC presentan un perfil de riesgo cardio-reno-metabólico más desfavorable que aquellos sin DM. Además, diversas investigaciones demostraron que los pacientes con DM e IC tienen una peor calidad de vida y una mayor tasa de rehospitalización⁵ y morbimortalidad⁶.

Sin embargo, existen variaciones significativas en el perfil de riesgo y en los desenlaces según los factores individuales y poblacionales, por lo que resulta esencial realizar estudios específicos para identificar los predictores de mortalidad y los factores asociados en diferentes contextos clínicos.

OBJETIVOS

Evaluar los factores cardio-reno-metabólicos en la primera hospitalización por IC y estimar pre-

dictores de mortalidad en una cohorte de pacientes del Hospital Churruca Visca.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y diseño

Se realizó un estudio retrospectivo en individuos hospitalizados por un primer evento de IC entre enero de 2013 y enero de 2019. Se analizaron las historias clínicas digitalizadas de todos los pacientes con diagnóstico de IC en ese período, y se reconstruyó el seguimiento al egreso hospitalario y hasta los 60 días del alta. Los pacientes se clasificaron en aquellos con DM y sin DM según el diagnóstico previo de DM y/o la presencia de hemoglobina glicosilada (HbA1c) con puntos de corte $\geq 6,5\%$.

Se recopilaron diversas variables clínicas y de laboratorio: hemograma, glucemia, hepatograma (GOT, GPT, FAL, bilirrubina total), lipidograma (colesterol total, LDL, HDL), triglicéridos (TG), no HDL, índice TG/HDL, albúmina, ácido úrico (método enzimático-Beckman Coulter, Inc.), HbA1c (método HPLC-Beckman Coulter, Inc.) y creatinina (método Jaffé cinético-Beckman Coulter, Inc.); además se calculó la tasa filtrado glomerular estimado (TFGe) por fórmula CKD-EPI y se anotaron los datos de la recolección de la albuminuria de 24 horas (h). Todas estas variables se tomaron tanto al ingreso como al egreso hospitalario, e incluyeron antecedentes personales, hábitos y medicación habitual. Del examen físico se recabaron los datos antropométricos, y la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). De los estudios complementarios se recolectó la información del análisis de laboratorio, electrocardiograma y ecocardiografía. Al egreso hospitalario, se recopiló la presión arterial, el peso, los datos de laboratorio, las reinternaciones por IC y la supervivencia al momento del egreso hospitalario y luego de los 60 días del alta.

Análisis estadístico

Se describió la muestra con medidas de tendencia central y de dispersión para variables numéri-

cas continuas y de porcentaje para las categóricas. Las variables numéricas se compararon entre los pacientes con DM y sin DM utilizando el test de Student o Mann-Whitney, según distribución. Las frecuencias se compararon con el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según supuestos. Se desarrolló un modelo multivariable para estimar los predictores de mortalidad a los 60 días del egreso hospitalario a través de una regresión logística con selección automática de variables utilizando el método *step forward*, y luego incluyendo edad, sexo y DM. Los resultados se expresaron como *Odds Ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el *software* R.

Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo respetando los principios éticos de la Declaración de Helsinki, y la protección de datos personales y la confidencialidad de la información de acuerdo con la legislación vigente sobre *habeas data* ley 25326. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital.

RESULTADOS

La muestra total incluyó 541 individuos, de los cuales 244 (45%) eran pacientes con DM y 297 (55%) sin DM. La edad media fue de $72,8 \pm 11,6$ años, siendo significativamente mayor en aquellos sin DM ($74,0 \pm 12,4$ años) en comparación con los individuos con DM ($71,2 \pm 10,5$ años; $p=0,00393$).

En cuanto al sexo, el 40,1% era mujer y el 59,9% hombre, con mayor proporción de mujeres en el grupo sin DM (45,1% versus 34,0% respectivamente; $p=0,0113$). La HTA presentó una frecuencia del 81,5%, sin diferencias significativas. La dislipidemia fue más prevalente en los pacientes con DM ($p<0,001$) (Tabla 1).

Al comparar entre pacientes con DM y sin DM, se observó que los primeros presentaron una fracción de eyección promedio menor ($p=0,044$), una frecuencia de infarto agudo de miocardio (IAM) mayor ($p=0,00484$) y una tendencia mayor de ritmo sinusal, mientras que no hubo diferencia en la

prevalencia de angina crónica estable ni en revascularización (Tabla 1).

Cuando se compararon las características clínicas y de laboratorio al ingreso hospitalario, se encontró que los pacientes con DM presentaron niveles más altos de creatinina y menor TFGe, mayores niveles de albuminuria, HbA1c y menor colesterol total. No se hallaron diferencias significativas en los niveles de albúmina, y de PAS y PAD entre los grupos (Tabla 2). Al egreso hospitalario, los pacientes con DM tuvieron un mayor peso y PAS, mientras que la PAD no mostró diferencias significativas entre los grupos. Los niveles de creatinina fueron ligeramente más altos en los individuos sin DM, pero sin diferencias estadísticamente significativas en la TFGe. No hubo diferencias en los días de hospitalización total ni en Unidad Coronaria. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad ni en la reinternación por IC entre pacientes con y sin DM (Tabla 3).

El análisis multivariable para analizar el riesgo de mortalidad mostró que la edad fue un predictor significativo, con un OR ajustado de 1.12 ($p<0,001$), lo que indica que a medida que aumenta la edad, se incrementa el riesgo de muerte. Una menor PAS al egreso se asoció con un riesgo aumentado, con un OR ajustado de 0.97 ($p=0,02$), lo que sugiere que la reducción de la PAS empeora el pronóstico. La creatinina al ingreso también se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, con un OR ajustado de 3.01 ($p=0,0311$), lo que señala que niveles más altos de creatinina al ingreso se relacionan con un mayor riesgo de muerte. Una HbA1c $\geq 6,5\%$ también fue un predictor significativo con un OR ajustado de 1,55 ($p=0,0069$) (Tabla 4).

El valor predictivo positivo fue de 90,94%, lo que indica que cuando el modelo predice la probabilidad de mortalidad, existe una alta probabilidad de que realmente sea un caso positivo. Sin embargo, el valor predictivo negativo fue de 61,54%. La sensibilidad del modelo fue de 96,88% y la especificidad de 34,04%. Se describe la curva ROC con un área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) de 0,82 (Figura), lo que refleja un rendimiento moderado del modelo para predecir la mortalidad.

Variables	Totales (n=541)	Sin diabetes (n=297)	Con diabetes (n=244)	Valor de p
Edad ~ años Media (DE)	72,8 (11,6)	74,0 (12,4)	71,2 (10,5)	0,00393*
Sexo Mujeres Hombres	217 (40,1%) 324 (59,9%)	134 (45,1%) 163 (54,9%)	83 (34,0%) 161 (66,0%)	0,0113
Hipertensión arterial	441 (81,5%)	235 (79,1%)	206 (84,4%)	0,142**
Dislipemia	205 (37,9%)	83 (27,9%)	122 (50,0%)	<0,001**
Enfermedad de Chagas	24 (4,4%)	10 (3,4%)	14 (5,7%)	0,257***
Fracción de eyección Media (DE) Datos faltantes	41,0 (14,9) 83 (15,3%)	42,2 (15,0) 43 (14,5%)	39,4 (14,6) 40 (16,4%)	0,044*
Fracción de eyección severa	175 (32,3%)	90 (30,3%)	85 (34,8%)	0,205**
Infarto agudo de miocardio	110 (20,3%)	47 (15,8%)	63 (25,8%)	0,00484**
Angina crónica estable	85 (15,7%)	46 (15,5%)	39 (16,0%)	0,953**
Revascularización	34 (6,3%)	15 (5,1%)	19 (7,8%)	0,254**
Ritmo sinusal	306 (56,6%)	157 (52,9%)	149 (61,1%)	0,0555**

DE: desvío estándar. Fracción de eyección severa <35%.
*test de T de Student; **test de chi Cuadrado; ***test exacto de Fisher.

Tabla 1: Descripción de la muestra.

Variables	Totales (n=541)	Sin diabetes (n=297)	Con diabetes (n=244)	Valor de p
Hemoglobina, (%) Media (DE)	12,9 (2,65)	12,9 (2,16)	12,9 (3,16)	0,917*
Glucemia, mg/dL Media (DE)	151 (75,8)	128 (47,5)	179 (92,7)	<0,001**
Creatinina, mg/dL Media (DE)	1,28 (0,693)	1,20 (0,506)	1,39 (0,858)	0,00641**
TFGe, mL/min/1,73 m² Media (DE)	62,4 (25,7)	64,6 (26,1)	59,7 (24,9)	0,0276*
Albuminuria, mg/g Mediana [Min, Max] Datos faltantes	65,0 [0 - 7120] 320 (59,1%)	38,0 [0 - 1260] 183 (61,6%)	115 [2,00- 7120] 137 (56,1%)	<0,001**
Colesterol, mg/dL Media (DE)	149 (46,5)	152 (45,5)	146 (47,8)	0,0449**
HbA1c, % Media (DE)	6,31 (1,45)	5,61 (0,506)	7,36 (1,75)	<0,001**
Albúmina g/dl Media (DE)	3,26 (0,503)	3,29 (0,482)	3,21 (0,528)	0,078*
Presión sistólica, mm Hg Media (DE)	136 (27,6)	136 (27,1)	137 (28,4)	0,689*
Presión diastólica, mm Hg Media (DE)	79,4 (16,0)	79,0 (15,7)	79,9 (16,3)	0,561**

DE: desvío estándar; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; HbA1c: hemoglobina glicosilada.
*test de T de Student; ** test de U de Mann-Whitney.

Tabla 2: Descripción de las características clínicas y de laboratorio al ingreso hospitalario.

Variables	Total (n=541)	Sin diabetes (n=297)	Con diabetes (n=244)	Valor de p
Días en la Unidad Coronaria Mediana [Min, Max]	0 [0, 37,0]	0 [0, 37,0]	0 [0, 27,0]	0,513**
Días de internación Mediana [Min, Max]	4,00 [1,00, 59,0]	4,00 [1,00, 59,0]	4,00 [1,00, 44,0]	0,247**
Muerte	237 (43,8%)	125 (42,1%)	112 (45,9%)	0,601*
Reinternación, n (%)	136 (25,1%)	70 (23,6%)	66 (27,0%)	0,307*

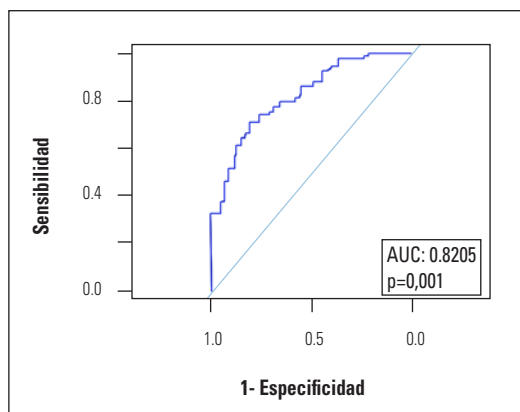
*test de Chi cuadrado; **test de U de Mann-Whitney.

Tabla 3: Comparación de los grupos en días de hospitalización, muerte y reinternación.

Variables	OR crudo	OR ajustado	ES	Valor de p
Edad ~ años	1,11 (1,07 – 1,14)	1,12 (1,08 – 1,16)	1,79	<0,001
HbA1c, %	1,43 (1,07 – 2,02)	1,55 (1,16 – 2,21)	0,16	0,00698
Sistólica de egreso mmHg	0,98 (0,96 – 0,99)	0,97 (0,95 – 0,99)	0,01	0,02
Creatinina de ingreso mg/dL	2,37 (1,21 – 5,38)	3,01 (1,40 – 8,96)	0,51	0,0311

OR: Odds Ratio. ES: error estándar.

Tabla 4: Modelo de análisis multivariable. Score de riesgo de mortalidad según las características de los pacientes.



AUC: area under the curve (área bajo la curva).

Figura: Curva ROC. Score de riesgo de mortalidad según las características de los pacientes.

DISCUSIÓN

En este estudio se lograron identificar predictores de mortalidad a 60 días del egreso hospitalario en pacientes de una cohorte de primera hospitalización por IC a través de un análisis comparativo entre individuos con y sin DM.

Al analizar los factores clave -como la creatinina al ingreso, la presión arterial al egreso y el peso corporal- se identificaron diferencias relevantes en el perfil clínico de los pacientes con y sin DM. Con respecto a la creatinina al ingreso, Smith et al.⁷ realizaron un metaanálisis que comprendió 16 estudios de alta calidad con 80098 pacientes con IC. Los autores observaron un aumento del 33% del riesgo de mortalidad por cada 1 mg/dl de creatinina o del 15% cada 0,5 mg/dl de creatinina^{7,8,9}, y un incremento del 7% por cada 10 ml/min de descenso de la TFG^{7,10}. Si bien no se pudo evaluar la causalidad, en la actualidad se sugiere una fisiopatología bidireccional, donde los mecanismos fisiopatológicos involucrados serían: la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, el incremento del estado proinflamatorio, la disfunción endotelial, el empeoramiento de hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI), y la contractilidad miocárdica y la exacerbación de la anemia. Todos estos mecanismos conducirían a una alteración en el manejo de la volemia, la falla de bomba y la muerte⁷.

Como mencionamos, en nuestro trabajo la PAS al egreso se identificó como predictor significativo de mortalidad. Grand et al. demostraron que la presión arterial elevada fue favorable en los resultados de hospitalización a corto y largo plazo¹¹, más aún, otros estudios comprobaron que una PAS baja sin llegar a hipotensión se asoció a mal pronóstico a corto y largo plazo^{12,13}, siendo los pacientes con una

Fey <40% los más perjudicados¹¹. Si bien el mecanismo no está del todo dilucidado, una posible explicación es una alta capacidad hemodinámica para aumentar la PAS y al mismo tiempo un aumento de poscarga, ambos indicadores de una reserva miocárdica preservada. Por lo tanto, una disfunción en alguna de ellas podría desencadenar una disminución de la PAS¹¹, lo que sugiere que estos factores tienen un rol central en la evolución de los pacientes con IC, especialmente en aquellos con un perfil de riesgo cardio-reno-metabólico más desfavorable. Incluso no puede descartarse que los niveles de presión se modifiquen por el tratamiento farmacológico instaurado durante la hospitalización, lo cual podría actuar como confundidor^{11,14}.

Asimismo, la presencia de una HbA1c mayor a 6,5%, valor usado para el diagnóstico como también para el buen control glucémico en seguimiento, fue un marcador de mal pronóstico. Se pudo observar que por cada 1% de elevación de la HbA1c, realizada por cromatografía líquida de alta resolución (*high performance liquid chromatography*, HPLC), aumenta el riesgo de incidencia de la IC del 8% al 39%^{2,15,15}.

La edad también fue un factor pronóstico de mortalidad. Diferentes autores detectaron que la edad es un factor independiente de mortalidad en la IC^{17,18,19}. De este modo, Saczynski et al.¹⁸ demostraron una mortalidad del 3% en menores de 65 años y del 8,2% en mayores de 75 años. A su vez, Wong et al.¹⁹ hallaron que la tasa de mortalidad a 3 años con hospitalización por IC aumentó con el incremento de la edad un 12% en individuos de entre 20 y 39 años, un 19% en aquellos de entre 60 y 69 años y un 31% en los mayores de 70 años. En contrapartida, Rodríguez et al. encontraron un patrón en forma de "U" en la mortalidad en los

varones, siendo del 2,9% en los menores de 25 años, de 1,4% entre los de 25 y 64 años, y de 3,8% en los mayores de 64 años²⁰. La asociación de la edad avanzada con el riesgo incrementado de mortalidad apoya la necesidad de enfoques específicos y personalizados para los adultos mayores, en quienes los factores de riesgo cardiovascular están generalmente más acentuados. Estos hallazgos subrayan la importancia de un monitoreo intensivo y de intervenciones tempranas en los individuos con IC y DM para modificar la evolución y los desenlaces en este grupo vulnerable. En el presente estudio los pacientes con DM tuvieron menor edad que aquellos sin DM, pero es de resaltar que ambos grupos superaban los 70 años.

Los resultados de este trabajo concuerdan con la literatura existente, que resalta cómo los pacientes con IC y DM presentan un perfil cardio-reno-metabólico de mayor riesgo y una evolución menos favorable que aquellos sin DM²¹⁻²⁴. Estudios previos describieron que la disfunción renal, el mal control glucémico y la HTA son más prevalentes y severos en individuos con DM, e incrementan significativamente el riesgo de rehospitalización y mortalidad en esta población^{5,25,26}. Este trabajo, al mostrar una PAS al egreso más alta en pacientes con DM y una mayor proporción de ellos con deterioro de la función renal, refuerza la evidencia de que estos factores deben ser monitoreados y controlados estrechamente²⁷.

Entre las limitaciones de este estudio se destaca que se realizó en un solo centro hospitalario, lo que impide la generalización de los resultados a otros ámbitos. Además, el diseño retrospectivo limita el control sobre los posibles factores de confusión y la precisión en la obtención de datos, ya que depende de la calidad de las historias clínicas electrónicas. Esto no permite asegurar la calidad de las mediciones y, en muchos casos, la tasa de datos faltantes, especialmente en variables clave como la fracción de eyección, podría influir en la precisión de los resultados y en su interpretación.

Debemos destacar que el estudio se realizó tomando los datos de los pacientes con DM hospitalizados por IC entre enero de 2013 a enero 2019, y si bien los inhibidores del transportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2) ya estaban aprobados para el empleo en pacientes con DM, recién a partir de 2015 (con la presentación del estudio EMPA-REG) tuvieron aprobación preferencial en pacientes con IC y ERC; finalmente, su aprobación para emplearlos en IC en pacientes sin DM fue posterior a 2019. Por otra parte, los antagonistas

del receptor mineralocorticoide no esteroideo para el tratamiento en la DM e IC no estaban aprobados. Teniendo en cuenta los conocimientos y las evidencias actuales de los beneficios de los mismos²⁸⁻³⁹, creemos que los resultados finales hubiesen sido diferentes.

CONCLUSIONES

Este estudio aporta valiosa evidencia acerca de los factores cardio-reno-metabólicos y los predictores de mortalidad en pacientes con IC, diferenciando el impacto de la DM en su evolución clínica. Los hallazgos destacan la importancia de un manejo específico de los factores de riesgo en pacientes con DM, y resaltan el rol central de la función renal, el control metabólico y la presión arterial en el pronóstico de estos individuos.

Sin embargo, debido a las limitaciones antes mencionadas y las inherentes al diseño retrospectivo y al enfoque en un solo centro, es necesario continuar con investigaciones de mayor calidad, preferentemente prospectivas, que incluyan muestras más amplias y multicéntricas. Esto permitiría reforzar la evidencia y ofrecer una comprensión más robusta y generalizable sobre los factores que influyen en los desenlaces de pacientes con IC, especialmente en aquellos con comorbilidades como la DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* 2023;91(sup2):1-80. doi: 10.7775/rac.es.v91.s2.
2. Pandey A, Shahzeb Khan M, Patel KV, Bhatt DL, Verma S. Predicting and preventing heart failure in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:607-24.
3. Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Cáceres L, et al. Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:118-25. doi: 10.7775/rac.es.v88.i2.17201.
4. Thierer J, Perna E, Marino J, Coronel ML, Barisani JL, Brasca DG, et al. Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina. OFFICE-IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:15-24. doi: 10.7775/rac.es.v90.i1.20480.
5. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019 Aug 13;140(7):e294-e324.
6. Park JJ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. *Diabetes Metab J* 2021 Mar;45(2):146-57.

7. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006 May 16;47(10):1987-96.
8. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP, Masoudi FA, McClellan WM, Foody JM, et al. Race and renal impairment in heart failure: mortality in blacks versus whites. *Circulation* 2005 Mar 15;111(10):1270-7.
9. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-9.
10. Smilde TD, Hillege HL, Voors AA, Dunselman PH, Van Veldhuisen DJ. Prognostic importance of renal function in patients with early heart failure and mild left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;94:240-3.
11. Grand J, Miger K, Sajadieh A, Køber L, Torp-Pedersen C, Ertl G, et al. Systolic blood pressure and outcome in patients admitted with acute heart failure. An analysis of individual patient data from 4 randomized clinical trials. *J Am Heart Assoc* 2021 Sep 21;10(18):e022288. doi: 10.1161/JAHA.121.022288.
12. Arundel C, Lam PH, Gill GS, Patel S, Panjath G, Faselis C, et al. Systolic blood pressure and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3054-63.
13. Tsimploulis A, Lam PH, Arundel C, Singh SN, Morgan CJ, Faselis C, et al. Systolic blood pressure and outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018;3:288-97.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
15. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2010;59:2020-26.
16. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, et al. HbA 1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2008;51:2197-204.
17. Lee DS, Gona P, Albano I, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D, et al. A systematic assessment of causes of death after heart failure onset in the community: impact of age at death, time period, and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:36-43.
18. Saczynski JS, Darling CE, Spencer FA, Lessard D, Gore JM, Goldberg RJ. Clinical features, treatment practices, and hospital and long-term outcomes of older patients hospitalized with decompensated heart failure. The Worcester Heart Failure Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1587-94.
19. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1845-54.
20. Rodríguez F, Wang Y, Johnson CE, Foody JM. National patterns of heart failure hospitalizations and mortality by sex and age. *J Card Fail* 2013;19:542-9.
21. Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al; D&CVD EASD Study Group. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol* 2021 Nov 6;20(1):218. doi: 10.1186/s12933-021-01408-1.
22. Vuori MA, Reinikainen J, Söderberg S, Bergdahl E, Jousilahti P, Tunstall-Pedoe H, et al. Diabetes status-related differences in risk factors and mediators of heart failure in the general population: results from the MORGAM/BiomarCaRE consortium. *Cardiovasc Diabetol* 2021 Sep 28;20(1):195. doi: 10.1186/s12933-021-01378-4.
23. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11.
24. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. ESC-HFA heart failure long-term registry. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure. Results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care* 2017 May;40(5):671-8.
25. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction. The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis* 2019 Jul-Aug;62(4):298-302.
26. Favaloro LE, Ratto RD, Musso C. Heart failure and diabetes. Perspective of a dangerous association. *Curr Hypertens Rev* 2021;17(2):85-93.
27. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al; American Heart Association. Cardiovascular-kidney-metabolic health. A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2023 Nov 14;148(20):1606-35.
28. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
29. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug 17;377(7):644-57.
30. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019 Jan 24;380(4):347-57.
31. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernández AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022 Sep 3;400(10354):757-67.
32. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
33. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020 Oct 8;383(15):1413-24.
34. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022 Sep 22;387(12):1089-98.
35. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021 Oct 14;385(16):1451-61.
36. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021 Dec 9;385(24):2252-63.
37. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022 Feb 10;43(6):474-84.
38. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2024 Oct 24;391(16):1475-85.
39. Butt JH, Jhund PS, Henderson AD, Claggett BL, Desai AS, Viswanathan P, et al; FINEARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone and new-onset diabetes in heart failure: a prespecified analysis of the FINEARTS-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025 Jan 13:S2213-8587(24)00309-7. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00309-7.

TRABAJO ORIGINAL

Diabetes, disglucemia y obesidad: su relación con la mortalidad y la demanda de recursos sanitarios durante la pandemia de COVID-19 (2020-2021) en un hospital comunitario

Diabetes, dysglycemia and obesity: their relationship with mortality and demand for health resources during the COVID-19 pandemic (2020-2021) in a community hospital

Guillermo Dieuzeide¹, Alicia Pagola¹, Ulises Constancio¹, Gabriela Agüero¹, Camila Fernández¹, Nancy Fannuccie¹, Alberto Quereda¹, Claudio González²

RESUMEN

Introducción: la pandemia de COVID-19 determinó un aumento de la morbimortalidad mundial que involucró a la comunidad asistida en nuestro Hospital, particularmente a las personas vulnerables con comorbilidades previas.

Objetivos: analizar si los pacientes con diabetes mellitus (DM) conocida y disglucemia al momento del ingreso hospitalario y/o durante el transcurso de la internación, y aquellos con obesidad tuvieron una mayor mortalidad en comparación con los pacientes sin estas condiciones durante las internaciones por infección por COVID-19 (2020-2021). Asimismo, evaluar si estos mismos pacientes requirieron mayor demanda de ingreso a la terapia intensiva (UTI) y/o asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Materiales y métodos: se estudiaron retrospectivamente 594 pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por el virus SARS-CoV-2 (test inmunocromatográfico de antígenos SARS-CoV-2 TCR y/o reacción de cadena polimerasas, PCR) al Hospital del Carmen de Chacabuco desde el 20 de mayo de 2020 al 15 de agosto de 2021. Los pacientes se clasificaron como: a) pacientes con DM: con diagnóstico de DM conocida con dos glucemias previas en ayunas >126 mg/dl, HbA1c >6,5% y/o recibiendo hipoglucemiantes orales y/o insulina al ingreso; b) pacientes disglucémicos: pacientes sin DM conocida previamente que ingresaron y/o mantuvieron durante el transcurso de su internación glucemias plasmáticas en ayunas superiores a 100 mg/dl y/o glucemias >180 mg/dl posprandiales que requirieron insulina para control; c) pacientes normoglucémicos: con glucemias normales durante su internación; d) pacientes obesos: aquellos que ingresaron con un índice de masa corporal (IMC) >30; e) pacientes con normo y/o sobrepeso: aquellos con un IMC <30. Se compararon las frecuencias de mortalidad entre los grupos. Método estadístico: t de student, chi-cuadrado, correlación (Pearson y Spearman), regresión de Cox.

Resultados: se estudiaron 594 pacientes internados con COVID-19, edad $\bar{X}$ 61,9 (DE 16,9 años), el 56% de sexo masculino y el 44% de sexo femenino. Ciento veintisiete (127; 21%) eran pacientes con DM conocida, 309 (52%) tuvieron disglucemia y 205 eran obesos (34%). Fallecieron 29 de 127 pacientes con DM conocida (22,8%) versus 67 de 309 pacientes con disglucemia (21,7%), mientras que en el grupo de pacientes sin DM previa y con glucemia normal durante la internación fallecieron 18 de 158 individuos (11,4%; $p=0,01$). Comparando entre pacientes con DM conocida y sin DM (considerando globalmente disglucémicos y/o normoglucémicos) no se observó una diferencia significativa en la mortalidad (22/127 diabéticos: 22,8% versus 85/467: 18,5% no diabéticos; $p=0,29$). De los pacientes

ABSTRACT

Introduction: the COVID-19 pandemic led to an increase in global morbidity and mortality that affected the community served at our Hospital, particularly vulnerable individuals with underlying comorbidities.

Objectives: to analyze whether patients with known diabetes mellitus (DM) and dysglycemia at the time of hospital admission and/or during their stay, and those with obesity, had higher mortality compared to patients without these conditions during hospitalizations due to COVID-19 infection (2020-2021). Likewise, to evaluate whether these same patients required increased demand for intensive care unit (ICU) admission and/or mechanical ventilation (MVA).

Materials and methods: a retrospective study was made of 594 patients admitted with a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 virus infection (SARS-CoV-2 TCR antigen immunochromatographic test and/or polymerase chain reaction, PCR) to the Hospital del Carmen de Chacabuco from May 20, 2020, to August 15, 2021. Patients were classified as: a) patients with DM: with a known diagnosis of DM with two previous fasting blood glucose levels >126 mg/dl, HbA1c >6.5%, and/or receiving oral hypoglycemic agents and/or insulin upon admission; b) dysglycemic patients: patients with previously unknown DM who were admitted and/or maintained fasting plasma glucose levels >100 mg/dl and/or postprandial blood glucose levels >180 mg/dl during their hospitalization, requiring insulin for control; c) normoglycemic patients: those with normal blood glucose levels during their hospitalization; d) obese patients: those admitted with a body mass index (BMI) >30; e) normo and/or overweight patients: those with a BMI <30. Mortality rates were compared between groups. Statistical methods: Student t test, chi-square, correlation (Pearson and Spearman), Cox regression.

Results: a total of 594 patients hospitalized with COVID-19 were studied. Age $\bar{X}$ 61.9 (SD 16.9 years), 56% male, and 44% female. One hundred twenty-seven (127; 21%) were patients with known DM, 309 (52%) had dysglycemia, and 205 were obese (34%). Twenty-nine of 127 patients with known DM (22.8%) died versus 67 of 309 patients with dysglycemia (21.7%), whereas in the group of patients without previous DM and with normal blood glucose during hospitalization, 18 of 158 individuals died (11.4%; $p=0.01$). Comparing patients with known DM and without DM (considering overall dysglycemic and/or normoglycemic) no significant difference in mortality was observed (22/127 diabetics: 22.8% versus 85/467: 18.5% non-diabetics; $p=0.29$). Among non-diabetics,

no diabéticos, 67/309 pacientes con disglucemia fallecieron (21,7%) versus 18/158 con normoglucemia (11,4%; $p=0,009$). De los pacientes con obesidad, 48/205 (23,4%) versus 22/389 (5,7%) de aquellos con normopeso/sobrepeso requirieron ingreso a la UTI ($p=0,0001$). Ajustando por comorbilidades, en el análisis multivariado se halló que la edad (HR: 1,06/año IC 1,04-1,08; $p=0,001$) y la presencia de obesidad (HR:1,5 IC 1,5-2,0; $p=0,004$) se asociaron a mayor mortalidad.

Conclusiones: los pacientes con disglucemia tuvieron mayor mortalidad en la internación por COVID-19 en comparación con aquellos con normoglucemia, diferencia similar a la presentada por los pacientes con DM conocida. Los obesos requirieron mayor ingreso a la UTI y necesidad de AMR.

Palabras clave: COVID-19; diabetes; disglucemia; obesidad.

67/309 patients with dysglycemia died (21.7%) versus 18/158 with normoglycemia (11.4%; $p=0.009$). Of the obese patients, 48/205 (23.4%) versus 22/389 (5.7%) of those with normal weight/overweight required ICU admission ($p=0.0001$). Adjusting for comorbidities, multivariate analysis found that age (HR: 1.06/year, CI 1.04-1.08; $p=0.001$) and the presence of obesity (HR: 1.5, CI 1.5-2.0; $p=0.004$) were associated with higher mortality.

Conclusions: patients with dysglycemia had higher mortality rates during COVID-19 hospitalization compared to those with normoglycemia, a difference similar to that reported by patients with known DM. Obese patients required more ICU admission and needed RMA.

Key words: COVID-19; diabetes; dysglycemia; obesity.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (78-87)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (78-87)

¹ Comité de Docencia e Investigación, Hospital Nuestra Señora del Carmen de Chacabuco, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Departamento de Farmacología, Instituto Universitario Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno, Ciudad Autónoma de Buenos, Argentina

Contacto del autor: Guillermo Dieuzeide

E-mail: dieuzeideg@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 21/2/2024

Fecha de trabajo aceptado: 15/4/2025

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

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 infringió un fuerte aumento de la morbimortalidad en la población mundial durante el período 2020-2021 a la que no fue ajena la comunidad asistida en nuestro Hospital en la Ciudad de Chacabuco (Provincia de Buenos Aires), donde se experimentó un notorio incremento de la mortalidad. A su vez, significó un gran desafío para los sistemas sanitarios que demandaron un alto grado de recursos humanos y tecnológicos para su contención.

Según las cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante la pandemia de COVID-19 (2020-2021) hubo un exceso de 14,9 millones de muertes asociadas a la infección por el virus SARS-CoV-2. En el continente americano, esto implicó un aumento de 3.230.000 muertes en relación a los años previos¹. Algunas subpoblaciones de pacientes fueron particularmente afectadas en la pandemia como los ancianos, los inmunocomprometidos y aquellos con enfermedades intercurrentes.

De la observación de los registros clínicos llevados a cabo en nuestra institución, la mortalidad de pacientes con obesidad y diabetes mellitus (DM) mostró cifras elevadas en concordancia con lo informado a nivel nacional e internacional. Subyace, sin embargo, la pregunta acerca de cuál fue la mortalidad en el caso de los pacientes que presentaron hiperglucemia de ingreso y/o durante la permanencia hospitalaria, y que no eran previamente conocidos como diabéticos. Asimismo, persiste el interrogan-

te de si estas hiperglucemias fueron consecuencia del estrés asociado a la enfermedad crítica o fueron de episodios de debut de DM en pacientes ya metabólicamente comprometidos.

Algunos estudios sugieren un riesgo incrementado de la mortalidad en pacientes con hiperglucemia en la admisión y/o internación sin DM previa en el caso de la infección por COVID-19². Sin embargo, varios de estos trabajos se realizaron de manera multicéntrica empleando definiciones diversas de hiperglucemia y con criterios variables de tratamiento a lo largo del período pandémico. En la mayoría de estos estudios, la obesidad jugó un papel importante en la mortalidad, y la tasa de sobrepeso y obesidad varió ampliamente en diversas poblaciones, etnias y localizaciones.

Distintos ambientes geográficos, culturales y económicos podrían resultar en tasas de mortalidad diferentes por lo que decidimos realizar esta evaluación en nuestro propio ambiente de atención hospitalaria en función de los registros de pacientes tratados por un mismo grupo clínico, siguiendo protocolos de atención y métodos de análisis homogéneos y consistentes.

OBJETIVOS

A través de una muestra de individuos que ingresó a un hospital comunitario con diagnóstico confirmado de COVID-19 y que recibió tratamiento por parte del equipo sanitario, el objetivo primario fue evaluar de

manera retrospectiva la distribución de la mortalidad asociada a la infección por COVID-19 según la condición previa de los pacientes: DM conocida, disglucemia al momento del ingreso hospitalario y/o durante el transcurso de la internación, y normoglucemia, ajustados por la presencia o no de obesidad. El objetivo secundario fue analizar si estos mismos pacientes tuvieron mayor demanda de ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI) y/o de asistencia respiratoria mecánica (ARM). En todos los casos, los ajustes por obesidad se justificaron por su fuerte asociación con las condiciones disglucémicas y con la mortalidad. Esto califica a la obesidad como un factor interviniente de primer orden en este tipo de estudios.

MATERIALES Y MÉTODOS

En un estudio observacional, de cohorte retrospectivo, se analizaron 1465 historias clínicas de pacientes que habían ingresado con diagnóstico presuntivo de infección por el virus SARS-CoV-2 al Hospital Nuestra Señora del Carmen de Chacabuco del 20 de mayo de 2020 al 15 de agosto de 2021. De ellos, se identificaron y estudiaron 594 pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por el virus SARS-CoV-2 (test inmunocromatográfico para detección de antígenos SARS-CoV-2, TCR y/o reacción en cadena de polimerasas PCR). Los 594 pacientes representaron el total de los pacientes asistidos en el centro en dicho período cumpliendo los criterios de selección establecidos (muestra exhaustiva). Los mismos se clasificaron como: a) pacientes con DM: con diagnóstico de DM conocida con dos glucemias previas en ayunas >126 mg/dl, HbA1c >6,5% y/o recibiendo hipoglucemiantes orales y/o insulina al ingreso; b) pacientes disglucémicos: pacientes sin DM previamente conocida que ingresaron y/o mantuvieron durante el transcurso de su internación glucemias plasmáticas en ayunas superiores a 100 mg/dl y/o glucemias >180 mg/dl posprandiales y que requirieron insulina para control; c) pacientes normoglucémicos: con glucemias normales durante su internación; d) pacientes obesos: aquellos que ingresaron con un índice de masa corporal (IMC) >30; e) pacientes normo y/o con sobrepeso: aquellos con un IMC <30. Se compararon las frecuencias de mortalidad entre los grupos, y los requerimientos de ingreso a la UTI y/o necesidad de AMR en cada uno de ellos. Aquellos pacientes que requirieron cuidados intensivos o AMR fueron derivados a estos tratamientos según los criterios del Ministerio de Salud de la República Argentina³.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas de naturaleza dicotómica o tricotómica se expresaron en porcentajes, mientras que las variables cuantitativas de distribución normal como medias y su correspondiente desvío estándar (DE). Las diferencias entre dos grupos de datos cuantitativos se exploraron con la prueba t de Student para muestras independientes. Las diferencias entre tres grupos de datos cuantitativos se estudiaron con la aplicación de ANOVA de una vía (Bonferroni *post hoc test*). Las diferencias entre los datos cualitativos se evaluaron a través de la prueba de chi-cuadrado (con ajuste por multiplicidad según el método de Bonferroni). Las correlaciones univariadas se estudiaron con las técnicas de correlación de Pearson o de Spearman según la naturaleza de las variables. Las que resultaron significativamente asociadas a la mortalidad se introdujeron en un modelo multivariado siguiendo el método de Cox ("*proportional hazard method*"). A partir de este modelo se obtuvieron los correspondientes *hazard ratio* (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para el análisis estadístico se empleó el *software* R- 4.4.2. Se consideró estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$ (dos colas).

RESULTADOS

Análisis univariado

Se estudiaron 594 pacientes internados con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 (test rápido y/o PCR) en el Hospital Nuestra Señora del Carmen de Chacabuco en el período mencionado. Edad promedio de 61,9 años (DE 16,9), el 56,1% de sexo masculino y el 43,9% de sexo femenino.

Ciento veintisiete (127; 21,4%) eran pacientes con DM previamente conocida; 309 (52,0%) tuvieron disglucemia al momento de ingreso y/o durante la internación y/o requirieron insulina durante la misma, 158 (26,6%) presentaron normoglucemia, 205 eran obesos (34,5%), y 389 presentaban normopeso y/o sobrepeso (65,5%).

En la cada una de las categorías de pacientes analizadas se estudió la presencia de comorbilidades: obesidad, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria previa, antecedentes de hábito tabáquico, asma bronquial/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tuberculosis, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, inmunosupresión congénita y/o adquirida, enfermedad oncológica previa y/u otra endocrinopatía conocida (tiroideopatías, enfermedad de Cushing, etc.).

En la Tabla 1 se detallan las principales comorbilidades de los 127 pacientes diabéticos ingresa-

dos versus los 467 no diabéticos registrados. Los pacientes ingresados con DM previamente conocida tenían una edad promedio de 66,7 años (DE: 13,6) versus los pacientes sin DM previamente conocida cuya edad promedio fue de 60,7 años (DE: 17,52) ($p=0,004$). De los pacientes diabéticos, 66 eran de sexo femenino (52,0%) y 61 (48,0%) de sexo masculino. De los pacientes no diabéticos, 198/467 (42%) eran de sexo femenino ($p=0,177$).

En general, los pacientes con DM tendían a ser de mayor edad que los no diabéticos, con mayor prevalencia de obesidad, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica y mayor frecuencia de ex-hábito tabáquico, a la vez que presentaban mayor prevalencia de otras endocrinopatías.

Trescientos nueve (309) pacientes presentaron disglucemia al ingreso y/o durante el transcurso de la internación. La edad promedio de los mismos en comparación con los 158 pacientes ingresados con niveles de glucemia normales fue de 63,8 años (DE: 16,3) versus 57,8 años (DE: 17,54; $p=0,001$). De los pacientes con disglucemia, 181/309 (58,6%) pertenecían al sexo femenino, y de los pacientes con normoglucemia, 80/158 (50,6%) también pertenecían al sexo femenino ($p=0,987$). En la Tabla 2 se observa la distribución de las comorbilidades en pacientes con disglucemia versus normoglucemia.

Los pacientes con disglucemia tuvieron mayor edad, mayor prevalencia de hipertensión arterial y mayor frecuencia de ex-hábito tabáquico que los pacientes con normoglucemia.

En la Tabla 3 se describen las características de los pacientes obesos versus aquellos con normopeso y/o sobrepeso. La edad promedio de aquellos con obesidad fue de 58 años (DE: 15,6), mientras que la edad promedio de los pacientes con normopeso/sobrepeso fue de 64 años (DE: 17,2 años; $p=0,0001$). En los pacientes con obesidad, 94/205 pertenecían al sexo femenino (46%) y 111 (54%) al masculino. En los pacientes con normopeso/sobrepeso, 167/389 (43%) pertenecían al sexo femenino y 222 al masculino (57%; $p=0,52$).

Como puede observarse, en promedio, los obesos eran más jóvenes que los pacientes con normopeso o sobrepeso, con un mayor porcentaje de fumadores.

En el Gráfico 1 se ilustra que en el grupo de pacientes con normoglucemia, el 74,6% tenía normopeso y/o sobrepeso, mientras que el 25,4% tenía obesidad. Por contrario, en el grupo de pacientes con disglucemia y/o DM, la mayoría de los pacientes (51 y 52% respectivamente) presentaba obesidad.

Fallecieron 29 de 127 pacientes con DM conocida (22,8%) versus 67 de 309 pacientes con disglucemia (21,7%), mientras que en el grupo de pacientes que no registraron ni DM conocida ni episodios de hiperglucemia en la internación fallecieron 18 de 158 individuos (11,4%; $p=0,01$) (Gráfico 2). Considerando 1.00 el riesgo relativo (RR) en los pacientes no diabéticos ni disglucémicos, el RR correspondiente al grupo disglucémico fue de 1,90 (IC 95%: 1,17-3,09) y en los casos de DM conocida de 2,00 (IC 95%: 1,17 y 3,44). Se registró una diferencia significativa en la tasa de mortalidad entre los individuos no diabéticos no disglucémicos versus los diabéticos y los disglucémicos. Sin embargo, no se halló una diferencia de mortalidad significativa entre los pacientes con DM conocida y disglucemia.

En la Tabla 4 se detalla la proporción de pacientes fallecidos/no fallecidos en función del sexo, y en presencia o ausencia de las comorbilidades más significativas identificadas.

Setenta (70) de los 594 pacientes (11%) que ingresaron con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 fueron internados en la UTI; de ellos, 34 (49%) requirieron AMR y en 36 (51%) no se usó. La mayoría de los pacientes que ingresó a la UTI (77%) falleció (54/76); de ellos, 14 (26%) tenían DM conocida y 40 (74%) eran no diabéticos. Cuarenta y cuatro (44) pacientes (81%) presentaban disglucemia y 10 (19%) normoglucemia.

El 12% (16/127) de los pacientes diabéticos que ingresó al Hospital por infección por COVID-19 confirmada requirió internación en la UTI, mientras que el 11,5% (54/467) de los no diabéticos ingresó en este Servicio ($p=0,08$). De los pacientes con disglucemia, 41 de 309 (13,2%) versus 13 de 158 (8,2%) de aquellos con normoglucemia requirieron ingreso a la UTI ($p=0,14$).

En relación a los pacientes con obesidad, 48 de 205 (23,5%) requirieron internación en la UTI versus 22 de 389 (5,7%) de los pacientes no obesos ($p=0,0001$).

No se observaron diferencias significativas en cuanto al uso de corticoides en la internación al comparar el grupo de pacientes normoglucémicos (106/158: 67%), disglucémicos (244/309: 79%) y diabéticos (117/127: 92%): normo versus disglucémicos ($p=0,28$), disglucémicos versus diabéticos ($p=0,31$), normoglucémicos versus diabéticos ($p=0,07$).

Análisis multivariado

En el análisis multivariado, la edad y la presencia de obesidad se asociaron significativamente con la mortalidad intrahospitalaria (Tabla 5).

Como puede observarse, la obesidad se asoció de manera significativa con la mortalidad. En este caso, se registró un aumento del riesgo de mortalidad del 51,7%, estadísticamente significativo. También la mortalidad se asoció de manera significativa con la edad, con un incremento del

riesgo de un 4,3% por cada año de edad. El riesgo relativo de mortalidad en pacientes disglucémicos fue más elevado en relación a los no disglucémicos, si bien no alcanzó significación en el análisis multivariado probablemente debido a la limitada potencia de la muestra.

Comorbilidades	Con diabetes	Sin diabetes	p
Número total	127	467	
Obesidad	61 (48,0%)	144 (30,8%)	0,001
Hipertensión arterial	89 (70,0%)	186 (39,8%)	0,00001
Insuficiencia renal crónica	21(16,5%)	36 (7,7%)	0,005
Insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria	26 (20,4%)	56 (11,9%)	0,0021
Hábito tabáquico	15 (11,8%)	32 (6,8%)	0,099
Exhábito tabáquico	16 (12,5%)	32 (6,8%)	0,054
Asma bronquial	4 (3,1%)	23 (4,9%)	0,54
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9 (7,0%)	20 (4,2%)	0,28
Tuberculosis	1 (0,78%)	4 (0,85%)	0,637
Hemodiálisis	1(0,78%)	3 (0,64%)	0,66
Inmunosupresión congénita o adquirida	3 (2,3%)	17(3,64%)	0,66
Enfermedad oncológica	4 (3,1%)	27(5,7%)	0,338
Enfermedad cerebrovascular	10 (7,8%)	39 (8,3%)	0,99
Endocrinopatía (hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, otras)	32 (25,1%)	63 (13,49%)	0,09

Tabla 1: Distribución de las comorbilidades en pacientes con diabetes versus pacientes sin diabetes (n=594).

Comorbilidades	Con disglucemia	Con normoglucemia	p
Número total	309	158	
Obesidad	152 (49,1%)	53 (33,5%)	0,07
Hipertensión arterial	206 (66,3%)	69% (43,6 %)	0,007
Insuficiencia renal crónica	42 (13,5%)	15 (9,4%)	0,534
Insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria	64 (20,7%)	18 (11,3%)	0,082
Hábito tabáquico	38 (12,2%)	9 (5,6%)	0,101
Exhábito tabáquico	42 (13,5%)	6 (3,7%)	0,007
Asma bronquial	15 (4,8%)	12 (7,5%)	0,175
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	20 (6,4%)	9 (5,9%)	0,858
Tuberculosis	4 (1,2%)	1 (0,6%)	0,969
Hemodiálisis	3 (0,9%)	1 (0,6%)	0,771
Inmunosupresión congénita o adquirida	13 (4,2%)	7 (4,4%)	0,867
Enfermedad oncológica	21 (6,7%)	10 (6,3%)	0,984
Enfermedad cerebrovascular crónica	32 (10,3%)	17 (10,7%)	0,650
Endocrinopatía (hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, otras)	67 (21,6%)	28 (17,7 %)	0,852

Tabla 2: Distribución de las comorbilidades en pacientes con disglucemia versus pacientes con normoglucemia.

Comorbilidades	Con obesidad	Con normopeso/sobrepeso	p
Número total	205	389	
Hipertension arterial	93(45,3%)	182 (46,7%)	0,807
Insuficiencia renal crónica	13(6,3%)	44(11,3%)	0,07
Insuficiencia cardíaca y/o cardiopatía coronaria	27(13,1%)	55(14,1%)	0,841
Hábito tabáquico	24(11,7%)	23 (5,9%)	0,02
Exhábito tabáquico	16 (7,8%)	32(8,2%)	0,983
Asma bronquial	11 (5,3%)	16(4,1%)	0,624
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9 (4,3%)	20 (5,1%)	0,831
Tuberculosis	2 (0,97%)	3 (0,77%)	0,831
Hemodiálisis	3 (1,4%)	1 (0,25%)	0,237
Inmunosupresión congénita y/o adquirida	8 (3,9%)	12(3,08%)	0,775
Enfermedad oncológica	6 (2,9%)	25 (6,4%)	0,103
Enfermedad cerebrovascular previa	16 (7,8%)	33 (8,4%)	0,897
Endocrinopatía (hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, otras)	37 (18,0%)	58(14,9%)	0,382

Tabla 3: Distribución de las comorbilidades en pacientes con obesidad versus pacientes con normopeso/sobrepeso.

	Fallecidos n=114	No fallecidos n=480	p
Hombres	59 (51,7%)	333(69,3%)	0,303
Mujeres	55(48,2%)	261(54,3%)	
Hipertensión arterial	66(57,8%)	275 (57,2%)	0,0058
No hipertensión arterial	48(42,1%)	319(66,4%)	
Obesidad	41(35,9%)	205(42,7%)	0,02
Sobrepeso	21(18,4%)	85(17,7%)	
Normopeso	16(14,0%)	169(35,2%)	
Fumador	19 (16,6%)	47(9,7%)	0,018
No fumador	54(47,3%)	377(78,5%)	
Con insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria	23(20,1%)	82(17%)	0,02
Sin insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria	91 (79,8 %)	51 (10,6%)	
Diabetes	29 (25,4%)	98 (20,4%)	0,01
No diabéticos /no disglucémicos	18 (15,7%)	140(29,1%)	
Disglucémicos	67 (58,7%)	242(20,8%)	

Tabla 4: Distribución de las comorbilidades comparando pacientes fallecidos versus pacientes no fallecidos.

Cox proporcional. Hazard ratio (HR). Coeficientes y errores estándar						
Covariable	b	SE	Wald	p	HR	IC 95% de HR
Hipertension arterial	-01804	0,2436	0,5487	0,4589	0,8349	0,5180 -1,3458
Edad	0,04202	0,008708	23.2896	<0,0001	1.0429	1.0253-1.0609
Obesidad	0,4165	0,1365	9,3111	0,0023	1.5167	1.606-1.9819
Tuvo hiperglucemia durante el evento	0,03461	0,3073	0,01268	0,9103	1.0352	0,5668-8908

Tabla 5: Análisis multivariado.

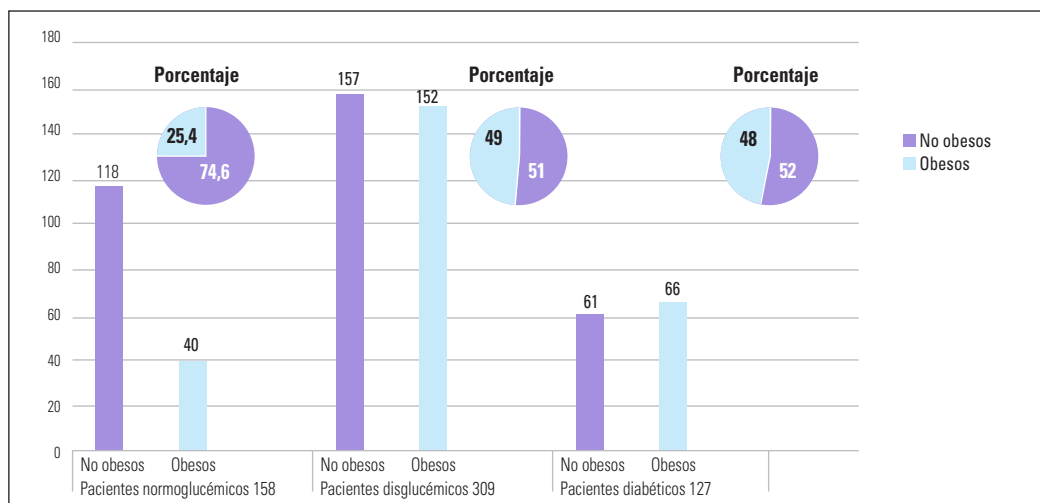


Gráfico 1: Distribución de la obesidad en pacientes con diabetes, disglucemia y normoglucemia.
 $p < 0,01$

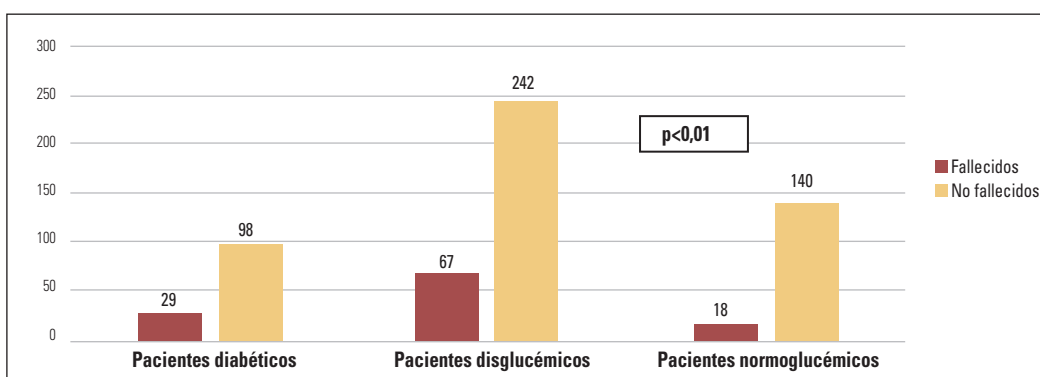
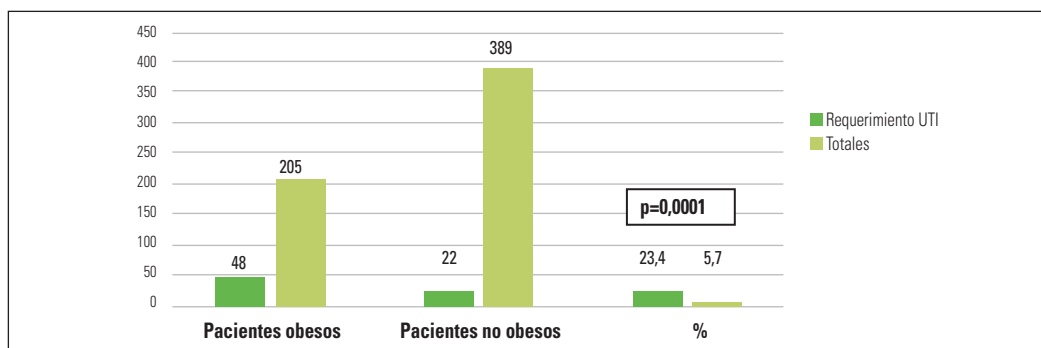


Gráfico 2: Distribución de la mortalidad en pacientes con diabetes, disglucemia y normoglucemia.



p=0,0001

Gráfico 3: Requerimiento de ingreso a la unidad de terapia intensiva en pacientes con obesidad versus pacientes con sobrepeso/normopeso.

DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 durante el período 2020-2021 determinó un incremento significativo de la morbilidad a nivel mundial que desafió la capacidad de los sistemas de salud para su contención. El Hospital Nuestra Señora del Carmen de la Ciudad de Chacabuco estuvo involucrado en este proceso y debió llevar al límite su capacidad de asistencia sanitaria.

Diversos estudios epidemiológicos señalaron un incremento de la incidencia de DM en relación a la infección por SARS-CoV-2 a nivel mundial. En un metaanálisis que incluyó a más 47 millones de personas, la infección por COVID-19 se asoció a un riesgo incrementado del 66% de incidencia de DM⁴. Otros metaanálisis confirmaron esta observación, como el estudio de Zhang et al., con una inclusión de casi 40 millones de personas y un RR observado de DM de 1,66 (1,45-180)⁵. Esta tendencia se observó en todos los grupos raciales y en diferentes niveles etarios con mayor frecuencia de cetoacidosis en la población adulta y pediátrica^{6,7}. En un estudio multicéntrico realizado en la Argentina se encontró que las tasas de debut de DM1 fue de 3,6/100.000 habitantes en 2020 y de 4,4 y 4,0 /100.000 habitantes respectivamente en 2021 y 2022, netamente superior a la encontrada en años previos⁸. Asimismo, se halló que la incidencia de DM ulterior se relacionó con la gravedad de la infección⁹.

En nuestro estudio, en el análisis univariado, la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con DM conocida fue significativamente superior a la de los pacientes no diabéticos normoglucémicos. Asimismo, la mortalidad de aquellos con disglucemia, pero sin DM conocida, fue más elevada que la presentada por los individuos normoglucémicos. Sin embargo, la mortalidad de los diglucémicos no fue diferente a la de los pacientes con DM

conocida. En efecto, los disglucémicos mostraron una razón de mortalidad un 90% más elevada que los normoglucémicos, cercana al 100% observado en individuos con DM conocida.

En grandes estudios de metaanálisis y metarregresión realizados en China y Asia^{10,11,12}, la presencia de DM se asoció a un RR dos a tres veces superior de mortalidad en la infección por COVID-19. Asimismo, en la población caucásica italiana la probabilidad de mortalidad por COVID fue un 75% superior en pacientes con DM comparada con pacientes sin DM¹³. En un extenso estudio poblacional realizado en Inglaterra, la mortalidad ajustada por COVID fue 3,5 veces superior en personas con DM1 y dos veces superior en personas con DM2 comparada con la presentada en pacientes sin DM¹⁴.

A partir de 2003, la *American Diabetes Association* (ADA) adoptó el rango de glucemia en ayunas superior a 100 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) para definir anormalidad de la glucemia en ayunas puntualizando el concepto de que las personas con intolerancia a la glucosa tienen un riesgo similar a aquellas con anormalidad de desarrollar ulterior DM¹⁵. Esto fue refrendado por otras Sociedades, como la Sociedad Argentina de Diabetes¹⁶.

En función de este criterio, definimos en la categoría de pacientes disglucémicos a aquellos sin DM previamente conocida que habían ingresado al Hospital o que habían mantenido durante su internación por COVID-19 glucemias en ayunas superiores a 100 mg/dl y/o glucemias posprandiales superiores a 180 mg/dl y que requirieron insulina para estabilizar los valores durante la internación.

Este grupo de pacientes "disglucémicos" presentó durante su internación una mortalidad netamente superior a la de aquellos que tuvieron niveles de glucemia normales durante la internación. En este sentido, nuestro estudio demostró

una gran coincidencia con otras investigaciones que comprobaron que la hiperglucemia de ingreso hospitalario tuvo un rol determinante en la mortalidad atribuible a la COVID-19.

En el estudio Pisa previamente citado, realizado en Italia, el nivel de neutrófilos y linfocitos fue superior, la relación Pa2/FiO2 fue inferior, y la concentración de dímero D y la mortalidad atribuible a la infección fueron dos veces superiores en los pacientes que presentaron hiperglucemia de ingreso que en los normoglucémicos concluyendo que la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente de la mortalidad y de peor pronóstico en personas hospitalizadas por COVID-19¹⁵, hallazgo similar al de Fadini et al.¹⁷. Asimismo, en un estudio realizado en 605 pacientes en la localidad de Wuhan (China), la mortalidad a 28 días fue claramente superior en los pacientes con hiperglucemia en ayunas a la admisión sin diagnóstico previo de DM que en pacientes con niveles glucémicos normales¹⁸. Estudios realizados en España¹⁹ y en EE. UU.²⁰ corroboraron este hallazgo, y se encontró incluso que la hiperglucemia de ingreso fue un factor independiente del riesgo de presentar peor infiltrado respiratorio radiológico²¹.

La cuestión esencial en este grupo de pacientes es saber si su situación correspondió a la llamada "hiperglucemia de estrés"²², hiperglucemia de reciente comienzo, o si fueron definitivamente nuevos casos de DM no diagnosticados previamente y en los que la infección por COVID jugó un rol determinante. La hiperglucemia en la admisión hospitalaria en pacientes sin DM previamente conocida se ha reconocido como un factor independiente de gran importancia en la mortalidad intrahospitalaria²³. En nuestra experiencia, la hiperglucemia de ingreso se asoció a mayor mortalidad, a mayor prevalencia de coma y a mayor profundidad del mismo en la escala Glasgow en el contexto del accidente cerebrovascular²⁴. Asimismo, en pacientes que habían ingresado con infarto agudo de miocardio al Hospital en estadio 2 Killip y Kimbal, constatamos que la hiperglucemia se asoció a mayor mortalidad, fundamentalmente en pacientes sin DM previa²⁵.

No obstante, durante el transcurso de la pandemia, se ha descrito en especímenes pancreáticos obtenidos de pacientes fallecidos, la presencia de RNA viral SARS-CoV-2 específico en células beta pancreáticas, así como la presencia de gránulos de insulina y proinsulina inmaduros sugestivos de un procesamiento alterado de producción de

proinsulina. A su vez, que las células beta en cultivo expuestas a sueros de pacientes que habían sufrido la infección desarrollaron el mismo patrón de deterioro del sistema retículo endotelial y de daño estructural mitocondrial similar al observado en pacientes con DM1 de debut, lo que implicaría un efecto citotóxico directo sobre las mismas por parte del virus²⁶.

De hecho, algunos autores sugieren la definición de un nuevo tipo de DM posterior a la infección por COVID llamado *new onset diabetes after COVID* (NODAC), determinado por una posible multicausalidad en la que intervienen factores relacionados con el virus (inflamación sistémica, citotoxicidad directa de las células beta, alta respuesta de hormonas de contrarregulación, hipercoagulabilidad y trombosis) y factores relacionados con el huésped que determinaron mayor insulinoresistencia (obesidad, prediabetes, incremento de la ingesta calórica y del sedentarismo impuesto por el aislamiento, estrés psicosocial).

Según este concepto, las características que definen la situación de NODAC serían: a) diagnóstico de DM en el curso de la internación con requerimiento del uso de insulina al menos 2 días seguidos, con dos valores consecutivos de glucemias >200 mg/dl y una HbA1c >6,5%; b) no evidencia de DM preexistente a la infección por COVID-19; c) evidencia de infección por COVID-19 por lo menos 6 meses antes del diagnóstico de DM²⁷.

En nuestro estudio, y esto constituye una de sus limitaciones, no pudimos dilucidar si lo ocurrido en nuestros pacientes pudo relacionarse a la hiperglucemia de estrés y/o a nuevos casos de DM pos-COVID, ya que no dispusimos de dosajes de HbA1c en todos los pacientes y solo el seguimiento ulterior de los mismos puede esclarecer este diagnóstico. No obstante, la tasa de mortalidad fue netamente superior en los pacientes que presentaron hiperglucemia *de novo* en relación a aquellos con normoglucemia indicando una mayor vulnerabilidad frente a la situación de hiperglucemia aguda.

Finalmente, la obesidad tuvo un rol determinante como factor independiente relacionado con la mortalidad. La presencia de obesidad se observó en la mitad de los pacientes con disglucemia y/o DM. Los pacientes con obesidad manifestaron cuadros graves a edades más jóvenes y la presencia de esta comorbilidad se asoció a una significativa probabilidad de ingreso a la UTI y de uso de la AMR. En este aspecto, nuestros datos fueron coincidentes con lo observado en el estudio *Coronavirus SARS-CoV-2 and*

Diabetes Outcomes (CORONADO), realizado en 53 sitios de Francia, donde la presencia de un IMC superior a 30kg/m² se asoció significativamente con el riesgo de muerte y la necesidad de intubación y de ARM^{28,29}. El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ANG2), clave en la interacción con la proteína S del virus SARS-COV-2, se ha encontrado mayormente expresado en el tejido adiposo visceral en relación al tejido adiposo subcutáneo pudiendo constituir un reservorio de ingreso viral significativo en individuos obesos. La expresión del mismo receptor en las células beta pancreáticas reportó resultados más controversiales, aunque se ha descrito una mayor expresión en capilares, células endoteliales y ductos interlobulares pancreáticos. Otros receptores de ingreso del virus, como los receptores de la transmembrana serina proteasa (TMPRSS2), tuvieron una mayor expresión en pacientes con obesidad. Por otra parte, los pacientes obesos presentaron mayor expresión de PCR, factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), interleucina 6 y receptor soluble de uroquinasa activador del plasminógeno (suPar), así como mayor activación del inflamósoma NLRP3. Este alto nivel de citoquinas proinflamatorias puede conducir a la falla multiorgánica y explicar la evolución más desfavorable de la infección en este grupo de pacientes^{30,31}.

Por su parte, en el análisis multivariado, la obesidad y la edad explicaron una parte sustantiva de la mortalidad. En la regresión de Cox, la obesidad incrementó ese RR un 50% y la edad (*Hazard ratio*) un 4% por año de manera independiente. El rol de la disglucemia no encontró significación estadística probablemente debido al limitado poder de la muestra. Sin embargo, la contundencia de los resultados univariados y su alineamiento con las observaciones efectuadas por otros autores sugieren fuertemente un papel relevante de la misma en el contexto clínico y en términos de pronóstico.

Entre las limitaciones de nuestro estudio debe consignarse que se trató de un estudio observacional, retrospectivo y realizado en un solo centro, con un acotado número de pacientes, y sin contar con los datos de la HbA1c en todos los pacientes con hiperglucemia ingresados durante el período de pandemia. Sin embargo, creemos que el valor de la consistencia en los métodos clínicos y bioquímicos utilizados por un único grupo coherentemente entrenado para el manejo de estos pacientes convierte a los datos presentados en relevantes en relación con el valor de la disglucemia

en pacientes sin una condición diabética previamente conocida y en diversos contextos clínicos.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, los pacientes con disglucemia presentaron mayor mortalidad en la internación por COVID en comparación a aquellos con normoglucemia, diferencia que fue similar a la presentada por los pacientes con DM previamente conocida. Los pacientes obesos y más añosos registraron mayor mortalidad, y requirieron mayor ingreso a la UIT, de ARM y demanda de recursos médicos.

Agradecimientos

A todos los enfermeros, médicos, bioquímicos, nutricionistas, kinesiólogos, técnicos de laboratorio y de radiología, mucamas, ambulancieros, camilleros y administrativos del Hospital Nuestra Señora del Carmen de Chacabuco que pusieron lo mejor de sí para contener los efectos de la pandemia de COVID-19 en nuestra comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization/Pan American Health Organization. Disponible en: <https://www.who.int>. Consultado mayo de 2022.
2. Copelli A, Giannarelli R, Aragona M, Penno G, et al; Pisa COVID 19 Study Group. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: the Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care* 2020;43(10):2345-2348. doi: 10.2337/dc20-1380.
3. Ministerio de Salud de la República Argentina. Evaluación inicial del paciente con infección respiratoria aguda y decisión en el sitio de internación. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/evaluacion-inicial-ira>.
4. Ssetongo P, Zhang Y, Witmer L, Chinchilli V, Ba MD. Association of COVID-19 with diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Scientific Reports* 2022;12:20191.
5. Zhang T, Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, Zhang S. Risk of newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and metaanalysis *BMC Medicine* 2022;20:444. doi: 10.1186/s12916-022-02656-y.
6. Modarelli R, Sarah S, Ramaker M, Bolobiongo M, Benjamin R, Balicoglu PM. Pediatric diabetes on the rise. Trends in incident diabetes during the COVID-19 pandemic. *J Endocr Soc* 2022;6:1-9. doi: 10.1210/endo/bvac024.
7. Kamrath C, Eckert A, Holl R, Rosenbauer J. Impact of the COVID 19 pandemic on children and adolescents with new type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2023;1. doi: 10.1155/2023/7660985.
8. Hischler V, Molinari C, Krochick G, Prieto M, et al. Debut de diabetes mellitus tipo 1 antes, durante y después de la pandemia de COVID-19. Estudio multicéntrico. *Rev Soc Arg Diab* 2024;58(1):14-22.
9. Xie Y, Aly A. Risk and burden of incident diabetes in long COVID a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(5):311-321.
10. Huang I, Lim MA. Diabetes mellitus is associated a increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia. A systematic review, metanálisis and metaregression *Diabetes Metab Syndr* 2020;(4)395-403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
11. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal A, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID 19? A metaanalysis. *Diabetes metab Syndr* 2020;14(4):535-545.

12. Wu J, Zhang J, Sun X, Wang L, Xu Y, Zhang Y, Liu X, Dong CH. Influence of diabetes mellitus and severity and fatality of SARS-CoV-2 infection. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1907-1914.
13. Djuric O, Ottone M, Vicentini M, Venturelli F, Pezzarosi A, Manicardi A, Greci M, Rossi P; Reggio Emilia COVID-19 Working Group. Diabetes and COVID-19 testing, positivity and mortality. A population-wide study in Northern Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 2022. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110051.
14. Barron E, Bakhai Ch, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, Knighton P, et al. Association of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19 related mortality in England. A whole population study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;13:8(10):813-822. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):S5-S20.
16. Commendatore V, Faingold C, Fenili C, Frechtel G, González C, Llanos I, et al. Glucemia en ayunas alterada: ¿es oportuno utilizar el punto de corte en 100 mg/dl en Argentina? *Rev Soc Arg Diab* 2023;57(1):09-19.
17. Fadini GP, Morieri ML, Boscari F, Fioretto P, Maran A, et al. Newly diagnosis diabetic and admission hyperglycemia predict COVID 19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;168:108374. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108374.
18. Wang S, Ma P, Zhang S, Song S, et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28 days mortality in patients with COVID 19 without previous diagnosis of diabetes a multicenter retrospective study. *Diabetologia* 2020;63:2102-2111.
19. Carrasco-Sánchez F, López-Carmona D, Martínez-Marco F; for The SEMI-COVID-19 Network. Admission hyperglycemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID 19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 registry. *Ann Med* 2020;53(1):103-116. doi: 10.1080/07853890.2020.1836566.
20. Mamtani M, Athavale A, Abraham M, Vernik J, et al. Association of hyperglycemia with hospital mortality in non diabetic patients: a cohort study. *Diabetes & Metabolism* 2020;47:101254. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101254.
21. Iacobellis G, Penaherrera C, Bermúdez L, Bernal-Mizrachi E. Admission hyperglycemia and radiological findings in SARS-CoV-2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108185.
22. Grosembacher L, Puchulu F, Fretes O, Giunta J, González C, Umpierrez G. Guía de recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados *Revista Argent Endocrinol Metab* 2018;55(1):34-40.
23. Umpierrez G, Scott I, Bazargan N, You X, Thaler L, Kitabchi A. Hyperglycemia and independent marker of in hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):978-82. doi: 10.1210/jcem.87.3.8341.
24. Dieuzeide G, Viñes E, Salazar-Sáez J, Arrieta R, Saenz R, Mayas A, Sosa A, et al. *Rev Soc Arg Diab* 2005;39(2):3-9.
25. Alzueta G, Bauchi JC, Dieuzeide G, et al. Hiperglucemia de estrés en infarto agudo de miocardio: ¿se asocia con aumento de la mortalidad? *Rev Soc Arg Diab* 2018;52(2):37-47. doi: 10.47196/diab.v52i2.117.
26. Ben Nasr M, D'Addio F, Montefusco L, Usualli V, et al. Indirect and direct effects of SARS-CoV-2 on human pancreatic cells. *Diabetes* 2022;71:1579-1590.
27. Kim S, Arora I, Hsia D, Knowler W, et al. New onset diabetes after COVID. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:e1164-e1174.
28. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Gourdy P, et al. COVID-19 and diabetes outcomes. Rationales for and updates from the coronado study. *Current Diabetes Reports* 2022;22:53-63. doi: 10.1007/s11892-022-01452-5.
29. Smati S, Tramunt B, Wargny M, Caussy C; the CORONADO investigators. Relationship between obesity and severe COVID-19 outcomes in patients with type 2 diabetes. Results from the CORONADO study. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(2):391-403 doi: 10.1111/dom.14228.
30. Drucker D. Diabetes, obesity, metabolism and SARS 2 COVID infection: the end of the beginning. *Cell Metabol* 2021;33:479-498.
31. Hutten Ch, Padalia K, Vasbinder A, Huang Y, et al. Obesity, inflammation and clinical outcomes in COVID-19 a multicenter prospective study. *J Clin Endocrin Metab* 2024;109:2745-2753. doi: 10.1210/clinem/dgae273.

TRABAJO ORIGINAL

Análisis de la confiabilidad y la validez de la versión española del cuestionario *Diabetes Quality of Life* (EsDQoL) en adultos con diabetes mellitus en tratamiento con insulina de un Hospital General de Agudos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Reliability and validity analysis of the Spanish version of the Diabetes Quality of Life (EsDQoL) questionnaire in adults with diabetes mellitus undergoing insulin treatment at a General Acute Care Hospital in the Autonomous City of Buenos Aires

Fernanda Aversa¹, Luciana Belén Scolaro², Natalia Elorriaga³

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que afecta la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). El cuestionario *Diabetes Quality of Life* (DQoL) se ha empleado ampliamente para evaluar este impacto. Su versión en español (EsDQoL) demostró propiedades psicométricas satisfactorias, aunque resulta necesario verificar su validez en el contexto local.

Objetivos: analizar la confiabilidad y la validez de la versión española del EsDQoL en adultos con DM bajo tratamiento con insulina atendidos en un Hospital General de Agudos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Argentina).

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional, prospectivo y de validación en personas mayores de 18 años con DM en tratamiento con insulina, sin complicaciones asociadas. Se aplicaron dos instrumentos de medición de la calidad de vida: EsDQoL y *Short Form*-12 (SF-12), en un consultorio especializado de un Hospital General de Agudos durante el período 2022-2024. Se midió la CVRS mediante el EsDQoL y se comparó con el SF-12 para la validez de criterio. Se analizaron correlaciones, consistencia interna (alfa de Cronbach) y confiabilidad *test-retest* o (coeficiente de correlación intraclass, CCI). La validez del constructo se evaluó comparando los puntajes del EsDQoL según la edad, la cobertura de salud, la HbA1c, el tipo de tratamiento y la actividad física.

Resultados: participaron 83 individuos, de los cuales 52 eran mujeres (62,6%) y 31 varones (34,7%), con una edad promedio de 52,8 años (14,2). Respecto del tipo de DM, 59 participantes (71%) tenían DM2, con una duración media de la enfermedad de 12,7 años (8,9). En cuanto al esquema de tratamiento, 57 pacientes (68,7%) se trataban de manera convencional, con una antigüedad promedio de 8,2 años (6,3). En el análisis de confiabilidad se encontraron correlaciones positivas para las dimensiones y el puntaje total del EsDQoL ($\rho=0,43-0,79$) y coeficientes de consistencia interna de aceptables a excelentes (0,64-0,90). Se observó una correlación moderada entre las puntuaciones totales del EsDQoL y del SF-12 ($\rho=0,64$; $p<0,001$). En cuanto a la validez del constructo, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, la cobertura de salud, la HbA1c, el tipo de tratamiento y la actividad física ($p<0,05$).

ABSTRACT

Introduction: diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that affects health-related quality of life (HRQoL). The "Diabetes Quality of Life" (DQoL) questionnaire has been widely used to assess this impact. Its Spanish version (EsDQoL) has demonstrated satisfactory psychometric properties, although it is necessary to verify its validity in the local context.

Objectives: to analyze the reliability and validity of the Spanish version of the EsDQoL in adults with DM undergoing insulin treatment, attended at a general acute care hospital in the Autonomous City of Buenos Aires (CABA), Argentina.

Materials and methods: an observational, prospective, and validation study was conducted on individuals over 18 years of age with DM on insulin treatment, without associated complications. Two quality of life measurement instruments were administered: the EsDQoL and the Short Form-12 (SF-12), in a specialized clinic of a general acute care hospital in CABA, Argentina, during 2022–2024. HRQoL was measured using the EsDQoL and compared with the SF-12 for criterion validity. Correlations, internal consistency (Cronbach's alpha), and test-retest reliability (intraclass correlation coefficient, ICC) were analyzed. Construct validity was evaluated by comparing EsDQoL scores according to age, health coverage, HbA1c, type of treatment, and physical activity.

Results: 83 individuals participated, of which 52 were women (62.6%) and 31 men (34.7%), with an average age of 52.8 years (14.2). Regarding the type of DM, 59 participants (71%) had DM2, with a mean disease duration of 12.7 years (8.9). Regarding the treatment regimen, 57 patients (68.7%) were treated conventionally, with an average duration of 8.2 years (6.3). In the reliability analysis, positive correlations were found for the dimensions and the total score of the EsDQoL ($\rho=0.43-0.79$) and internal consistency coefficients from acceptable to excellent (0.64-0.90). A moderate correlation was observed between the total scores of the EsDQoL and the SF-12 ($\rho=0.64$; $p<0.001$). Regarding construct validity, statistically significant differences were found in age, health coverage, HbA1c, type of treatment and physical activity ($p<0.05$).

Conclusiones: el EsDQoL demostró adecuada confiabilidad y validez para medir la calidad de vida en personas con DM en tratamiento con insulina. La dimensión "preocupación social/vocacional" presentó menor estabilidad atribuible a su carácter subjetivo. Estos hallazgos refuerzan la utilidad del EsDQoL en la práctica clínica e investigaciones futuras, destacando la influencia de factores individuales y contextuales.

Palabras clave: calidad de vida; diabetes mellitus; *Diabetes Quality of Life* (DQoL); validación; Argentina.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (88-96)

Conclusions: the EsDQoL demonstrated adequate reliability and validity for measuring quality of life in people with DM undergoing insulin treatment. The Social/Vocational Concern dimension exhibited lower stability, attributable to its subjective nature. These findings reinforce the utility of the EsDQoL in clinical practice and future research, highlighting the influence of individual and contextual factors.

Key words: quality of life; diabetes mellitus; *Diabetes Quality of Life* (DQoL); validation; Argentina.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (88-96)

- ¹ Médica especialista en Clínica Médica, Médica especialista en Nutrición, Hospital Gral. de Agudos Dr. Abel Zubizarreta, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Licenciada en Nutrición, Hospital Gral. de Agudos Dr. Abel Zubizarreta, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Licenciada en Nutrición, Magíster en Efectividad Clínica, Doctora de la Facultad de Medicina (área Ciencias de la Salud), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Centro de Investigaciones en Epidemiología y Salud Pública (IECS-CO-NICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Luciana Belén Scolaro

E-mail: lucianabelenscolaro@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 15/4/2025

Fecha de trabajo aceptado: 30/4/2025

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

INTRODUCCIÓN

La medición tradicional del impacto de una enfermedad crónica se ha enfocado principalmente en la morbilidad; sin embargo, en las últimas décadas se reconoce cada vez más la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) como un indicador central de los resultados en la atención sanitaria. Este concepto, a pesar de su evolución teórica, aún carece de una definición consensuada y se utiliza con frecuencia de manera indistinta al término calidad de vida (CV)¹. No obstante, su inclusión en la evaluación de los consultantes con diabetes mellitus (DM) es sumamente relevante, dado el impacto físico y emocional que esta enfermedad ejerce sobre la persona y su entorno familiar.

El Grupo de Estudio de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (*Quality of Life Study Group*, WHO-QOL Group) contribuyó a la comprensión de la CV al subrayar su naturaleza subjetiva, multidimensional y bidireccional (positiva y negativa)². Bajo esta perspectiva, se han desarrollado diversos instrumentos de medición que incluyen tanto escalas genéricas como escalas específicas para enfermedades concretas³⁻⁶. En el caso de la DM, la primera aproximación específica fue el cuestionario *Diabetes Quality of Life* (DQoL), creado en 1988 en el marco del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), y que ha demostrado adecuadas propiedades psicométricas.

El DQoL evalúa cuatro dimensiones generales relacionadas de manera relevante o directa con la

DM y su tratamiento: a) satisfacción con el tratamiento (15 preguntas; rango de puntuación de 15 a 75); b) impacto del tratamiento (17 preguntas; rango de puntuación de 17 a 85); c) preocupación acerca de los efectos futuros de la DM (7 preguntas; rango de puntuación 7 a 35); d) preocupación por los aspectos sociales y vocacionales (4 preguntas; rango de puntuación 4 a 20). Las preguntas del DQoL se responden en una escala tipo *likert* de cinco puntos. La dimensión "satisfacción" se puntúa desde "muy satisfecho"¹ hasta "muy insatisfecho"⁵. Las escalas de "impacto" y "preocupación" se califican desde "ningún impacto" o "nunca me preocupo"¹ hasta "siempre me afecta" o "siempre me preocupa"⁵. De esta manera, se calcula una sumatoria de la puntuación de cada subescala y finalmente una puntuación total combinando las respuestas de los 43 ítems (rango de puntuación total entre 43 y 215)⁷.

La traducción y adaptación de este cuestionario al español (EsDQoL) pasó por varias revisiones y, luego de identificar ítems poco discriminativos que afectaban la consistencia interna del instrumento, se propuso una versión reducida y modificada (EsDQoL modificado)^{8,9}. Pese a ello, la información sobre la validación y la confiabilidad de estas versiones en la Argentina aún es escasa, en un contexto de creciente necesidad de herramientas locales y fiables para evaluar la calidad de vida en pacientes con DM.

En términos generales, se reconoce que las personas con DM, independientemente del tipo

(DM1, DM2 u otras formas menos frecuentes), suelen experimentar una disminución de la CVRS en relación con poblaciones sin la enfermedad, especialmente cuando la DM se asocia a complicaciones crónicas o deterioro metabólico¹⁰⁻¹². Entre los múltiples factores que inciden sobre la CV en la DM se encuentran el régimen terapéutico (p. ej., inyecciones de insulina, control glucémico estricto), las restricciones dietéticas, el temor a las complicaciones como las hipoglucemias, las alteraciones en la vida social y laboral, y la adherencia prolongada a tratamientos complejos. Todos estos elementos influyen sustancialmente en la percepción subjetiva de bienestar de la persona con DM¹³⁻¹⁶.

Desde el punto de vista clínico, la evaluación sistemática de la CVRS ofrece beneficios como la detección temprana de problemas psicosociales, la medición del impacto real de una intervención sanitaria, la identificación de preferencias del paciente, la focalización de recursos, la promoción de la atención centrada en el paciente y la mejora de la relación profesional-consultante¹⁷. Así, contar con un instrumento local validado posibilitaría no solo conocer la realidad de las personas con DM en la Argentina, sino también monitorear cambios luego de las intervenciones específicas, y guiar políticas y consensos en el ámbito de la DM.

OBJETIVOS

El objetivo primario consistió en analizar la confiabilidad y la validez interna del cuestionario EsDQoL en adultos con DM en tratamiento con insulina atendidos en un Hospital General de Agudos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Los objetivos secundarios fueron describir las variables sociodemográficas y clínicas asociadas a la CVRS en la población de estudio, evaluar la consistencia interna y la confiabilidad *test-retest* del EsDQoL, analizar la validez de criterio comparando el EsDQoL con el *Short-Form 12* (SF-12) y explorar la validez del constructo del EsDQoL en función de las siguientes variables: edad, cobertura de salud, HbA1c, tipo de tratamiento y actividad física.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo y de validación. Se incluyeron adultos mayores de 18 años con DM1 o DM2 en tratamiento con insulina (≥ 1 año y ≤ 15 años), sin complicaciones crónicas ni trastornos psiquiátricos mayores. Se excluyeron pacientes con laboratorio >6 meses de antigüedad o que no lograron completar $\geq 90\%$ de los

ítems. El reclutamiento se realizó entre noviembre de 2022 y febrero de 2024, en el Área de Diabetología de un Hospital General de Agudos (CABA).

Para evaluar las variables sociodemográficas y clínicas de la población en estudio se aplicó un cuestionario de elaboración propia y se midieron parámetros antropométricos (peso, talla, pliegue tricipital, perímetro braquial y circunferencia de cintura) siguiendo la metodología ISAK y las pautas de la OMS^{18,19}. En cuanto a las variables bioquímicas (laboratorios con una antigüedad ≤ 6 meses), se utilizaron registros existentes. Para estimar la calidad de vida, se empleó la segunda versión en español adaptada del cuestionario EsDQoL (con un ajuste en la formulación de una pregunta) y, como instrumento complementario de referencia, el cuestionario genérico SF-12. Para la confiabilidad *test-retest*, el EsDQoL se administró dos veces al mismo grupo con un intervalo de 7 a 14 días.

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia en función de la disponibilidad de los pacientes atendidos en el Área de Diabetología del Hospital entre noviembre de 2022 y febrero de 2024. En este contexto, el tamaño muestral estuvo condicionado principalmente por restricciones de tiempo para la recolección de datos, la superposición con otras tareas asistenciales y un universo reducido de personas elegibles, ya que pocos cumplían simultáneamente con los criterios de inclusión, en particular “personas con DM en tratamiento con insulina y sin complicaciones asociadas”.

Luego de brindar el consentimiento informado durante su atención ambulatoria habitual, los participantes completaron una primera medición presencial (cuestionario sociodemográfico, medidas antropométricas, valores de laboratorio, y administración aleatoria del EsDQoL y el SF-12). Entre 7 y 14 días después, se realizó la segunda medición mediante un formulario virtual (*Google Forms* vía *WhatsApp*), con el supuesto de que su CVRS no se habría modificado de manera significativa en dicho intervalo.

Análisis estadístico

Los datos se ingresaron en una planilla electrónica y se procesaron con el *software* Stata/MP 14.0. En primer lugar, se realizó una descripción de las variables sociodemográficas y clínicas mediante frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Para evaluar la consistencia interna de las subescalas y de la puntuación global del EsDQoL se estimó el coeficien-

te alfa de Cronbach. La confiabilidad *test-retest* se analizó con el coeficiente de correlación intraclass (CCI), comparando los puntajes obtenidos en la primera y la segunda aplicación. Con el propósito de determinar la validez de criterio, se calculó la correlación de Pearson entre las puntuaciones del EsDQoL y las del SF-12. Finalmente, para explorar la validez del constructo, se aplicaron pruebas t de Student al comparar las medias del EsDQoL según subgrupos de interés (edad, cobertura de salud, control glucémico, tipo de tratamiento y práctica de actividad física). Se establecieron puntos de corte específicos para las variables: "edad", categorizada en personas menores de 55 años y mayores de 55 años; "cobertura de salud", clasificada en pública y privada; "HbA1c", categorizada en valores menores a 8% y mayores o iguales a 8%; "tipo de tratamiento", diferenciando entre intensivo y convencional, y "actividad física", distinguida entre personas que cumplían con al menos 150 minutos semanales de actividad física, ya sea aeróbica, de resistencia o combinada, de moderada a vigorosa, incluyendo aeróbicos o de resistencia, y aquellos que no cumplían con esta recomendación.

Las hipótesis nulas planteadas fueron las siguientes: no existen diferencias en el puntaje promedio del EsDQoL según la edad, la cobertura de salud, el nivel de la HbA1c, el tipo de tratamiento y la actividad física. Las hipótesis alternativas consideradas fueron que existen diferencias en los puntajes promedio según cada una de estas variables. Para todas las pruebas de hipótesis se admitió un error alfa de 0,05.

Consideraciones éticas

El protocolo contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación y el Comité de Docencia e Investigación del Hospital. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado previo a su participación. Se respetaron todas las pautas legales que garantizan los derechos individuales a la privacidad en la Argentina.

RESULTADOS

Características de la muestra

La muestra final incluyó a 83 participantes, con una edad promedio de 52,8 años (14,2). Del total, 52 eran mujeres (62,6%) y 31 varones (37,4%). En cuanto al tipo de DM, 59 participantes (71%) tenían DM2, mientras que 24 (29%) DM1, todos con al menos un año de tratamiento insulínico. En cuanto a los factores de riesgo y las comorbilidades, 42 individuos (50,6%) reportaron hipertensión arterial

y 48 (57,8%) dislipemia. A nivel nutricional, 38 personas (46%) cumplieron con los criterios de obesidad (IMC ≥ 30). El valor promedio de la HbA1c fue de 9,0% (2,7), reflejando un control metabólico subóptimo en buena parte de los encuestados. Con respecto a la cobertura de salud, 40 participantes (48,2%) contaban con obra social, prepaga o seguro médico, mientras 43 (51,8%) utilizaban exclusivamente el sistema público. De los 83 participantes, 77 (93%) completaron ambas instancias de aplicación del EsDQoL (presencial y virtual). El tiempo medio entre la primera y la segunda medición fue de 13 días (7). Seis personas (7%) no respondieron el segundo cuestionario o incluyeron omisiones superiores al 10% de los ítems, motivo por el cual se los excluyó del análisis de confiabilidad *test-retest*. Se observó que ciertas preguntas, particularmente las relacionadas con la vida sexual o con aspectos vocacionales, tuvieron tasas de "no respuesta" ligeramente más altas.

Propiedades psicométricas del cuestionario EsDQoL

En la evaluación de la confiabilidad interna, el coeficiente alfa de Cronbach (α) para el puntaje total del EsDQoL alcanzó un valor de 0,90, evidenciando una excelente consistencia interna. Por subescalas, se encontraron valores superiores a 0,75 en las dimensiones de "satisfacción" ($\alpha=0,78$) e "impacto" ($\alpha=0,85$), mientras que las dimensiones de "preocupación acerca de la DM" y de "preocupación social/vocacional" mostraron una consistencia ligeramente menor, aunque dentro de un rango aceptable ($\alpha=0,65$ y $\alpha=0,67$ respectivamente; Tabla 1).

En lo que respecta a la confiabilidad *test-retest*, se calculó el CCI: el puntaje total del cuestionario alcanzó un CCI=0,79 (IC95%: 0,71-0,88). Nuevamente, la dimensión "preocupación social/vocacional" obtuvo un CCI menor (0,43; Tabla 2).

La validez de criterio se evaluó comparando las puntuaciones del EsDQoL con las del SF-12. El coeficiente de correlación de Pearson fue de $r=0,64$ ($p<0,001$), considerado moderado y estadísticamente significativo (Figura).

Para la validez del constructo, se aplicaron análisis de diferencias de medias (Tabla 3).

La aplicación de la prueba t para las variables evaluadas mostraron los siguientes hallazgos:

- Con respecto a la "edad", se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la dimensión "preocupación social".

• Respecto de la “cobertura de salud”, se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto en el puntaje total como en cada una de las dimensiones evaluadas.

• En cuanto a los niveles de la “HbA1c”, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje total y en todas las dimensiones, excepto en la subescala “satisfacción”.

• En relación al “tipo de tratamiento”, se detectó una diferencia estadísticamente significativa en la dimensión “satisfacción”.

• Por último, para la “actividad física” se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en el puntaje total como en cada una de las dimensiones analizadas.

Dimensión	Ítems	α de Cronbach
Satisfacción	15	0,78
Impacto	17	0,85
Preocupación social	7	0,67
Preocupación relativa a la DM	2	0,65
EsDQoL, total	43	0,90

DM: diabetes mellitus; EsDQoL: cuestionario Diabetes Quality of Life versión español.

Tabla 1: Consistencia interna de las dimensiones y puntuación total del cuestionario EsDQoL.

Dimensión	CCI	Error estándar (EE)	IC 95 %
Satisfacción	0,73	0,052	0,631 - 0,835
Impacto	0,78	0,042	0,703 - 0,871
Preocupación social	0,43	0,091	0,254 - 0,613
Preocupación relativa a la DM	0,72	0,053	0,620 - 0,830
EsDQoL, total	0,79	0,041	0,713 - 0,876

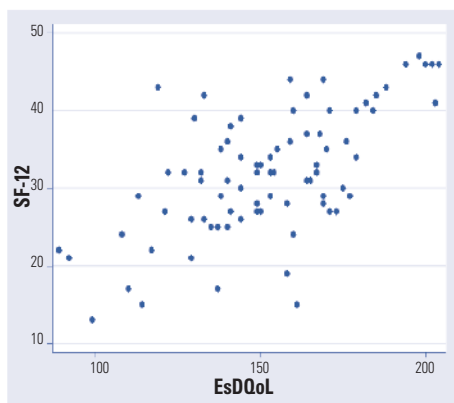
DM: diabetes mellitus; EsDQoL: cuestionario Diabetes Quality of Life versión español; CCI: coeficiente de correlación intraclase.

Tabla 2: Confiabilidad *test-retest* de las dimensiones y puntuación total del cuestionario EsDQoL (n=79).

Variable	Categorías		EsDQoL			Satisfacción			Impacto			Preocupación relativa a la diabetes			Preocupación social		
		n	Media	DE	p valor	Media	DE	p valor	Media	DE	p valor	Media	DE	p valor	Media	DE	p valor
Edad	<55 años	46	148,58	24,40	0,255	50,80	8,70	0,793	61,41	11,52	0,484	12,50	3,69	0,311	23,86	6,45	0,001
	≥55 años	37	155,08	27,13		50,24	10,71		63,24	12,10		13,40	4,39		28,18	5,02	
Cobertura de salud	Pública	43	144,02	25,82	0,005	48,46	9,48	0,039	59,55	12,74	0,031	12,04	3,35	0,044	23,95	5,76	0,004
	Privada	40	159,50	23,30		52,80	9,31		65,10	9,94		13,82	4,50		27,77	6,13	
HbA1c	<8	27	160,48	26,80	0,015	52,25	11,12	0,201	65,85	11,82	0,032	14,44	4,23	0,006	27,92	5,49	0,031
	≥8	53	145,96	23,52		49,37	8,48		59,86	11,27		11,88	3,54		24,83	6,17	
Tipo de tratamiento	Intensivo	26	159,26	23,93	0,062	53,65	9,60	0,046	64,96	9,92	0,154	13,46	4,58	0,396	27,19	5,87	0,1679
	Convencional	57	147,92	25,89		49,14	9,33		60,98	12,37		12,64	3,75		25,15	6,30	
Actividad física	Cumplía recomendación de actividad física	25	167,28	24,64	<0,001	56,84	9,57	<0,001	67,44	10,61	0,007	14,44	3,89	0,021	28,56	6,19	0,007
	No cumplía recomendación de actividad física	58	144,67	23,19		47,84	8,30		59,98	11,57		12,24	3,92		24,60	5,87	

EsDQoL: cuestionario Diabetes Quality of Life versión español.

Tabla 3: Validez del constructo para cada una de las dimensiones y para el total de las dimensiones del cuestionario EsDQoL según las diferentes variables (medias $\pm$ DE).



EsDQoL: cuestionario Diabetes Quality of Life versión español; SF-12: Short Form-12.

Figura: Correlación entre los resultados de los cuestionarios EsDQoL y el SF-12.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos sugieren que el EsDQoL, en su adaptación española, mantiene propiedades psicométricas adecuadas para evaluar la calidad de vida en personas adultas con DM bajo tratamiento con insulina en el ámbito de un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

El elevado coeficiente alfa de Cronbach ($\alpha=0,90$) en la puntuación total concuerda con estudios previos que han reportado valores similares en diversas muestras hispanohablantes, lo que respalda la sólida consistencia interna del instrumento^{7,8,20,21}. Si bien la dimensión “preocupación relativa a la DM” arrojó un valor ligeramente inferior, aunque aún aceptable, este hallazgo podría deberse a la heterogeneidad de los ítems que la conforman, ya que abarcan diversas áreas de la vida (como relaciones afectivas, procreación, empleo, educación, seguros y viajes), sin establecer necesariamente un vínculo explícito con la DM. Esta diversidad temática, junto con la variabilidad individual y contextual en la percepción de dichos aspectos, podría generar una mayor dispersión en las respuestas, lo que a su vez reduciría la correlación interna entre los ítems de esta subescala.

La evaluación de la confiabilidad *test-retest* (CCI=0,79) refleja una reproducibilidad aceptable del cuestionario, similar a otros autores^{7,20}. No obstante, la subescala de “preocupaciones sociales y vocacionales” mostró mayor fluctuación. Resulta factible que aspectos sociales como la búsqueda de empleo, la estabilidad laboral o las relaciones afectivas puedan sufrir variaciones en lapsos breves, lo que explicaría la menor estabilidad de dicha dimensión.

La correlación moderada entre el EsDQoL y el SF-12 ($r=0,64$; $p<0,001$) confirma la validez de

criterio. Dado que el SF-12 es una escala genérica, la concordancia observada sugiere que ambas herramientas comparten constructos globales de bienestar, pero el EsDQoL explora con mayor profundidad los retos específicos asociados con el tratamiento insulínico y las preocupaciones propias de la DM. Por este motivo, el EsDQoL es sumamente útil para complementar la información que pueden aportar instrumentos generalistas de calidad de vida.

En línea con otros reportes²²⁻²⁹, la peor percepción de calidad de vida se asoció a valores elevados de la HbA1c, escasa actividad física y ausencia de cobertura privada. Este patrón refuerza la hipótesis de que el autocuidado, el acceso a los recursos médicos y el control glucémico son factores centrales en la mejora del bienestar de la población con DM. Además, se evidenció una tendencia hacia una mayor satisfacción cuando el abordaje terapéutico es de tipo intensivo, tal vez relacionado con un mayor sentido del control y oportunidades de ajuste preciso de la insulina³⁰. Finalmente, en contraste con otros estudios^{7,8,20,22,31}, se observó que los participantes menores de 55 años presentaban una mayor preocupación en el ámbito social y vocacional. Esta diferencia podría deberse a que los adultos más jóvenes enfrentan mayores demandas familiares, laborales o de proyectos de vida que la DM puede condicionar de forma más significativa y/o que poblaciones de mayor edad han desarrollado estrategias de adaptación más efectivas con el tiempo, o que sus prioridades y preocupaciones han cambiado. Por ende, estos resultados subrayan la importancia de considerar perfiles etarios y contextos sociales distintos al diseñar estrategias sanitarias.

Como debilidades del presente estudio, se

destaca que la muestra estuvo restringida a personas con DM en tratamiento con insulina reclutadas en un único hospital de CABA, y que el número de participantes fue reducido. Estas características limitarían la extrapolación de los resultados a otras poblaciones y contextos, y podrían afectar la solidez de los análisis de validez del constructo que involucran múltiples variables. Por otro lado, el EsDQoL, al constar de 43 ítems, puede representar una carga considerable para los sujetos, afectando la completitud y precisión de las respuestas; algunos ítems, en particular los relacionados con preocupaciones sociales, vocacionales y aspectos sexuales, resultaron particularmente desconcertantes para la población estudiada, compuesta mayoritariamente por adultos mayores con DM2. Por último, la diferencia en la modalidad de aplicación (realizada inicialmente de forma presencial y posteriormente de manera remota) podría haber introducido sesgos en las respuestas. De este modo, la recolección del segundo *test* mediante un formulario virtual pudo haber afectado la comparabilidad de los resultados. El entorno no controlado de la administración remota podría haber generado variaciones en la concentración de los participantes, en la interpretación de las consignas o en la calidad de las respuestas. Esto podría explicar en parte la menor estabilidad observada en ciertas dimensiones del cuestionario, particularmente en aquellas de contenido más subjetivo, como las preocupaciones sociales y vocacionales.

Estas limitaciones destacan la necesidad de ampliar la muestra, adaptar el cuestionario y estandarizar los métodos de administración para optimizar la aplicabilidad del instrumento en futuros estudios.

CONCLUSIONES

El cuestionario autoadministrado EsDQoL es confiable y válido para investigar la calidad de vida en personas con DM tratadas con insulina en la población argentina asistida en un Hospital General de Agudos de la CABA. En este sentido, su aplicación podría facilitar la detección de necesidades específicas no captadas por cuestionarios genéricos y contribuir al diseño de intervenciones integrales que mejoren la adherencia al tratamiento y, en consecuencia, la calidad de vida de quienes viven con DM.

Agradecimientos

A la Sociedad Argentina de Diabetes por el apoyo financiero cuyo subsidio otorgado en 2022 fue crucial para la realización de esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Urzúa A. Calidad de vida relacionada con la salud. Elementos conceptuales. *Rev Med Chile* 2010 Mar;138(3):358-65. doi: 10.4067/S0034-98872010000300017.
2. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL). Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995 Oct;41(10):1403-9. doi: 10.1016/0277-9536(95)00112-k.
3. Patrick D, Erickson P. Health status and health policy. Quality of life in health care evaluation and resource allocation. *Econ Med* 1993. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Health-Status-and-Health-Policy%3A-Quality-of-Life-in-Patrick-Erickson/85dd40bc8f4706737679a9c36371b373b7e987b8>.
4. Guyatt GH, Bombardier C, Tugwell PX. Measuring disease-specific quality of life in clinical trials. *CMAJ* 1986;134(8):889-95.
5. Jacobson AM, De Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care* 1994 Apr;17(4):267-74. doi: 10.2337/diacare.17.4.267.
6. Sánchez-Lora FJ, Téllez-Santana T, Gijón-Trigueros A. Instrumentos específicos de medida de la calidad de vida relacionada con la salud en la diabetes mellitus tipo 2 disponibles en España. *Rev Clin Esp* 2010;135(14):658-64. doi: 10.1016/j.medcli.2009.04.029.
7. The DCCT Research Group. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes Care* 1988 Sep;11(9):725-32. doi: 10.2337/diacare.11.9.725.
8. Reviriego J, Millan MD, Millan M. Evaluation of the diabetes quality-of-life questionnaire in a Spanish population. An experience of translation and reliability. *Pharmacoeconomics* 1996 Dec;10(6):614-22. doi: 10.2165/00019053-199610060-00007.
9. Millán MM, Reviriego J, Del Campo J. Reappraisal of the Spanish version of the Diabetes Quality of Life questionnaire (EsDQoL). *Qual Life Res* 2002 Oct;49(10):322-4. doi: 10.1016/S1575-0922(02)74482-3.
10. Aalto AM, Uutela A, Aro AR. Health-related quality of life among insulin-dependent diabetics: disease-related and psychosocial correlates. *Patient Educ Couns* 1997;30:215-25. doi: 10.1016/s0738-3991(96)00963-9.
11. Hahl J, Hämäläinen H, Sintonen H, Simell T, Arinen S, Simell O. Health-related quality of life in type 1 diabetes without or with symptoms of long-term complications. *Qual Life Res* 2002;11:427-36. doi: 10.1023/A:1015684100227.
12. Wikby A, Hornquist JO, Stenstrom U, Andersson PO. Background factors, long-term complications, quality of life and metabolic control in insulin-dependent diabetes. *Qual Life Res* 1993;2:281-6. doi: 10.1007/bf00434799.
13. Timashkov AY, Abrosimov IN, Yaltonsky VM. Illness perception and self-management in patients with type 2 diabetes. *arXiv* 2023. doi: 10.48550/arXiv.2312.10122.
14. Koopmanschap M; CODE-2 Advisory Board. Coping with type 2 diabetes: the patient's perspective. *Diabetologia* 2002 Jul;45(7):S18-S22. doi: 10.1007/s00125-002-0861-2.
15. Mata-Cases M, Roset-Gamisans M, Badia-Llach X, Antoñanzas-Villar F, Ragel-Alcázar J. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la calidad de vida de los pacientes tratados en las consultas de atención primaria en España. *Atención Primaria* 2003;31(8):493-499. doi: 10.1016/S0212-6567(03)70722-7.
16. Jacobson AM. The psychological care of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996;334(19):1249-1253. Doi: 10.1056/NEJM199605093341907.
17. Ruiz MA, Pardo A. Calidad de vida relacionada con la salud. Definición y utilización en la práctica médica. *Pharmacoeconomics Spanish Res Artic* 2005;2(1):31-43. doi: 10.1007/BF03320897.
18. Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría. Normas internacionales para la valoración antropométrica. Manual 2001. Disponible en: <https://unicia.net.unicla.edu.mx/assets/contenidos/275120230526152829.pdf>.

19. Organización Mundial de la Salud. El estado físico. Uso e interpretación de la antropometría (informe de un comité de expertos de la OMS). Serie de Informes Técnicos N° 854. 1995. Recuperado de <https://www.who.int/es/publications/item/9241208546>.
20. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987;10(1):1-19. doi: 10.2337/diacare.10.1.1.
21. Robles-García R, Cortázar J, Sánchez-Sosa JJ, Páez-Agraz F, Nicolini-Sánchez H. Evaluación de la calidad de vida en diabetes mellitus tipo II: propiedades psicométricas de la versión en español del DQOL. *Psicothema* 2003;15(2):247-52. Disponible en: <https://www.psicothema.com/pdf/1053.pdf>.
22. Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J, Chobanian L. Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20(4):562-67. doi: 10.2337/diacare.20.4.562.
23. Stewart AL, Hays RD, Wells KB, Rogers WH, Spritzer KL, Greenfield S. Long-term functioning and well-being outcomes associated with physical activity and exercise in patients with chronic conditions in the Medical Outcomes Study. *J Clin Epidemiol* 1994 Jul;47(7):719-30. doi: 10.1016/0895-4356(94)90138-4.
24. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995 Feb 1;273(5):402-7. doi: 10.1001/jama.1995.03520290054029.
25. Cai H, Li G, Zhang P, Xu D, Chen L. Effect of exercise on the quality of life in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Qual Life Res* 2017;26:515-30. doi: 10.1007/s11136-016-1481-5.
26. Ambelu T, Teferi G. The impact of exercise modalities on blood glucose, blood pressure and body composition in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2023;15:153. doi: 10.1186/s13102-023-00762-9.
27. De Souza MA, Freire de Freitas RWJ, de Lima LS, dos Santos MA, Zanetti ML, Damasceno MMC. Health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Rev Lat Am Enfermagem* 2019;27:e3210. doi: 10.1590/1518-8345.3210.3210.
28. Svedbo-Engström M, Leksell J, Johansson UB, Borg S, Palaszewski B, Franzén S, et al. Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes a nationwide cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2019;17:141. doi: 10.1186/s12955-019-1212-z.
29. Lin CY, Lee TY, Sun ZJ, Yang YC, Wu JS, Ou HT. Development of diabetes-specific quality of life module to be in conjunction with the World Health Organization quality of life scale brief version (WHOQOL-BREF). *Health Qual Life Outcomes* 2017;15:167. doi: 10.1186/s12955-017-0740-x.
30. Pouwer F, Hermanns N. Insulin therapy and quality of life. A review. *Diabetes Metab Res Rev* 2009 Sep;25 Suppl 1:S4-10. doi: 10.1002/dmrr.981.
31. Gupta J, Kapoor D, Sood V. Quality of life and its determinants in patients with diabetes mellitus from two health institutions of Sub-himalayan region of India. *Indian J Endocrinol Metab* 2021;25(3):211-19. doi: 10.4103/ijem.IJEM_1_21.

ANEXO

Segunda versión del cuestionario EsDQoL (EsDQoL modificado)

Satisfacción

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

Impacto

16. ¿Con qué frecuencia siente dolor asociado con el tratamiento de su diabetes?
17. ¿Con qué frecuencia se siente avergonzado por tener que tratar su diabetes en público?
18. ¿Con qué frecuencia se siente físicamente enfermo?
19. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida familiar?
20. ¿Con qué frecuencia tiene problemas para dormir?
21. ¿Con qué frecuencia encuentra que su diabetes limita sus relaciones sociales y amistades?
22. ¿Con qué frecuencia se siente restringido por su dieta?
23. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en su vida sexual?
24. ¿Con qué frecuencia su diabetes le impide conducir o usar una máquina (p. ej., computadora)?
25. ¿Con qué frecuencia su diabetes interfiere en la realización de ejercicio?
26. ¿Con qué frecuencia abandona sus tareas en el trabajo, el colegio o la casa por su diabetes?
27. ¿Con qué frecuencia se encuentra explicando qué significa tener diabetes?
28. ¿Con qué frecuencia cree que su diabetes interrumpe sus actividades de tiempo libre?
29. ¿Con qué frecuencia bromea con usted a causa de su diabetes?
30. ¿Con qué frecuencia siente que por su diabetes acude al baño más que los demás?
31. ¿Con qué frecuencia come algo que no debe antes de decirle a alguien que tiene diabetes?
32. ¿Con qué frecuencia esconde a los demás el hecho de que está teniendo una reacción insulínica?

Preocupación relacionada con la diabetes

33. ¿Con qué frecuencia le preocupa tener un vínculo afectivo estable o duradero en el tiempo? (pregunta original:
¿Con qué frecuencia le preocupa si se casará?)
34. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá hijos?
35. ¿Con qué frecuencia le preocupa si conseguirá el trabajo que desea?
36. ¿Con qué frecuencia le preocupa si le será denegado un seguro?
37. ¿Con qué frecuencia le preocupa si será capaz de completar su educación?
38. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el empleo?
39. ¿Con qué frecuencia le preocupa si podrá ir de vacaciones o de viaje?

Preocupación social/vocacional

40. ¿Con qué frecuencia le preocupa si perderá el conocimiento?
41. ¿Con qué frecuencia le preocupa que su cuerpo parezca diferente a causa de su diabetes?
42. ¿Con qué frecuencia le preocupa si tendrá complicaciones debido a su diabetes?
43. ¿Con qué frecuencia le preocupa si alguien no saldrá con usted a causa de su diabetes?

CONFERENCIA BERNARDO HOUSSAY: Temas de inmunidad y diabetes mellitus revisados a la luz de la ciencia básica y de las tecnologías actuales

CONFERENCIA BERNARDO HOUSSAY: Topics of immunity and diabetes mellitus reviewed in the light of basic science and current technologies

RESUMEN

Los métodos convencionales para medir autoanticuerpos, denominados marcadores, en la diabetes mellitus (DM) con componente autoinmune (DM1 y LADA), han sido de tipo radiométrico o enzimático (ELISA). Los autoanticuerpos anti-insulina (IAA) fueron de los primeros en estudiarse. También se han detectado anticuerpos con la misma especificidad en los pacientes diabéticos tratados con insulina (IA) y en otras enfermedades poco comunes. En todos esos casos, los test mencionados se mostraron como muy sensibles, pero tenían la limitación de expresar resultados relativos debido a que no podían distinguir los dos parámetros constitutivos de las señales analíticas, como son las afinidades y las concentraciones. Los métodos denominados absolutos pueden discriminar esos parámetros y son los apropiados para estudiar en profundidad los casos en los cuales aparecen niveles muy altos de IAA o IA mediante los análisis preliminares convencionales.

Hemos seleccionado tres modelos de trabajo requeridos oportunamente a nuestro laboratorio del Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU, CONICET-UBA), por distintos grupos médicos o por la industria farmacéutica biotecnológica. El problema común de esos estudios especiales era superar las limitaciones de los métodos habituales para medir los anticuerpos específicos anti-insulina en alto nivel y pasar a un nivel de complejidad mayor que permitiera definir los niveles reales absolutos de esos anticuerpos. Los objetivos de los trabajos publicados en esas líneas fueron diversos, tales como brindar apoyo diagnóstico más preciso, o de reorientar la administración terapéutica en favor de análogos de insulinas. Para esto último también se revisaron los conceptos de inmunorreactividad cruzada y especificidad de modo de introducir el parámetro de selectividad (S), que permite la expresión cuantitativa más precisa de la interacción de los anticuerpos frente a un panel de antígenos con homologías estructurales. Finalmente se realizaron contribuciones al control de calidad exigibles por las autoridades regulatorias oficiales para las insulinas recombinantes producidas por la industria biotecnológica.

Para todos esos enfoques se presentaron las bases científicas teóricas y prácticas de la radiometría que permitieron históricamente la ponderación de los anticuerpos en base a sus parámetros absolutos y se incorporaron los principios de los biosensores actuales, basados en resonancia plasmónica de superficie, que incluye la determinación de los parámetros cinéticos.

Palabras clave: diabetes; inmunidad; anticuerpos; análisis.

ABSTRACT

Conventional methods for measuring autoantibodies, called markers, in diabetes mellitus with an autoimmune component (type 1 diabetes and LADA), have been radiometric or enzymatic (ELISA). Anti-insulin autoantibodies (IAA) were among the first to be studied. Antibodies with the same specificity have also been detected in diabetic patients treated with insulin (AI) and in other rare diseases. In all these cases, the aforementioned tests were shown to be very sensitive, but they had the limitation of expressing relative results because they could not distinguish the two constituent parameters of the analytical signals, such as affinities and concentrations. The so-called absolute methods can discriminate these parameters and are appropriate to study in depth the cases in which very high levels of IAA or IA appear through conventional preliminary analyses.

We have selected three work models requested from our laboratory at the Institute of Humoral Immunity Studies (IDEHU, CONICET-UBA), from different medical groups or by the biotechnology pharmaceutical industry. The common problem of these special studies was to overcome the limitations of the usual methods for measuring high-level specific anti-insulin antibodies and move to a higher level of complexity that would allow defining the real absolute levels of these antibodies. The objectives of the works published in these lines were diverse, such as providing more precise diagnostic support, or reorienting therapeutic administration in favor of insulin analogues. For the latter, the concepts of cross-reactivity and specificity in immunology were also reviewed in order to introduce the selectivity parameter (S), which allows the most precise quantitative expression of the interaction of antibodies against a panel of antigens with structural homologies. Finally, contributions were made to quality control required by official regulatory authorities for recombinant insulins produced by the biotechnology industry.

For all these approaches, the theoretical and practical scientific bases of radiometry were presented, which historically allowed the weighting of antibodies based on their absolute parameters, and the principles of current biosensors were incorporated, based on surface plasmonic resonance, which includes the determination of the kinetic parameters.

Key words: diabetes; immunity; antibodies; analysis.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (97-109)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (97-109)

Dr. Edgardo Poskus

Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo Anibal Margni (IDEHU), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas-Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (CONICET-UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



Contacto del autor: Edgardo Poskus

E-mail: poskusedgardo@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 16/12/2024

Fecha de trabajo aceptado: 22/12/2024

Conflictos de interés: el autor declara que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Desde una institución científico-académica de doble dependencia CONICET-UBA, como es el Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), tuvimos la oportunidad de actuar como laboratorio de investigación básica en Inmunología Molecular y como docentes en la carrera de Bioquímica, dentro de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA). La disponibilidad de planteles profesionales especializados, de instalaciones habilitadas para el empleo de radioisótopos y del equipamiento técnico apropiado, provenían de una larga trayectoria del IDEHU fundado por el Dr. Ricardo Aníbal Margni.

Las vinculaciones profesionales con el ámbito médico, especialmente consagrado a la medicina asistencial de la diabetes mellitus (DM), fueron surgiendo a raíz de los contactos docentes de posgrado y de las actividades interprofesionales asociadas a servicios de extensión del Laboratorio de Inmunoendocrinología (LIE), dentro del IDEHU. En la mayoría de los casos estudiados por requerimientos médicos, los análisis efectuados eran sobre marcadores serológicos de la DM autoinmune (DM tipo 1 o LADA). Entre ellos estaban los autoanticuerpos anti-insulina (IAA, semejantes a los anticuerpos inducidos por la insulino-terapia, IA) y otros que surgieron posteriormente, como los denominados IA-2A, GADA y ZnT8A. Los métodos aplicados inicialmente eran los radiométricos de referencia, o variantes tipo ELISA, reconocidos por consenso internacional. Los mismos eran sometidos a controles de calidad por agrupaciones de expertos internacionales *ad hoc*, que nuestro grupo integraba.

Recientemente el LIE desarrolló variantes analíticas originales para marcadores basadas en la citometría de flujo empleando microesferas sintéticas (FLOCMIA) con autoantígenos recombinantes adheridos a ellas¹. En otra publicación se destacó que se trataba de un desarrollo con potencialidad para la medición combinada de marcadores (multiplex), no solo para la DM, sino para otras enfermedades autoinmunes con riesgo asociado, como la enfermedad celíaca².

Todos los métodos hasta aquí mencionados tienen la limitación de ser relativos, es decir, no brindan información estrictamente cuantitativa y comparable. Por ello, para el desarrollo de esta

conferencia hemos privilegiado una temática enfocada exclusivamente en la determinación “absoluta” de anticuerpos anti-insulina. La estrategia teórica y experimental absoluta es más compleja que la aplicada en los inmunoanálisis rutinarios, por lo cual requiere una descripción especial. La misma está vinculada a las raíces científicas y académicas de la interacción entre antígenos y anticuerpos. Se seleccionaron tres modelos colaborativos interprofesionales que en su momento significaron desafíos provocativos aplicados a la DM y en particular a la insulina (modelos 1, 2 y 3). Los modelos tenían en común el estudio de las respuestas inmunes humorales anti-insulina de alto nivel.

La historia comienza evocando brevemente la memorable contribución de cuatro Premios Nobel implicados en la temática de la insulina: Frederick B. Banting (1923), Bernardo A. Houssay (1947), Frederick Sanger (1958; 1980) y Rosalyn Yalow (1977). Esta última científica, Lic. en Física, junto con el Dr. Salomon Berson, desarrollaron el radioinmunoanálisis (RIA) a mediados de la década de 1950. Con ese método y su versión vinculada, el denominado “*radioligand binding assay*” (RBA), se pudo cumplir con el modelo prácticamente ideal de la interacción primaria, a dilución virtualmente infinita, y en el punto cercano al equilibrio. Con esas herramientas se encaró la medición de los autoanticuerpos anti-insulina (IAA) y de los anticuerpos anti-insulina inducidos por la insulino-terapia (IA). El rango de las señales analíticas variaba desde 0 (debajo de los valores inespecíficos de corte) hasta valores “muy altos”, estimados en principio por el RBA (que es muy sensible, pero también arroja datos relativos). En el Modelo 1 se seleccionaron dos casos de pacientes con altos niveles de IA o IAA, y el objetivo central fue medirlos en unidades absolutas. Había que recurrir a las experiencias científicas y docentes clásicas acumuladas en el LIE y revisar la problemática también a la luz de otra metodología no radiométrica más moderna.

Modelo 1

En la Figura 1 se presentan los datos de los dos pacientes estudiados, según la información remitida por las respectivas profesionales médicas junto con las muestras de suero ingresadas al IDEHU/LIE.

Modelo 1

Sueros de dos pacientes especiales derivados al IDEHU

1) Hospital Garrahan (CABA). Dra. AG Krochik

- . Paciente varón de 12 años con DM1 (debut a los 18 meses). IMC: 19
- . Episodios alternantes de hipo e hiperglucemia (DM "lábil")
- . Hemoglobina glicosilada (HbA1c) 8,6%
- . Lipodistrofia en los sitios de inyección de insulina
- . Tratamiento con distintas insulinas, en altas dosis, incluyendo glargina y levemir
- . Anticuerpos anti-insulina a los 4 años: RBA B% = 48,2% (valor de corte: 3,28%)

(IAA)
IA



2) Hospital Privado de la Comunidad (Mar del Plata). Dra. MC Arriazu

- . Paciente mujer de 27 años con hipoglucemias desde los 10 años
- . Sin marcadores de DM1, sin alelos DQB1 de susceptibilidad, sin insulinoaterapia
- . Sin diagnóstico certero (¿posible síndrome autoinmune de insulina -IAS-, Hirata?)
- . Luego de episodios persistentes de hipoglucemia, la paciente fue tratada alternativamente con metilprednisolona, acarbose, plasmaféresis o rituximab
- . Autoanticuerpo anti-insulina: RBA B% = 62,1% (valor de corte: 3,28%)

IAA



Figura 1: Características de los dos pacientes que se estudiaron comparativamente dentro del Modelo 1.

Como se mencionó anteriormente, los dos pacientes se incluyeron en el mismo estudio comparativo debido, en principio, a que ambos presentaban altos niveles de anticuerpos o autoanticuerpos anti-insulina (IA o IAA, respectivamente), asociados con episodios alternantes de hiperglucemia e hipoglucemia, aunque diferían sustancialmente en su diagnóstico presuntivo. El primero exhibía las características típicas de un individuo joven con DM1, bajo terapia insulínica, mientras que la segunda paciente no era diabética, nunca había sido tratada con insulina, y en principio reunía algunas características semejantes a las del síndrome de Hirata³.

El estudio preliminar de anticuerpos anti-insulina en los sueros de ambos pacientes se realizó por el método radiométrico de referencia RBA, el cual arrojó valores francamente altos respecto del control negativo. Para interpretar correctamente este tipo de resultados, expresados en unidades relativas de B%, debemos remitirnos brevemente a las determinaciones históricas de autoanticuerpos en DM y en especial los IAA.

El primer antecedente reconocido sobre la determinación de anticuerpos anti-islole (ICA) es el de Gian Franco Bottazzo en 1974⁴. La determinación se había efectuado entonces mediante microscopía basada en inmunofluorescencia indirecta sobre cortes pancreáticos. Recién en 1983

apareció la primera determinación radiométrica de autoanticuerpos anti-insulina, en pacientes que aún no habían sido tratados con insulina (IAA prodrómicos), basada en el método de unión de radio-ligando, denominado RBA⁵.

Para profundizar el conocimiento de los IAA/IA en ambos pacientes, y ante la demanda de los respectivos grupos médicos implicados, en nuestro laboratorio se elaboró un plan estratégico basado en la determinación de los parámetros de interacción primaria: afinidad y concentración de los anticuerpos específicos. Discutiremos someramente el significado de ambos términos y los antecedentes bibliográficos de ese tipo de determinaciones en términos de unidades absolutas, aplicados a la DM autoinmune.

La definición general de afinidad ha sido expresada como la fuerza de unión entre un anticuerpo y su sitio específico en el antígeno, denominado determinante antigénico o epítipo. Se suele representar por medio de la constante de asociación (K). Su valor se obtiene aproximadamente de la concentración de antígeno que, en diluciones suficientemente altas, la mitad está unida a los anticuerpos, mientras la otra mitad permanece libre.

Este concepto está necesariamente ligado a que los anticuerpos en sus regiones complementarias a los epítopos (denominadas "parátipo")

exhiben una inmensa variedad estructural que en cada caso los hace “encastrar” como una cerradura y su llave. El dilema durante muchos años sobre la mecánica genética que permitía expresar este ajuste en los paratopos de las inmunoglobulinas anticuerpos hacia sus respectivos epítomos, fue inicialmente aclarado por el investigador japonés Susumu Tonegawa, Premio Nobel de Medicina 1987. En resumen, a partir de unos centenares de genes en los linfocitos B que codifican para regiones variables de las cadenas pesadas y livianas de los anticuerpos, se produce por mecanismos recombinatorios aleatorios el ensamble potencial de una infinidad de paratopes posibles, dirigidos específicamente hacia un repertorio inmenso de antígenos. Finalmente, cada línea de linfocitos B a través de las respectivas células plasmáticas que evolucionan de ellos, secretan anticuerpos con una estructura específica para complementarse con un determinante antigénico, exhibiendo una afinidad definida. Este mecanismo ha sido comparado con la variabilidad que emana de un juego de naipes, del cual no siempre se espera obtener la mejor combinatoria de entrada por cuestiones probabilísticas. Luego veremos que, además de este barajado inicial (*shuffling*) existe otra oportunidad ulterior de mejorar “las cartas en mano”, o sea la estructura de los aminoácidos de las seis regiones CDR (regiones determinantes de la complementariedad), que contactan los epítomos en las cadenas pesadas y livianas de los paratopes.

Esta visión puramente mecánica de los encastramientos entre anticuerpos y sus antígenos es consistente con un enfoque termodinámico, ya que la fuerza de unión implica energías de interacción. La energía libre asociada a la unión de anticuerpos y antígenos está íntimamente vinculada con la afinidad, por lo cual desde la ciencia básica biofísica se aportó una imagen integrada: las energías libres de unión, el número de puntos de contacto entre paratopes y epítomos y los respectivos valores de afinidades conforman un modelo racionalizado. Por ejemplo, una interacción antígeno:anticuerpo que involucra unos 10 puntos de contacto corresponde a una energía libre asociada de aproximadamente 10.000 cal/mol, de la cual resulta una afinidad de 10^7 M⁻¹. Nótese que la afinidad en unidades de equilibrio de asociación se expresa como la inversa de la concentración, donde se une el 50% del antígeno específico.

Pero ahí no acaba el tema, ya que faltaría explicar por qué los sueros a través del tiempo de su

estudio longitudinal pueden cambiar de valor, exhibiendo una “maduración” de la respuesta, asociada con un incremento de la afinidad.

Con el progreso del conocimiento en la biología celular y molecular ese fenómeno se fue interpretando mejor y el proceso por el cual se puede modificar la afinidad se lo denominó “hipermutación somática”. Otro investigador japonés, Tasuku Honjo, Premio Nobel 2018, contribuyó en buena medida a develar el mecanismo implicado al descubrir la enzima deaminasa de citidina (AID). Durante la transcripción que abre las dos cadenas a nivel de la región codificante para los anticuerpos, esa enzima cambia la estructura nucleotídica a nivel de una citosina y la reemplaza por uracilo. Finalmente, el corte que se produce en ese punto se repara con cierta aleatoriedad introduciendo un cambio en la secuencia con otra base. El resultado final es que así se produce otra oportunidad de incrementar la afinidad.

Llegados a este nivel en la descripción de la evolución de conocimientos en la inmunología y en particular del funcionamiento de la respuesta inmune humoral, podemos enfocarnos en la adecuada interpretación de trabajos señeros sobre la afinidad de anticuerpos anti-insulina en la DM, como el de Achenbach⁶. En ese estudio se vio que el rango de afinidades se extendía aproximadamente entre 10^5 y 10^{10} M⁻¹, o sea la diferencia exhibida por las afinidades más altas era 100.000 veces mayor respecto de las más bajas en esa población de individuos que cursaban la fase prodrómica de la enfermedad. Así se demostró que la determinación de un parámetro absoluto de la respuesta anti-insulina, como es la afinidad, amplía considerablemente el conocimiento de la calidad de la respuesta inmune humoral específica, más allá de lo que permitiría un análisis relativo estándar del tipo RBA o ELISA.

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la intensidad de las señales de los métodos relativos, independientemente de sus variantes basadas en interacción primaria o secundaria, dependen también de la concentración de los anticuerpos específicos (parámetro simbolizado aquí con la letra q). De este modo debemos recalcar que en los resultados analíticos participa con igual importancia este otro parámetro, definiendo el nivel de las respuestas humorales específicas.

Para expresar la concentración de los anticuerpos, especialmente en el suero de los pacientes bajo terapia insulínica, existen dos formas: la

convencional básica en términos de molaridad, y la más práctica en términos de la "capacidad de unión de insulina" o BC (*binding capacity*).

Estos análisis se mencionan raramente en la bibliografía sobre inmunidad y DM, probablemente debido a que están fuera de la práctica bioquímica corriente por los requerimientos especializados de su ejecución y por el procesamiento matemático complejo de los resultados. El mejor modelo bibliográfico sobre el tema tal vez sea el artículo de Davidson y DeBra⁷, titulado "*Immunologic insulin resistance*". En ese trabajo, y en el rescate editorial que hiciera de este el Dr. George Eisenbarth en su libro virtual "*Cellular, Molecular & Clinical Immunology*", se describe un valor medio de 30.000 microunidades de insulina unida a anticuerpos por mL de suero (o expresadas como 30 unidades de insulina por litro -30 UI/L), en asociación con insulinoresistencia inmunológica. Las bases matemáticas necesarias para sentar los conceptos de concentración o BC emanaron del desarrollo del RIA, por parte de Rosalyn Yalow, y del procesamiento de datos, según George Scatchard. El modelo monoclonal más sencillo, que permite calcular la concentración y la afinidad se complica un poco más en la práctica considerando el carácter oligoclonal de los sueros. Para resolver ese tema se debió recurrir al procesamiento de funciones no lineales basadas en el algoritmo de Newton-Gauss, el cual requiere la aplicación de modelos computados de simulación asimilables al modelo de dos anticuerpos, uno de alta afinidad y baja concentración, y otro de baja afinidad y alta concentración⁸. El operador que ejecuta este tipo de análisis y procesa los datos experimentales debe recibir un entrenamiento especial.

Un parámetro importante para definir la velocidad de disociación de los inmunocomplejos *in vitro* es el tiempo de semidisociación, o semivida, (T1/2). En el trabajo de Davidson y DeBra⁷, comentado anteriormente, se incluyeron datos obtenidos de experimentos cinéticos basados en curvas de disociación de insulina radiactiva y agregados a tiempo cero de un exceso de insulina fría. La representación gráfica del log de la insulina marcada decayendo en función del tiempo permitió calcular el valor de T1/2 para el componente más lento de la curva. En los pacientes con alta resistencia inmunológica a la insulina el valor promedio calculado fue de 614 minutos, con un rango de 14 a 1.300 minutos.

En otro trabajo realizado en Inglaterra por

Vaughan et al., publicado en 1983, se reclutaron pacientes en los que se producía el efecto inverso por parte de los anticuerpos anti-insulina: el efecto transportador de insulina o *carrier*⁹. Se pudo demostrar que en un paciente con altos niveles de inmunocomplejos de insulina se podía mantener la glucemia durante 12 horas, aun suspendiendo la administración de insulina.

Es importante observar que, en ese estudio de casi un centenar de pacientes, los valores máximos de los RBA rondaban el 40%. Los pacientes 1 y 2 del Modelo 1 estaban muy por encima de ese valor, aunque hay que enfatizar que las comparaciones de datos interlaboratorios no son estrictamente lícitas debido a que se trata de análisis que arrojan datos relativos dependientes de los respectivos protocolos de trabajo.

De la comparación de los trabajos en la literatura surge el efecto aparentemente paradójico respecto de los anticuerpos anti-insulina, causando en una u otra circunstancia la resistencia a la acción de la hormona, o el transporte de la misma. La alternancia de esos fenómenos ha sido denominada como "labilidad" por causas inmunológicas.

La conclusión es que altos niveles de anticuerpos específicos, como nuevos receptores de insulina circulantes, alteran la cinética de acción hormonal, pero pueden hacerlo de manera diferente. Una explicación sencilla y preliminar sería que en períodos preprandiales los complejos liberan parte de la insulina generando hipoglucemia y en períodos posprandiales secuestran parte de la insulina generando hiperglucemia. Sin embargo, el problema es más complejo. Se ha demostrado en pacientes tratados con insulina que los inmunocomplejos circulantes, al formarse a partir de un antígeno de bajo peso molecular, como es la insulina, comprende al menos dos tipos de estructuras¹⁰. Una de esas presenta una relación Ac:Ag 1:1 (o de masa total casi similar 1:2) y otra de relación 2:1. Pero esas estructuras no se relacionan de manera simple con los niveles de anticuerpos en el grupo de pacientes estudiados. Por ello se concluyó que otros factores influirían en la estructura de los inmunocomplejos, su tendencia a ser opsonizados o, inversamente, a actuar como transportadores de insulina bioactiva y finalmente determinar su permanencia en la circulación. Esos factores incluirían la oligoclonalidad de los anticuerpos, los epítomos involucrados (superpuestos o no interactuantes), las afinidades respectivas, la cinética de disociación de los inmunocomplejos y

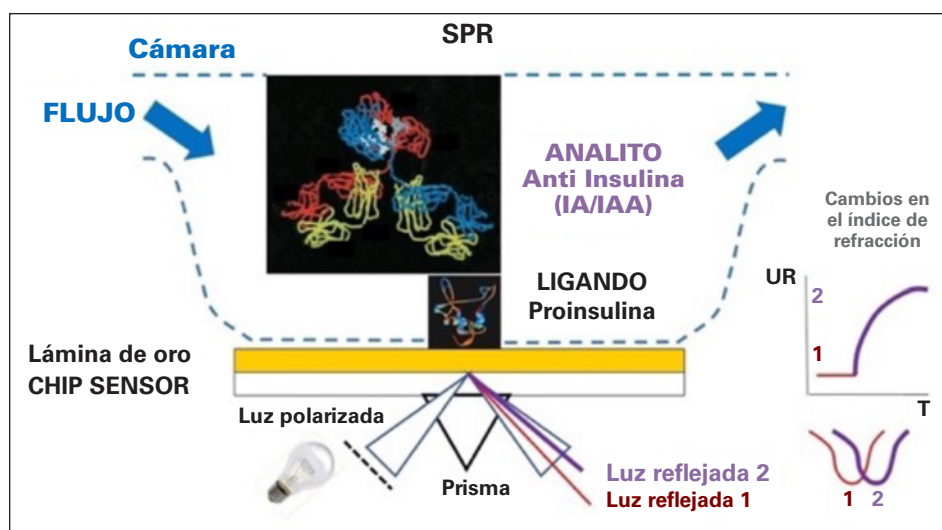
la degradación de la insulina libre por medio de la enzima degradadora de la insulina (EDI o *insulin-degrading enzyme*, IDE), una proteasa dependiente de zinc con una distribución ubicua en los tejidos del organismo.

No perdamos de vista que el problema que nos ocupaba era definir con mayor profundidad la naturaleza de las respuestas inmunes humorales de los pacientes del Modelo 1. Entonces, medir tanto las afinidades como las concentraciones de los anticuerpos anti-insulina hasta aquí ya se vislumbraba como indispensable. Pero, además de los parámetros de las interacciones, también era importante definir las cinéticas de disociación de los inmunocomplejos. Un nuevo recurso para resolver en forma versátil ese último punto provino de los biosensores, basados en el principio denominado resonancia plasmónica de superficie (*surface plasmon resonance*, SPR). Con ese tipo de instrumentos, en general de disponibilidad restringida a centros académicos y de investigación o a grandes laboratorios de desarrollo y control, se ha podido subir otro escalón en la caracterización fina de las moléculas receptoras (como los anticuerpos) y sus respectivos ligandos (como los antígenos). Cuando en el IDEHU estuvo disponible el biosensor Biacore T100, se pudo encarar desde el LIE la revisión analítica completa de los sueros del Modelo 1.

En la Figura 2 se muestra un esquema simpli-

ficado de las partes esenciales del instrumento, en el cual se destaca el *chip* sensor con el ligando adsorbido y la cámara donde fluye el analito. La luz polarizada se refleja con un desvío angular debido al cambio del índice de refracción por la unión del analito al ligando. El procesador asociado registra las unidades de resonancia plasmónica, un fenómeno electromagnético que se produce en la superficie del film de oro tras el efecto de excitación electrónica de la luz incidente. A medida que se incrementa la masa unida del analito, junto con el cambio angular de la luz reflejada, se computa la cinética de unión antígeno:anticuerpo en tiempo real para obtener la constante cinética de asociación (k_1). Luego en la fase siguiente, el pasaje de solvente sin analito, se obtiene la respectiva constante cinética de disociación (k_{-1}).

A diferencia de los procedimientos antes descritos, el cálculo de $T_{1/2}$ de disociación de los inmunocomplejos a partir de las determinaciones de SPR se inicia precisamente en el conocimiento de esta última constante cinética: k_{-1} . Dado que la cinética de disociación en este caso parte de un solo reactivo "A," se la define como "cinética de primer orden." La ley de velocidad de una reacción de primer orden se expresa por la ecuación diferencial: $-d[A]/dt = k_{-1}[A]$. De la solución integral, la semivida se calcula entonces de la expresión: $T_{1/2} = \ln(2) / k_{-1}$, o sencillamente como: $T_{1/2} = 0.693 / k_{-1}$.



SPR: *surface plasmon resonance*.

Figura 2: Componentes principales del biosensor.

En la Figura 3 se muestra el biosensor Biacore T100 (GE Healthcare, Uppsala, Suecia) y en la pantalla de su procesador *online* se ve el gráfico en tiempo real de un experimento con anticuerpos anti-insulina/proinsulina uniéndose a la proinsulina fijada al *chip*.

Para la determinación de las afinidades, el *chip* sensor se preparó utilizando bajas concentraciones del antígeno (300 unidades de resonancia, UR). Luego de la etapa de asociación, el sistema se cambió a la segunda etapa con el pasaje de solvente, en la que se produjo la disociación de los inmunocomplejos adsorbidos; en ella se midió la cinética de liberación de los anticuerpos. Del cociente de las constantes cinéticas de asociación y de disociación se obtuvo la constante de afinidad utilizando el programa “*Biacore T100 Evaluation Software*” versión 2.0, provisto junto con el instrumento.

Los valores de concentración se obtuvieron de un experimento separado, utilizando un *chip* sensor especial (dextrano carboximetilado, CM5) y proinsulina fijada en alto nivel (1.500 UR) para la captura completa del ligando.

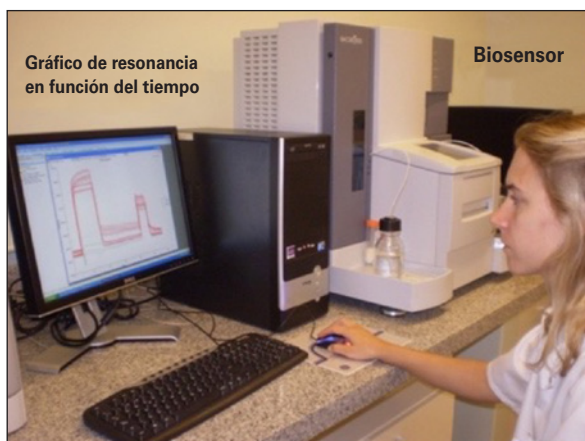


Figura 3: Biosensor Biacore T100.

Aunque en los experimentos de SPR para medir la afinidad, el antígeno está fijado a una superficie soporte en muy baja concentración y el anticuerpo fluye en una fase líquida, no se reúnen estrictamente los principios de la interacción primaria (dilución virtualmente infinita de los dos componentes en solución verdadera hasta alcanzar el equilibrio de las interacciones). Además, los programas de ajuste de datos a “un sitio” o “dos sitios” aplicado al procesamiento de datos del RIA⁸ ponderan los errores experimentales asociados a las señales cercanas a los inespecíficos. Por lo tanto, a los fines de no comprometer

prejuiciosamente cuál sería el mejor criterio para aceptar o descartar una eventual subpoblación de anticuerpos de muy baja afinidad, se decidió efectuar sobre los mismos sueros y en paralelo los correspondientes experimentos basados en RIAs de equilibrio.

En la Tabla 1 se muestran integradamente los resultados principales de las series experimentales realizadas con los sueros de los pacientes 1 y 2 del Modelo 1.

			
Paciente		1	2
RBA	Señal B%	48,2	61,2
RIA/Scatchard	BC (U/L)	76	195
SPR	K1 ($\times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)	36,8	5,70
	k-1 (s^{-1})	0,36	0,17
	Q (nM)	250,55	352,25
	K (M^{-1})	$1,03 \times 10^7$	$3,37 \times 10^6$

Fuente: Trabucchi et al.¹¹.

Tabla 1: Resultados condensados de los análisis de RBA (señales relativas), RIA (concentraciones absolutas) y SPR (parámetros cinéticos), obtenidos de los sueros de pacientes 1 y 2.

Hasta aquí, las principales conclusiones que pueden extraerse de estos resultados son las siguientes. Las afinidades de los anticuerpos anti-insulina en ambos pacientes resultaron relativamente medianas o bajas, en cambio las concentraciones resultaron muy elevadas (sobre todo en la paciente 2). Eso se demostró tanto por los análisis RIA/Scatchard (BC) como para los análisis con el biosensor (q). Los datos obtenidos se compararon con los respectivos parámetros obtenidos para pacientes IAA positivos con DM1 dentro del mismo estudio¹¹, como los obtenidos en otro trabajo previo de nuestro grupo utilizando SPR¹².

Los valores relativos tan altos para los ensayos de RBA en ambos casos se debían entonces, de manera predominante, a los respectivos niveles de concentraciones y no a los de afinidades. Cabe preguntarse entonces cuáles serían las causas de esas respuestas tan elevadas. En el caso del paciente 1, la explicación más probable se relaciona con el bajo o nulo nivel de autotolerancia hacia la insulina que suelen exhibir los pacientes con DM1 por razones genéticas. La región regulatoria “*up stream*” del gen de la insulina que regula su expresión es reconocida como VNTR (*variable number of tandem repeats*) y sería la implicada dentro del contexto multigenético que condiciona la suscep-

tilidad. Además, la administración necesaria de la terapia insulínica de reemplazo actuaría como un estimulador permanente de la respuesta humoral específica hacia la insulina. Esto ha sido demostrado también en los pacientes adultos, denominados LADA, según un trabajo liderado por Frechtel et al.¹³. En adición, otros autores demostraron que los mínimos o nulos niveles de expresión de la insulina en el timo por efecto de las variantes VNTR "small" jugarían un rol pivotal en la autotolerancia insulino-específica¹⁴. Esto explicaría el posible mecanismo sobre cómo el locus VNTR predispone o protege para la DM y, por extensión, a la intensidad de la respuesta hacia la insulina de administración externa.

Por otra parte, debido a que existían antecedentes bibliográficos sobre la asociación de las respuestas IAA en DM autoinmune con algunos isotipos y subisotipos de inmunoglobulinas¹⁵, también se efectuó este tipo de análisis para una caracterización más amplia de las respuestas humorales de ambos pacientes. En el mismo estudio se incluyeron análisis de isotipos y subisotipos mediante SPR.

La clase y subclase de anticuerpos anti-insulina del paciente 1 fue IgG1, típica de un paciente inicialmente con riesgo de DM1 y luego con franca expresión clínica de la enfermedad. En la paciente 2, la determinación de clase y subclase de IAA condujo a caracterizar un anticuerpo de subisotipo IgG3, compatible con una gammopatía monoclonal benigna¹⁶. La respuesta IAA de altísimo nivel estaría relacionada entonces con la condición excepcional generada por un plasmacitoma derivado de una línea específica de linfocitos B.

Por otro lado, la asignación inicial de la patología en la paciente 2 como probable síndrome autoinmune de insulina, tipo Hirata, fue perdiendo consistencia a lo largo del tiempo de observación. En la literatura especializada se esgrimían razones de etnia (el síndrome de Hirata es más frecuente en razas mongoloides); además, la inexistencia en la historia clínica de la paciente de eventuales terapias con drogas tipo tiores y finalmente la persistencia del cuadro clínico y de los resultados sostenidos en los análisis del laboratorio bioquímico tras la aplicación de una plasmaféresis.

En relación con los niveles extremadamente altos de IAA en esta paciente, surgieron importantes cautelas referidas a su condición de género y a eventuales embarazos. Existían antecedentes sobre los efectos nocivos de los anticuerpos anti-insulina maternos sobre el desarrollo fetal. Uno de

los estudios más representativos fue el de Menon et al.¹⁷. En ese estudio se demostró que el pasaje transplacentar de anticuerpos anti-insulina de isotipo IgG y de los respectivos inmunocomplejos con insulina podrían causar macrosomía fetal, con los conocidos riesgos asociados. La paciente 2 del Modelo 1, si bien presentaba IAA circulantes de afinidad relativamente baja ($3,37 \times 10^6$ M-1) y un T1/2 de solo 4 segundos, estos se hallaron, al menos en el momento del análisis con biosensor, en muy altas concentraciones (250,55 nM). Este nivel era muy elevado respecto del valor reportado para IA en el trabajo de Menon et al. (7,74 nM). A modo de referencia, es importante destacar que la prevalencia de macrosomía en el trabajo de Menon et al. era del 43% (12 entre los 28 casos estudiados). Sin embargo, hay que recalcar que la concentración de IAA por sí sola no determina inexorablemente la evolución a macrosomía fetal (16 casos en la relación anterior no se asociaron con esa condición), sino que los otros parámetros estáticos y cinéticos de la interacción que determinan la generación de los inmunocomplejos y la actividad degradativa coexistente de la IDE finalmente pueden resultar en una acción menos dramática a nivel fetal. De todos modos, los riesgos existentes ante un embarazo de la paciente en este caso estaban a la vista y fueron expuestos como tales. Aquí comentamos que más de una década después de la publicación del estudio de la paciente 2 en PLOS One y sin contar con datos sobre la posible persistencia de la respuesta inmune humoral absoluta en los IAA, la paciente tuvo felizmente una beba normal con un peso de 2,270 g (Apgar 9/10).

En resumen, los niveles absolutos elevados en la concentración de IA/IAA en ambos pacientes del Modelo 1 establecieron un criterio racional sobre el origen y el grado de descontrol glucémico. La cuantificación analítica precisa en ambos casos condujo a los grupos médicos involucrados a la necesidad de disminuir, dentro de lo posible, la magnitud de las respuestas inmunes humorales implicadas. En la Figura 1 se resumieron los intentos terapéuticos aplicados en cada caso. En particular, para el paciente 1, el cambio terapéutico empírico hacia un par de análogos de insulinas de acción lenta, en el intento de explorar una eventual disminución de la inmunogenicidad, no había arrojado resultados favorables, pero sirvió de antecedente para la estrategia general que se aplicaría más adelante en el Modelo 2.

Modelo 2

En la Figura 4 se resumen las características generales de una paciente con DM2, con elevados requerimientos de insulina asociados a altos niveles de anticuerpos anti-insulina e hiperglucemia. A los fines de orientar un cambio terapéutico en

favor de los análogos de insulina, con menor reactividad hacia sus anticuerpos circulantes, el caso provocó un nuevo desafío inmunoanalítico para el cual fue necesario aplicar un enfoque científico-técnico no convencional.

Modelo 2

Suero de una paciente derivada al IDEHU desde el Hospital JR Vidal, Corrientes (Dra. S Gorbán de Lapertosa)

Estudios de selectividad de anticuerpos.

Análisis especiales para la orientación del posible cambio del tipo de insulina

- . Mujer de 69 años con DM2, con 10 años de requerimiento de insulinas regular y lenta. HbA1c 11 %. Presentó episodios de hiperglucemia (500 mg/dL) con dosis de insulina NPH mayores a 3 IU/kg/día
- . Análisis preliminar de anticuerpos anti-insulina por RBA B%: 30,5 (valor de corte 3, 28%)
- . Análisis especial: RIA para test de inmunorreactividad cruzada/selectividad, aplicando los siguientes antígenos homólogos: insulina y varios análogos de insulina de acción lenta y rápida
- . Objetivo del estudio: orientar una nueva terapia hipoinmunogénica de reemplazo



Figura 4: Características de la paciente con alta respuesta IA, estudiada como modelo para orientar una nueva terapia insulínica hipoinmunogénica.

Para poder avanzar con la explicación de la estrategia aplicada en este modelo, primero debemos introducir el concepto de especificidad (y su antónimo, la inmunorreactividad cruzada, IRC), revisándolo a la luz del enfoque más preciso que se encuentra en la literatura del tema. En efecto, el trabajo señero de Berzofsky y Schechter¹⁸ ha permitido aclarar el tema de la IRC de manera formal y profunda, resolviendo algunas discrepancias históricas al respecto.

Los autores presentaron la problemática anunciando primero que la metodología de unión directa de interacción primaria, como es el RIA, era la ideal para estudiar las interacciones entre las inmunoglobulinas y los antígenos. Ello permitió distinguir al menos entre dos tipos de reactividad cruzada: la de tipo 1, típica de los anticuerpos monoclonales, y la de tipo 2, únicamente presente en sueros oligoclonales. Segundo, efectuaron un

análisis matemático detallado de las curvas de desplazamiento de los radioinmunoensayos para describir las bases moleculares de la IRC. Los conceptos de especificidad y reactividad cruzada, como dos términos opuestos, condujeron finalmente a la definición del término selectividad (S).

En la Figura 5 se resume gráficamente la definición de S a partir de las curvas de desplazamiento de un antígeno original y de dos análogos (moléculas similares, pero no idénticas a ese antígeno) que también reaccionan con el anticuerpo, pero de manera un tanto diferente. Ese modelo teórico anticipa el comportamiento inmunoquímico que pueden exhibir la insulina y sus análogos biosintéticos frente a un anticuerpo monoclonal (IRC de tipo 1). Si las curvas resultan no paralelas, o no alcanzan el eje de las abscisas, se presume que en el suero estudiado existe una heterogeneidad oligoclonal (IRC de tipo 2).

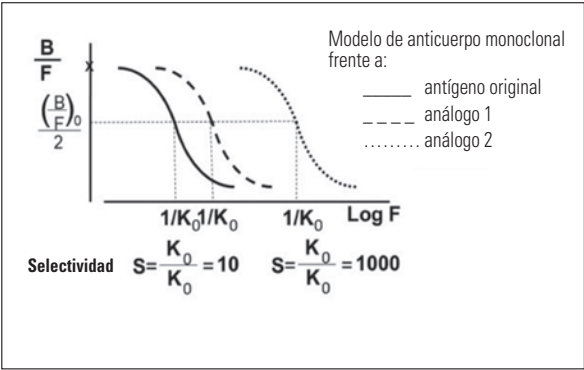


Figura 5: Curvas de desplazamiento y cálculo de la selectividad.

La principal diferencia en los gráficos aplicados por Berzofsky y Schechter con la representación de los gráficos clásicos de RIA, es que las magnitudes en el eje de las abscisas corresponden a valores del antígeno libre, expresados como concentraciones molares (F). Esos valores se calculan a partir de la fórmula: $F = [Ag] / 1 + B/F$, donde [Ag] corresponde a cada dosis molar del antígeno desplazante. Luego, por deducción matemática, en el punto medio respecto de las señales máximas del eje de ordenadas interpoladas en el eje de las abscisas se obtienen exactamente los valores de las inversas de K y no aproximadamente, como ocurre en los gráficos convencionales de B/F en función de las dosis directas de los antígenos.

En el trabajo de Berzofsky y Schechter¹⁸ se dan las justificaciones teóricas y las condiciones experimentales que se deben seguir para prescindir de la elaboración de RIAs homólogos (cada uno preparado con el mismo trazador derivado del antígeno análogo ensayado). De esta manera, el set completo de antígenos análogos que se desea estudiar se ensaya con un solo RIA homólogo múltiple, evitando el engorroso (y costoso) empleo de un panel completo de RIAs homólogos para cada muestra. En la Tabla 2 se extraen los valores de afinidad y selectividad obtenidos de las muestras de suero de la paciente estudiada, apropiadamente diluidas, y de un único trazador radiactivo, preparado a partir del antígeno original (la insulina humana recombinante regular, con que fue tratada la paciente inicialmente).

Insulina/análogo de insulina L=ligando C=competidor	K_0 (M ⁻¹)	$S=K_L/K_C$
R h-insulina (Humulin, Eli Lilly)	$7,90 \times 10^8$	
Determir (levemir, Novo Nordisk)	$8,10 \times 10^8$	0,98
Glargina (Lantus, Sanofi Aventis)	$2,10 \times 10^7$	37,62
Lispro (Humalog, Eli Lilly)	$1,96 \times 10^7$	40,61
Glusina (Apidra, Sanofi Aventis)	$1,00 \times 10^6$	790,00

Tabla 2: Afinidades y selectividades.

El trabajo se publicó en la revista periódica indexada MethodsX¹⁹, enfatizando que el objetivo de la investigación estaba centrado en la aplicación de una estrategia original aplicada a un caso modelo de DM con altos niveles de anticuerpos anti-insulina. La hipótesis planteada era que las afinidades exhibidas por los análogos frente al suero fueran diferentes y permitieran la orientación de una sustitución terapéutica alternativa, si alguna variante mostrara caída significativa en la selectividad. En la Tabla 2 se observa que, efectivamente, para el análogo glulisina el valor de S fue de 790, correspondiendo a la menor afinidad relativa respecto de la insulina regular aplicada originalmente a la paciente. El estudio no tenía en principio el carácter de investigación clínica longitudinal para otros parámetros bioquímicos completos, más allá del control glucémico a corto plazo y de la hemoglobina glicosilada A1c. Todos los registros clínicos posteriores de la paciente resultaron favorables, por lo cual no llegaron al laboratorio otras demandas inmunoanalíticas consecutivas de ese caso.

Modelo 3

Los modelos anteriores estaban centrados en casos especiales enfocados como ejemplos representativos, aunque poco frecuentes, de anticuerpos anti-insulina de muy alto nivel asociados a complicaciones inmediatas y tardías. La pregunta que seguiría es: ¿pueden aparecer con alarmante prevalencia anticuerpos específicos durante las terapias con algunos productos biotecnológicos farmacéuticos, asociados con efectos indeseados? La respuesta es afirmativa, pero esto ha sido observado en raras ocasiones. Tal vez el ejemplo más resonante se produjo entre enero de 1998 y abril de 2004, período en el cual se informaron muchos casos de aplasia pura de células rojas asocia-

dos al tratamiento con la proteína eritropoyetina, o también denominada epoyetina (EPO). La EPO suele administrarse como terapia sustitutiva cuando ocurren patologías renales que conducen a un déficit marcado de esa hormona, con la aparición de anemias severas. Las formulaciones farmacéuticas implicadas entonces totalizaban 175 casos por Eprex, 11 casos por Neorecormon y 5 casos por Epogen. Cerca de la mitad de los casos ocurrió en Francia, Canadá, Reino Unido y España.

Durante las etapas iniciales de desarrollo y control de esos productos tal problema obviamente no había surgido y se obtuvieron las respectivas autorizaciones de las autoridades regulatorias. Bastante rápido se aceptó que la posible causa del problema era la inducción de anticuerpos específicos bloqueantes de la EPO, y al respecto aparecieron varios trabajos. Algunos de ellos se basaban en la determinación radiométrica, tipo RBA, de anticuerpos anti-EPO²⁰. En otros trabajos se estudiaron las posibles causas de la aparición del problema cuando ya estaba difundido el uso de esa proteína recombinante.

Muchos casos se asociaron con el uso de jeringas lubricadas conteniendo Eprex, fabricada por Janssen-Ortho, o su empresa madre Johnson & Johnson. Al mismo tiempo esos laboratorios habían eliminado en esa época la preparación estabilizante proveniente de sueros debido a los riesgos denunciados por la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y pasaron a un estabilizante sintético, con mayor tendencia a desnaturalizar la epoyetina y así estimular al sistema inmune. También se sospechó de su mayor inestabilidad al calor, a la agitación de las preparaciones y a la vía subcutánea de inyección.

Tal vez ese ejemplo, de amplia repercusión internacional y causante de gran preocupación por parte de las autoridades regulatorias, indujo la elaboración de un trabajo importante de "estandarización" y de "recomendaciones" publicado en 2004 por parte de la Oficina de Productos Biotecnológicos y Centro para la Evaluación e Investigación de Drogas de la *Food and Drug Administration* (FDA)¹⁵. Tal trabajo fue publicado en la revista *Journal of Immunological Methods* para su amplia difusión y no como un simple boletín oficial interno del organismo. Ese caso significó tal vez el mejor ejemplo del ingreso y difusión universal de la opinión de una entidad regulatoria líder en la era farmacéutica biotecnológica. A la

autoría principal de Anthony R. Mire-Sluis, enrolado en la FDA, le secundaron otros 12 coautores provenientes de compañías farmacéuticas de reconocido prestigio internacional y titulares de patentes de productos biotecnológicos.

Creemos importante transcribir textualmente las recomendaciones centrales incluidas en ese artículo denominado "*Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products*".

"...Most biopharmaceutical therapeutics elicit some level of antibody response against the product. This antibody response can, in some cases, lead to potentially serious side effects and/or loss of efficacy. Therefore, the immunogenicity of therapeutic proteins is a concern for clinicians, manufacturers and regulatory agencies. In order to assess immunogenicity of these molecules, appropriate detection, quantitation and characterization of antibody responses are necessary"... "*Quasi-Quantitative and Qualitative assays are those for which an appropriate reference standard is not available*".

Como se aprecia, las mismas definiciones que habían sido establecidas mucho tiempo antes en el ámbito académico como pautas de la ciencia básica inmunológica y de los manuales de inmunanalítica, estaban siendo incorporadas al campo práctico regulatorio del control farmacéutico en la era biotecnológica.

En la Argentina la institución equivalente, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), ejerce las atribuciones regulatorias oficiales. Las bases funcionales y objetivos de la ANMAT en buena medida están armonizados con las instituciones oficiales líderes mundiales. Lo mismo ocurre con la Farmacopea Argentina (FA), o Codex Medicamentarius Argentino, otra división del Ministerio de Salud que se ocupa del control calidad de los medicamentos (en este caso la Farmacopea, también es de jurisdicción oficial, a diferencia de Estados Unidos, donde la Farmacopea es editada por una entidad privada).

La vinculación de profesionales de nuestro laboratorio, IDEHU/LIE, con la Comisión Permanente de la FA y la realización de servicios analíticos oficiales desde el CONICET y la UBA, para la industria farmacéutica biotecnológica local, nos dio apertura y experiencia en la temática aquí pre-

sentada. Un caso en particular de esos servicios, inscripto como un estudio de farmacovigilancia inmunológica poscomercialización, fue presentado ante la ANMAT con el título "Farmacovigilancia: seguimiento poscomercialización para el estudio de la inmunogenicidad de Densulin®. Protocolo DF-DS-S-01, Denver Farma, R. Argentina, Sept 2014, Autorización ANMAT Disposición 165/10, Exp N° 1-0047-0000-000545-09-1".

El ejemplo constituyó un control inmunoanalítico, dentro de una plataforma completa de trabajo multiprofesional, sobre una formulación farmacéutica y no con el foco en los pacientes reclutados para un estudio puntual, como en los Modelos 1 y 2.

Es importante destacar que el diseño experimental de este estudio de farmacovigilancia inmunológica presentado ante la ANMAT, a diferencia de las monografías farmacopeicas, donde los procedimientos de control de calidad están establecidos y detallados, se planeó según la estrategia general y el criterio técnico de los profesionales responsables. Las guías de referencia internacional sirvieron solo para la orientación general del estudio, aunque no para aportar un protocolo en particular. Según las recomendaciones de la Farmacopea Americana (desde la USP 24 en adelante, <1045> *Biotechnology-derived articles*), siempre existe la posibilidad que los productos derivados de la biotecnología puedan causar algunos efectos indeseados en los pacientes que los reciben debido a sensibilización inmunológica, como resultado de una o múltiples modificaciones moleculares. De ahí la conveniencia de que la insulina recombinante, como los otros productos biotecnológicos aplicados de manera terapéutica, deban ser sometidos a test de vigilancia. Por su parte, la *European Medicines Agency* (EMA) estableció, entre los estudios clínicos de seguridad para insulina recombinante humana, el estudio de inmunogenicidad y de reacciones locales.

Se comparó la inmunogenicidad de los productos designados como Densulin con otros productos equivalentes del mercado, a través de las determinaciones de anticuerpos séricos anti-insulina (IA) realizados en el IDEHU, CONICET-UBA (con la participación del Dr. Iácono y la Dra. Valdez). Las formulaciones de densulin estudiadas eran las regulares (R) e isófanas (N), conteniendo insulina humana recombinante de 100 UI/ml, inyectables. Los pacientes eran adultos insulínodos dependientes

o requirentes, con DM1 o DM2, clínicamente controlados por la División Diabetes del Hospital de Clínicas J. de San Martín, Facultad de Medicina, UBA (responsable, Dr. Puchulu) y con la participación del Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, localizado en el mismo hospital (responsable, Bioquímica Maselli). Para el diseño experimental y el tratamiento estadístico se contó con la participación de la Profesora Núñez, docente de la Cátedra de Matemática y Bioestadística de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Las metodologías inmunoanalíticas empleadas en este Modelo 3, como en los Modelos 1 y 2, fueron las de interacción primaria radiométricas. Como primera parte se aplicó el RBA, de mayor sensibilidad (con menor límite de detección, como método relativo, sin estándares de referencia), y como segunda parte se reservó la aplicación del RIA, como método absoluto, para medir eventuales respuestas medianas y altas de anticuerpos anti-insulina en unidades de BC. La correspondencia matemática de ambos test, RBA y RIA, solo era posible si se establecía un modelo monoclonal de anticuerpos de afinidad arbitrariamente definida (se seleccionó un valor de K igual a 107 M⁻¹).

Hasta donde nos consta, esta fue la primera vez que se aplicó para un estudio de farmacovigilancia poscomercialización de un producto biotecnológico, un formato secuencial de análisis relativo (*quasi-quantitative*), seguido de uno verdaderamente cuantitativo o absoluto, para establecer una escala validable universal.

En el presente estudio se ejecutó primero un test piloto de 24 muestras (Figura 6), en el cual se detectaron mediante RBA señales analíticas debidas a IA de muy bajo nivel para todas las muestras (B% < 14%). Ese valor tope, de acuerdo a la conversión estimativa antes explicada, podría corresponder a una BC muy baja (~ 1,4 U/L). Tal valor de nivel mínimo de concentración de IA, además era consistente con la ausencia de reacciones locales y otras manifestaciones clínicas adversas en el grupo estudiado (hipoglucemias, labilidad en el control de la diabetes, lipodistrofias, etc.). Recordemos que en el artículo de Davidson y DeBra⁵, los valores de BC para pacientes con altas respuestas de IA eran iguales o mayores a 30 U/L, lo mismo que se había mencionado para los pacientes del Modelo 1 (donde además por RBA los valores de B% eran muy superiores).

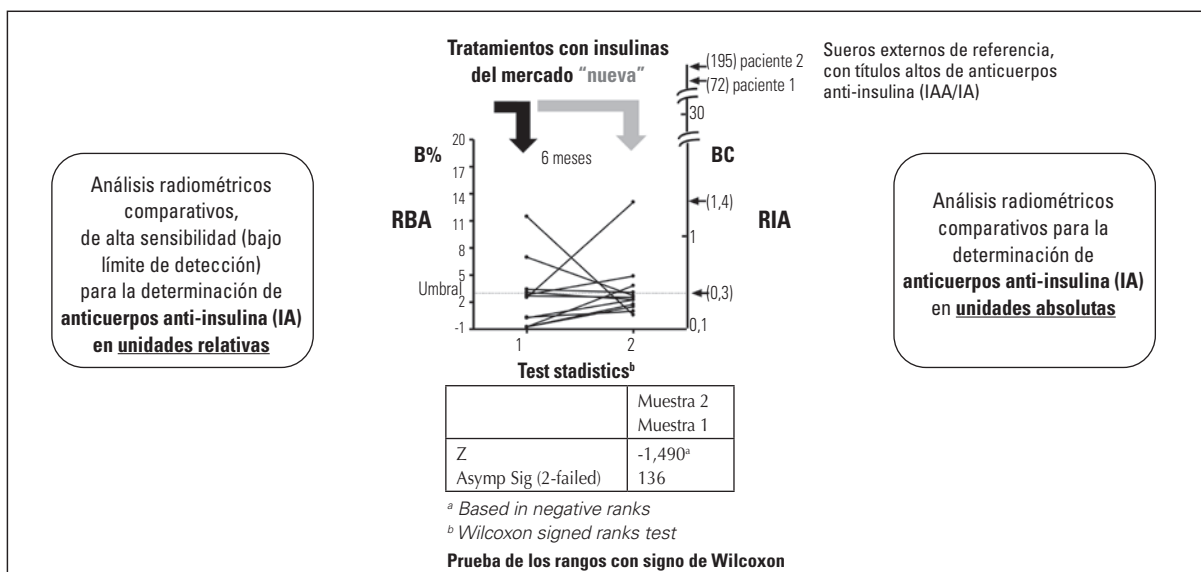


Figura 6: Esquema general del protocolo.

Es importante enfatizar que, en este tipo de estudio, la detección de anticuerpos por encima del nivel de corte, o inespecífico, se interpreta como positivo, pero no por ello significa una alarma respecto de una alta inmunogenicidad. Simplemente puede ser el reflejo de la estimulación marginal de la respuesta inmune humoral de algunos pacientes ante la inyección del fármaco biotecnológico, pero sin consecuencias clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Sabljić AV, Bombicino SS, Marfía J I, Guerra LL, Penas-Steinhardt A, Faccinetti NI, Iacono RF, Poskus E, Trabucchi A, Valdez SN. Novel flow cytometric immunoassay for detection of proinsulin autoantibodies in diabetes mellitus employing a recombinant autoantigen expressed in *E. Coli*. *Front Immunol Section Autoimmune and Autoinflammatory Disorders* 2021;12:648021.
- Bombicino SS, Sabljic AV, Faccinetti NI, Guerra LL, Marfía JI, Masci I, Trabucchi A, Poskus E, Valdez SN. Inmunoensayo multiplex para el diagnóstico simultáneo de diabetes mellitus autoinmune y enfermedad celíaca. *Rev Soc Arg Diab* 2020;54:3-14.
- Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia *J Jpn Diab Soc* 1970;13:312-20.
- Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;1279-83.
- Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983;222:1337.
- Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro) insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2004;114(4):589-97.
- Davidson J, De Bra D. Immunologic insulin resistance. *Diabetes* 1978;27:307-318.
- Feldman H, Rodbard D, Levine D. Mathematical theory of cross-reactive radioimmunoassay and ligand-binding systems of equilibrium. *Anal Biochem* 1972;45: 530-556.
- Vaughan NJ, Matthews A, Kurtz AB, Nabarro JD. The bioavailability of circulating antibody-bound insulin following insulin withdrawal in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983;24(5):355-8.
- Brizzio AM, Nieto RR, Cedola N, Poskus E, Gagliardino JJ. Dimensiones moleculares de los complejos inmunes insulina-antiinsulina presentes en el suero de pacientes diabéticos / Molecular size of circulating immune insulinantiinsulin complex in diabetic patients. *Medicina (B.Aires)* 1988;48(2):113-9.
- Trabucchi A, Iacono RF, Guerra LL, Faccinetti NI, Krochik AG, Arriazu MC, Poskus E, Valdez SN. Characterization of insulin antibodies by surface plasmon resonance in two clinical cases. Brittle diabetes and insulin autoimmune syndrome. *PLoS One* 2013;8:1-7.
- Trabucchi A, Guerra LL, Faccinetti NI, Iacono RF, Poskus E, Valdez SN. Surface plasmon resonance reveals a different pattern of proinsulin autoantibodies concentration and affinity in diabetic patients. *PLoS One*. 2012;7(3):e33574.
- Cerrone GE, Caputo M, López AP, González C, Mazza C, Cédola N, Targovnik HM, Frechtel GD. Variable number of tandem repeats of the insulin gene determines susceptibility to latent autoimmune diabetes in adults. *Mol Diagn* 2004;8(1):43-9.
- Chentoufi AA, Polychronakos C. Insulin expression levels in the thymus modulate insulin-specific autoreactive T-cells tolerance: the mechanism by which the IDDM2 locus may predispose to diabetes. *Diabetes* 2002;51:1383-90.
- Hoppu S, Ronkainen MS, Kimpimaki T, Simell S, Korhonen S, et al. Insulin autoantibody isotypes during the prediabetic process in young children with increased genetic risk of type 1 diabetes. *Pediatr Res* 2004;55:236-42.
- Wasada T, Eguchi Y, Takayama S, Yao K, Hirata Y, et al. Insulin autoimmune syndrome associated with benign monoclonal gammopathy. Evidence for monoclonal insulin autoantibodies. *Diabetes Care* 1989;12:147-50.
- Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khoury JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 1990;323:309-15.
- Berzofsky JA, Schechter AN. The concepts of cross reactivity and specificity in immunology. *Molecular Immunology* 1981;18(8):751-63.
- Cardoso LA, Pomares M, Avalos A, Lapertosa S, Frechtel G, Poskus E. Use of cross-reactivity immunoassay to orient insulin replacement in diabetic patients with high levels of insulin antibodies. *MethodsX* 2016;502-7.
- Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, Michaud P, Papo T, Ugo V, Teyssandier I, Varet B, Mayeux P. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346(7):469-75.

CONGRESOS

CONFERENCIA PEDRO ESCUDERO: Una persona con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico-reno-cardiovascular. Evidencias, dudas, omisiones

PEDRO ESCUDERO CONFERENCE: A person with type 2 diabetes and metabolic-renal-cardiovascular syndrome. Evidence, doubts, omissions

RESUMEN

En esta presentación se hará una revisión de los mecanismos implicados en el síndrome, la terapéutica del mismo a partir de evidencias interpretadas por el profesional actuante y por fin la interacción del mismo con otros especializados.

A partir de una persona con obesidad clase 2, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e hipertensión, datos de hígado graso asociado a metabolopatía, enfermedad renal crónica, con antecedentes de accidente isquémico transitorio y de angioplastia por angina inestable (estadio 4 del síndrome cardiovascular-reno-metabólico [CRM]), se hipotetiza sobre la posible historia evolutiva del síndrome (reordenándolo como metabólico-reno-cerebro-cardiovascular) y de las evidencias sobre interacciones poco exploradas en el mismo (hepato-renal, reno/hepato-cerebral y cerebrovascular-corazón). Se mencionan también las evidencias sobre las oportunidades perdidas con intervenciones previas al estadio actual y aquellas disponibles (no farmacológicas y con medicamentos antihiper-glucémicos cardiorenoprotectores y sus combinaciones) en esta etapa avanzada para mejorar la calidad y duración de la sobrevida. Asimismo, se incursiona sobre nuevos fármacos hipolipemiantes y renoprotectores disponibles en nuestro medio que podrían emplearse en interacción con otros especialistas.

Lo previo lleva inevitablemente a evaluar cómo el clínico diabetólogo tiene un rol fundamental en el manejo de las evidencias y de las dudas existentes para que, sin perder fidelidad a las mismas, ejecute su transposición al paciente.

Y esto lo podrá hacer a través de su entrenamiento y del acceso transdisciplinario que compromete a múltiples actores: vaya como ejemplo que, al numeroso grupo de especialistas convocados por la *American Heart Association* (AHA) para el documento antes citado, habría que haber agregado hepatólogos, lipidólogos, nutricionistas y entrenadores físicos, que no lo integraron.

Pensando en esto, y en que es una etapa que va más allá de la multidisciplina y de la interdisciplina y que hay escasa información transdisciplinaria en nuestra área de actividad (que por ahora se pueden enriquecer con algunas pocas experiencias que provienen de temáticas similares), opino que su concreción es un desafío a futuro probablemente apoyado por progresos de la informática trasladables al consultorio médico.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2; síndrome metabólico-reno-cardiovascular.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (110-118)

ABSTRACT

This presentation will review the mechanisms involved in the syndrome, its treatment based on evidence interpreted by the attending physician, and finally, its interaction with other specialized physicians.

Based on a patient with class 2 obesity, type 2 diabetes mellitus (DM2), dyslipidemia and hypertension, with evidence of fatty liver disease associated with metabolic disease, chronic kidney disease, and a history of transient ischemic attack and angioplasty for unstable angina (stage 4 cardiovascular-renal-metabolic syndrome [CKMS]), we hypothesize about the possible evolutionary history of the syndrome (reclassifying it as metabolic-renal-cerebro-cardiovascular) and the evidence on little-explored interactions within it (hepato-renal, renal/hepato-cerebral, and cerebrovascular-heart).

Evidence is also mentioned regarding missed opportunities with interventions prior to the current stage and those available (nonpharmacological and with antihyperglycemic cardiorenal protective medications and their combinations) at this advanced stage to improve the quality and duration of survival. Likewise, new lipid-lowering and renal protective drugs available in our setting are explored, which could be used in interaction with other specialists.

This inevitably leads to an evaluation of how the diabetologist plays a fundamental role in managing the evidence and existing doubts so that, without losing fidelity to them, they can implement their translation to the patient.

And this can be done through their training and transdisciplinary access, which involves multiple actors. For example, the large group of specialists convened by the American Heart Association (AHA) for the aforementioned document should have included hepatologists, lipidologists, nutritionists, and physical trainers, who were not included.

Considering this, and considering that it is a stage that goes beyond multidisciplinary and interdisciplinary approaches, and that there is little transdisciplinary information in our area of activity (which for now can be enriched with a few experiences from similar topics), I believe that its realization is a future challenge, probably supported by advances in computer science that can be transferred to the clinical practice.

Key words: type 2 diabetes mellitus; metabolic-renal-cardiovascular syndrome.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (110-118)

Dr. Isaac Sinay

Médico Endocrinólogo, Consultor del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



Contacto del autor: Isaac Sinay

E-mail: isasinay@intramed.net

Fecha de trabajo recibido: 10/6/2025

Fecha de trabajo aceptado: 11/6/2025

Conflictos de interés: el autor declara que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Es esta la versión impresa, no literal, de la presentación oral que resulta como expresión del reconocimiento a una trayectoria en asistencia e investigación clínica en diabetes. El objetivo es analizar cuáles pueden ser los aportes creativos de la clínica en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con impacto orgánico instalado por haberse obviado medidas de prevención de las mismas, incorporando entonces un análisis crítico de las posibilidades diagnósticas, terapéuticas y tecnológicas disponibles en nuestro medio para reducir el riesgo prospectivo. Para ello, se considera útil partir de una consulta diabetológica habitual.

Teniendo en cuenta las comorbilidades más frecuentes coincidentes con la DM2, puede plantearse que la prevención sería fundamental ante la presencia del síndrome metabólico (SM) tomando los criterios del Panel de expertos en colesterol y análisis posteriores¹⁻². En realidad, la misma sería fundamental con la presencia aislada de marcadores genéticos, epigenéticos y ambientales anteriores a la identificación de las comorbilidades.

La reciente toma de posición de la *American Heart Association* (AHA) en torno a lo que denomina síndrome cardio-reno-metabólico (*cardiovascular-renal-metabolic syndrome*, CKMS)³ puede considerarse como un recorrido temporal que va desde el SM y antes, hasta etapas con eventos instalados. El ejemplo clínico a continuación ilustra la precisión de dicho documento, como así también áreas no profundizadas y otras no analizadas u omitidas.

Caso clínico

Mujer de 56 años, posmenopáusica con DM2, con hipertensión y dislipidemia diagnosticadas 8 años atrás coincidentes con su menopausia, que había presentado un cuadro de accidente isquémico transitorio a los 51 años y a los 53 años un cuadro de angina inestable que determinó una angioplastia coronaria con colocación de dos stents farmacológicos. Llega así a la consulta con un cardiólogo que la deriva dentro de la institución al área diabetológica para definir una conducta terapéutica específica.

La medicación que recibe es metformina AP 1000 mg, semaglutida 0,5 mg/semana, valsartán 160/amlodipina 5/hidroclorotiazida 12,5 mg, ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg y atorvastatina 40 mg/ezetimibe 10 mg (estos dos últimos reemplazando a 20 mg de atorvastatina exclusiva previa a la consulta con el derivador).

Su historia personal registra un peso neonatal de 4500 g luego de que su gesta coincidiera con diabetes gestacional, sin eventos de salud y con una actividad competitiva intensa en natación iniciada desde la primera infancia y prolongada hasta su segundo parto a los 28 años. Allí, por razones familiares y económicas, debe iniciar un trabajo sedentario que coincide con un aumento de peso llegando al actual a los 45 años, con consultas exclusivamente ginecológicas hasta la menopausia. Nunca fumó.

Como antecedentes familiares relevantes, relata dos embarazos sin complicaciones y dos hijos nacidos por vía vaginal a término con peso adecuado. Padre con muerte súbita a los 48 años, madre y hermano diabéticos y obesos, presentando el último coronariopatía isquémica crónica.

Actualmente continúa sedentaria y solo restringe hidratos de carbono en su alimentación, no realiza automonitoreo capilar de glucemia, asintomática, pero con dolores intensos en los antebrazos y los muslos, y de presentación ulterior a la consulta cardiológica.

Aporta (datos previos a la consulta cardiológica) una glucemia plasmática en ayunas (GPA) de 142 mg/dl, HbA1c 7,6%, CKD-EPI 47,6 ml/min/1,73 m² y una relación albuminuria/creatininuria (RAC) en muestra aislada de 272 y 248 mg/g. Cálculo por FIB-4: 2.14, γ GT 56 UL, plaquetas 130000/ml, ferritina 120 mg/L, colesterol total 140 mg/dl, HDLc 42 mg/dl, no HDLc 98 mg/dl, LDLc 78 mg/dl, triglicéridos 265 mg/dl. CPK 354/422 U/L. Actualmente sin datos de necrosis miocárdica, FEV 64%, buena perfusión coronaria, hipertrofia ventricular concéntrica moderada y disfunción diastólica leve. Examen clínico: IMC 35,8 Kg/m², perímetro cintura 96 cm, PA sentada, tercera toma 128/78 mm/Hg, resto sin particularidades (Figura 1).

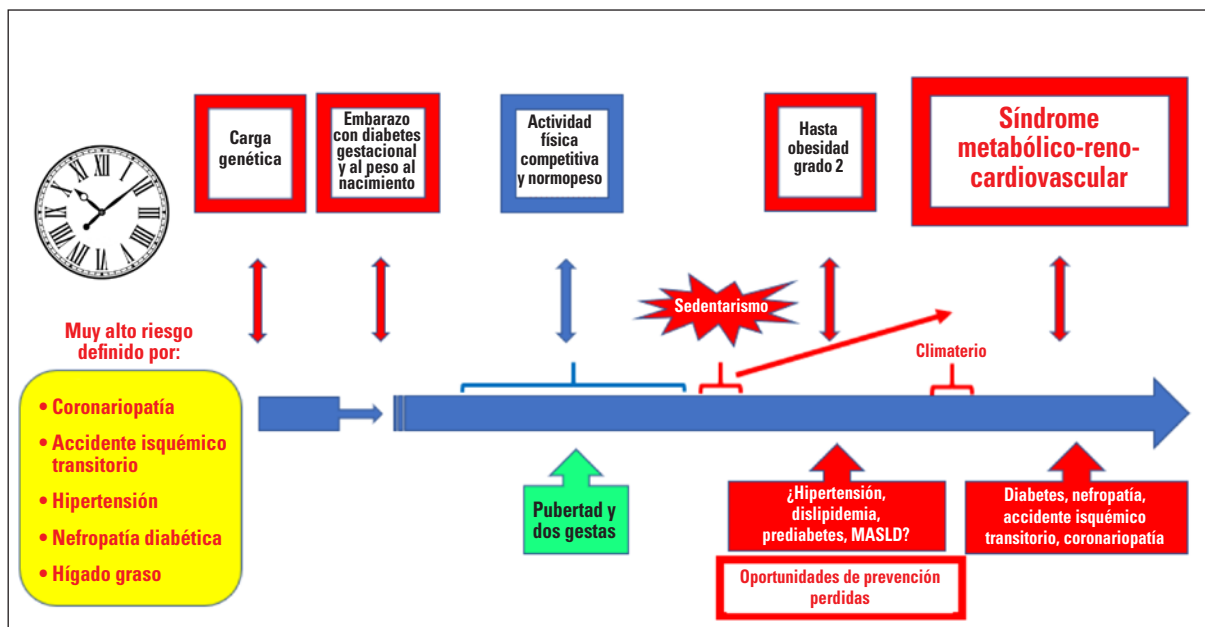


Figura 1: Evolución y epicrisis de la paciente.

Aspectos fisiopatológicos asociados al modelo clínico involucrado

Evidencias

Hay fuertes evidencias⁴ que conectan la obesidad centralizada grado 2 que presenta la paciente con mecanismos inflamatorios asociados a la insulinoresistencia, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial implicados etiológicamente en la génesis de la hipertensión, la dislipidemia y la hiperglucemia. Esto origina, como eventos orgánicos precoces, hiperfiltración glomerular y aumento de la grasa ectópica hepática que a su vez potencian el SM observado. Son también numerosas las investigaciones que destacan que lo descrito conduce tempranamente a la activación neurohormonal, el incremento de la albuminuria, el aumento del volumen plasmático, el comienzo de la esclerosis glomerular y de la fibrotubulopatía renales, a disfunción y remodelado miocárdicos. Y, finalmente, ante el eventual fracaso de medidas terapéuticas, se producen los impactos más estudiados: enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardíaca coronaria (ECC), enfermedad cerebrovascular (ACV/ accidente isquémico transitorio [AIT]), insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad vascular periférica (EVP) que terminan en muerte cardiovascular (MCV) o muerte renal (MR).

Dudas

Si bien por sus datos se puede ubicar a la paciente en estadio 4 del CKMS (Cuadro), cabría un redimen-

sionamiento de la trascendencia que el documento de la AHA atribuye dentro del síndrome a las asociaciones del hígado graso asociado a metabolopatía (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD) con ERC existiendo observaciones de mayor prevalencia (OR 1.50) y de mayor prevalencia ajustada (HR 1.35) de la patología renal cuando hay hígado graso⁵. Además, existen datos que indican que, cuando remite el MASLD, hay menor incidencia de ERC, pero manteniéndose más elevada que cuando nunca hubo patología hepática metabólica⁶.

Sobrepeso u obesidad centralizadas, prediabetes o diabetes
MASLD en etapa de esteatohepatitis o cirrosis
+
TFG <60 ml/min/1,73 m ² ± albuminuria A2/A3
+
Impacto cardíaco: coronariopatía, insuficiencia cardíaca, arritmias
Enfermedad vascular periférica
Stroke o accidente isquémico transitorio

TFG: tasa de filtración glomerular; MASLD: *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*.

Cuadro: Estadio 4 del síndrome cardio-reno-metabólico (American Heart Association).

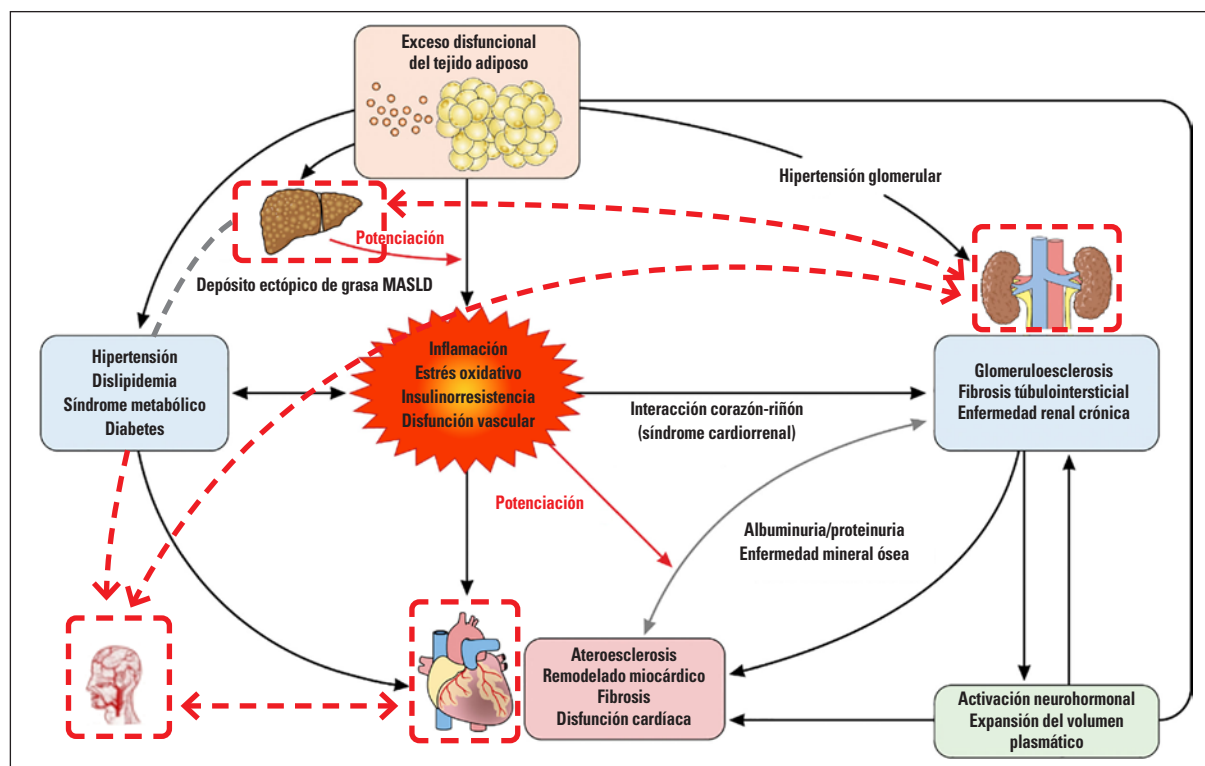
Omisiones

En el documento no se menciona que se ha encontrado una asociación de MASLD cuando coexiste con ERC en presencia de DM (HR 1.36), y tampoco si hay sobrepeso u obesidad (HR1.30)⁷. Se omite también la interacción fisiopatológica del

cuadro sindrómico de EVP y su eventual interacción con eventos cerebrovasculares, ERC y ECC⁸⁻⁹.

Tampoco está incluido explícitamente en el CKMS cerebrovascular que tiene características diferenciales con los impactos circulatorios y metabó-

licos cardíacos que son trascendentes dada sus interacciones¹⁰⁻¹¹, los datos que conectan la ECC con la microvasculopatía cerebral y la leucoarairosis¹². Todo lo previo se destaca en las líneas y recuadros punteados en el esquema de la AHA (Figura 2).



Modificado de referencia 3.

Figura 2: Síndrome cardio-reno-metabólico (*American Heart Association*), evidencias destacando omisiones y dudas.

Aspectos terapéuticos asociados al modelo clínico involucrado

La aparente discrepancia entre la denominación de síndrome metabólico-reno-cardiovascular (SMRCV) y el síndrome cardio-reno-metabólico empleado por la AHA es intencional por dos razones: la primera apunta a respetar la cronología evolutiva del cuadro, que es común en los pacientes que presentan un cuadro como el de la persona ejemplificada en el caso clínico, y la segunda permite incluir áreas fisiopatológicamente excluidas o no jerarquizadas como se menciona anteriormente. Esto tiene claras implicancias para las intervenciones que se pasan a proponer. Las mismas implican la posibilidad de prevención terciaria para limitar el eventual impacto del alto riesgo, siendo obvio que el ámbito institucional puede facilitar un intento transdisciplinario en la medida en que se acompañe de accesibilidad terapéutica.

Aspectos terapéuticos en el área diabetológica

La propuesta, como siempre opinable, tiene como objetivo mejorar el control metabólico paralelizándolo con mejorar el pronóstico de los impactos hepato-reno-cardiovasculares de la persona tomada como modelo. Se basa en incorporar un plan de alimentación adecuado, actividad programada aeróbica y de resistencia (CEV), manteniendo la metformina (MET) y la semaglutida (AR-GLP1), sumando a las mismas un inhibidor del cotransporte sodio-glucosa2 (iSGLT2).

Plan de alimentación y de actividad programada

Es altamente probable que en lo metabólico en pacientes con control regular (HbA1c 7%-8%) alcance para llegar a un objetivo 6,5-6,9%. Pero sería de interés intentar un descenso de peso en el primer año >10%, pues si bien en el Look AHEAD (el estudio más importante con CEV y objetivos CV) no se obtuvo reducción signifi-

va de los mismos versus la rama control¹³, en un subestudio del 53% de participantes que disminuyó el 10% o más el peso corporal en el primer año, estos sí redujeron significativamente el objetivo CV compuesto (MACE) en 21% y el MACE ampliado que sumaba a infarto de miocardio (IM) y ACV no fatales y muerte CV expresiones varias de EVP, hospitalización por IC y muerte por cualquier causa en 24%¹⁴ cuando el mismo finalizó. Estaríamos entonces colaborando con la eventual protección para eventos que puedan tener ciertas clases farmacológicas.

Mantenimiento de la metformina y AR-GLP1, y agregado de iSGLT-2

Ya pensando en un paciente con los eventos previos descriptos, datos clínicos, estudios y los riesgos a futuro asociados con los mismos, el mantenimiento de la metformina es el primero de los puntos con ciertos niveles de discusión como se desprende de posiciones internacionales, como la de la *American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes* (ADA/EASD)¹⁵ no absolutamente concordante con la de la *European Society of Cardiology* (ESC)¹⁶.

Sin embargo, debemos recordar que en los estudios pivotaes con objetivos cardiovasculares, tanto con AR-GLP1 como con iSGLT-2, un 75% de los pacientes incluidos sumó los medicamentos en estudio a metformina. Y, si bien los análisis *post hoc* parecen mostrar que las reducciones de riesgo se mantienen en los subgrupos que no recibían metformina, siempre existe el riesgo de no haber controlado en los mismos todos los posibles confundidores como lo destacan los autores de dicha revisión¹⁷. Si a esto agregamos un interesante estudio de la vida real como el de cohorte de todos los usuarios del Registro Nacional Danés de Diabetes¹⁸, en el que se analizó el riesgo de MACE y muerte por cualquier causa en pacientes con terapéuticas duales y triples que incluyen MET con resultados ajustados a un amplio número de confundidores y que abarcaron a más de 66000 personas con seguimiento de 5 años luego de iniciada la combinación farmacológica; cuando se analiza exclusivamente en el mismo las asociaciones de MET con iSGLT-2, con AR-GLP1 o con ambos, siempre mostraron superioridad versus otras asociaciones duales. Debemos destacar que la asociación triple mostró para MACE superioridad versus MET+iSGLT-2 y similar protección que MET+AR-GLP1, pero para muerte por cual-

quier causa la asociación triple mostró superioridad versus cualquiera de ambas duales. Además, debemos recordar que el mantenimiento de MET, agregando insulinosensibilización a la promoción de secreción de insulina por incretinas y a la pérdida urinaria de glucosa por iSGLT-2, no incrementa el riesgo hipoglucémico.

Particularizando ahora en la ERC que presenta la paciente podría limitarse su progresión por la semaglutida en base a la evidencia del estudio FLOW¹⁹; debemos recordar que en el mismo la dosis empleada fue de 1 mg mayor que la que recibe la paciente. Esto justifica también el empleo de un iSGLT2 basado en los estudios EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD²⁰⁻²¹. Además, el estudio colaborativo SMART-C²² muestra en 11 estudios con más de 78000 pacientes que el impacto de los iSGLT-2 sobre el MACE es neutro para muerte por *stroke* o IM, y el beneficio está fundamentalmente traccionado por la reducción que estos tienen sobre muerte súbita y por IC (y nuestro modelo clínico tiene alto riesgo para IC) estudio que además plantea la complementariedad de este grupo con los AR-GLP1 al que nos referiremos más adelante.

Teniendo en cuenta esto último, si bien hay datos del AIT como predictor de *stroke* a corto plazo²³ y que se discute si ese riesgo se mantiene más tardíamente, además de una eventual consulta neurológica, es recomendable mantener la semaglutida teniendo en cuenta la reducción del 39% de *stroke* no fatal en SUSTAIN-6²⁴.

Beneficios eventuales sobre eventos por empleo combinado de AR-GLP1 e iSGLT-2

Además de recordar las evidencias de beneficios para la combinación del estudio SMART²² antes mencionado, es muy interesante la observación de Ahmad et al.²⁵, quienes en un metaanálisis y revisión observacional de esta combinación versus el empleo individual de cualquiera de ambos medicamentos, muestran cómo el objetivo primario (muerte por cualquier causa) se reduce significativamente un 51% con la combinación. Deben, sin embargo, destacarse como limitaciones a este estudio que la certeza de la observación analizada por GRADE es baja y que la ausencia de datos suficientes impidió analizar la MCV.

Aspectos terapéuticos en otras áreas del SMRCV

Intolerancia a estatinas en pacientes de alto riesgo

La persona con intolerancia al aumento de dosis de estatinas (y tolerancia a una dosis previa,

pero inadecuada al nivel de riesgo que presenta) y el empleo de inhibidores de PCSK9 (iPCSK9) y ácido bempedoico (BEM) es una disyuntiva a discutir con la interacción del equipo transdisciplinario que en esta área tiene como actores fundamentales al cardiólogo y al lipidólogo, quienes deberán decidir cuál emplear y si hacerlo en forma exclusiva o como agregado a la dosis de estatinas tolerada. Debemos tener en cuenta que los iPCSK9 tienen gran impacto sobre los niveles de colesterol, pero con difícil accesibilidad por costos y recordando algunas discusiones sobre diferencias en los beneficios sobre eventos entre los distintos fármacos de este grupo disponibles en nuestro país²⁶. En relación al BEM, el estudio CLEAR²⁷ muestra una reducción de los niveles de colesterol menor que las estatinas y un claro beneficio CV, pero con reducciones no significativas en la MCV, *stroke* o muerte por cualquier causa.

Antiagregantes adecuados y cuánto tiempo en pacientes diabéticos de alto riesgo

La paciente está recibiendo aspirina como antiagregante dado que en esta etapa, en relación a los eventos, no se justifica la antiagregación dual²⁸, reservada para un período que va de los 6 a los 18 meses posevento. Sin embargo, algunos datos recientes²⁹ podrían hacer relevante nuestra interacción y la del cardiólogo con un hematólogo, pues en el estudio HOST-EXAM en estos momentos de monoagregación se concluyó que en los pacientes diabéticos con clopidogrel versus aspirina había una reducción del 31% del MACE clásico ampliado con hospitalización por síndrome coronario agudo y hemorragia mayor.

Antagonismo del receptor mineralocorticoide (aRMC) en pacientes diabéticos de alto riesgo

Los aRMC no esteroideos y altamente selectivos para los receptores de este tipo con ubicación en el riñón y el sistema CV son de gran interés, dado que la aldosterona, cuando es excesivamente estimulada, tiene impacto profibrótico y proinflamatorio³⁰⁻³¹. La finerenona (FIN) es un representante de estos aRMC de tercera generación que en pacientes diabéticos con enfermedad renal tuvieron dos estudios (FIGARO-DKD con objetivo primario sobre beneficios renales y FIDELIO-DKD con objetivo primario sobre impactos CV) que llevaron a la publicación de FIDELITY³², donde se analizan en conjunto los datos de ambos con objetivo primario doble: CV que mostró un RR del

14% y renal con reducción del 23% del mismo versus placebo en pacientes con criterios de inclusión similares al que mencionamos como ejemplo y que estaban con óptima medicación desde el comienzo de los estudios. Todo esto con un riesgo de hipercalcemia mucho menor que el que se produce cuando se emplean otros aRMC, como la espironolactona o la esplerenona. Es obvio, entonces, que los nefrólogos deben integrarse a la decisión del empleo de este fármaco en personas con estas patologías, sobre todo por evidencias muy recientes y posteriores a la conferencia que mostraron en el estudio CONFIDENCE³³ en pacientes con características de inclusión idénticas a la ejemplificada que la asociación de FIN con iSGLT-2 aumentaba significativamente la reducción de RAC en un 29% versus FIN sola y en 32% versus el iSGLT2.

Posibilidades de empleo de la pioglitazona en el SMRCV

Dos son las áreas en las que se podría emplear la pioglitazona en interacción con las opiniones de neurólogos y hepatólogos (recordando siempre las contraindicaciones y los efectos adversos de la misma, que pueden limitar su administración pese a los múltiples beneficios que tiene esta molécula)³⁴.

En lo neurovascular, en un análisis *post hoc* del estudio IRIS³⁵, se observa que el subgrupo de prediabéticos (75% del total de pacientes randomizados) que había presentado *stroke*/AIT previo, reducía con pioglitazona versus placebo en un 43% el objetivo primario, que era un combinado de *stroke* recurrente o IM. Esta y otras evidencias hacen que la Sociedad Española de Neurología plantee que “en prevención de ictus recurrente o de otras complicaciones vasculares en pacientes diabéticos con ictus previo, las evidencias actuales apoyan el uso de la pioglitazona”³⁶. En el tema de MASLD, que posee como antes se menciona, por prevalencia e interacciones un papel probablemente central junto con la obesidad para el SMRCV, tiene pocos agentes farmacológicos no discutidos en las distintas etapas desde la infiltración grasa, pasando por inflamación para llegar a fibrosis. Sin embargo, la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) ubica a la pioglitazona como medicamento preferencial para el tratamiento de la DM2 coexistiendo con MASLD³⁷ debido a evidencias de mejoría en las tres etapas evolutivas del MASLD excepto en cirrosis, ubicando luego a los AR-GLP1 debido a datos³⁸ que destacan que este grupo reduce la progresión a cirrosis en pacientes medicados en

etapas prefibróticas. Debemos mencionar que en un documento conjunto reciente de las asociaciones europeas para el estudio del hígado, de la diabetes y de la obesidad³⁹ se destaca que el resmetirom (agonista β del receptor la hormona tiroidea), aún no disponible en nuestro país, puede emplearse con beneficios en etapas fibróticas precirróticas ubicando en cambio como medicamento preferido, en caso de coexistir DM2, al AR-GLP1 no mencionando, en cambio, a la pioglitazona y marcando así diferencias con los endocrinólogos de Estados Unidos.

Lo previo implica que las acciones terapéuticas diabetológicas que hemos analizado determinan la oportunidad de conformar un equipo transdisciplinario que incorpore al paciente, a las áreas de acción en actividad física y nutrición, y a los médicos clínico, diabetólogo, cardiólogo, nefrólogo, neurólogo y hepatólogo.

Teniendo en cuenta que la resolución propuesta ante la derivación de la paciente presenta evidencias fuertes y algunas áreas opinables, nos parece oportuno resumir esquemáticamente lo expuesto hasta acá (Figura 3).

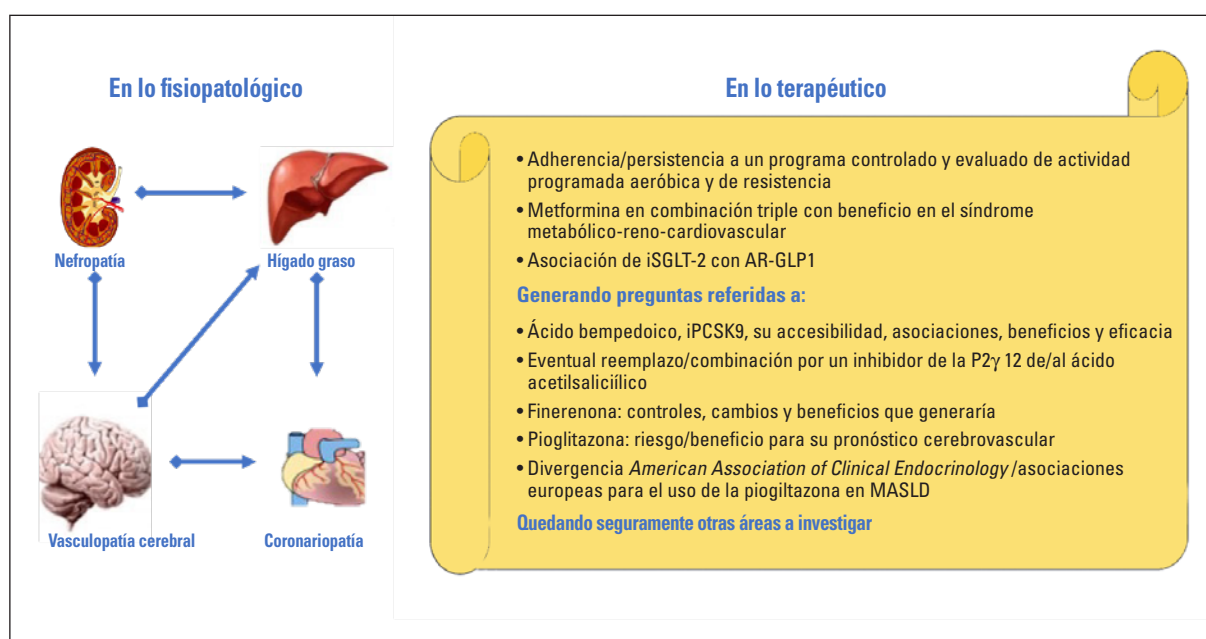


Figura 3: Áreas fisiopatológicas no suficientemente exploradas en el síndrome cardiorrenal-metabólico (*American Heart Association*). Propuesta terapéutica metabólica e interrogantes en otras áreas para el modelo elegido.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión, podemos recordar lo que mencionaba el filósofo estructuralista Roland Barthes: "Hay una edad en que se enseña lo que se sabe, pero inmediatamente viene otra en la que se enseña lo que no se sabe: eso se llama investigar"⁴⁰. Por ello, la Conferencia Escudero y esta versión impresa han transcurrido entre lo que sabemos y lo incierto, sin clausurar opciones, inten-

tando mejorar la vida de quien nos consulta, priorizando sus opiniones y su seguridad. El ser médico obliga a respetar las evidencias, y también a ejercitar constantemente el pensamiento creativo.

Agradecimientos

A mi país, a mi familia, a todos los colegas con quienes trabajé, y a la Sociedad Argentina de Diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willet D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criterion of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European Populations. *Am J Cardiol* 2007;99:541-548.
- Ndumele CH, Neeland I, Tuttle K, Chow S, Mathew R, Khan S, et al. A synopsis of the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:1636-1664.
- Sebastian SA, Padda I, Jahal MA. Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome. A state of the art review. *Curr Probl Cardiol* 2024;49:10234.
- Agustanti N, Soetedjo N, Damara FA, et al. The association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2023;17(5):102780.
- Gao J, Li Y, Zhang Y, et al. Severity and remission of metabolic dysfunction-associated fatty/steatotic liver disease with chronic kidney disease occurrence. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e032604.
- Li Y, Wu S, Gao J, et al. Association of stroke with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with and without CKD. *Am J Kidney Dis* 2024;83(4):477-488.
- Allison M, Hiatt W, Hirsch A, et al. A high ankle-brachial index associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 2008;13:1292-1298.
- Gornik HL, Aronow HD, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the management of lower extremity peripheral disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149(24):e1313-e1410.
- Hu J-R, Abdullah A, Nanna M, et al. The brain-heart axis. Neuroinflammatory interactions in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2023;25:1745-1758.
- Fan X, Cao J, Li M, et al. Stroke related brain-heart crosstalk: pathophysiology, clinical implications, and underlying mechanisms. *Adv. Sci* 2024;11:2307698.
- Greenland M, Blaha M, Budoff M, et al. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:434-447.
- The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(2):145-154.
- The Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:913-921.
- Davies M, Aroda V, Collins B, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;65:1925-1966.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for 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 J* 2023;44:4043-4140.
- Baker Ch, Retzik-Stahr C, Singh V, et al. Should metformin remain the first-line for treatment of type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021;12:1-13.
- Jensen M, Kjolby M, Hejlesen O, et al. Risk of major adverse cardiovascular events, severe hypoglycemia, and all-cause mortality for widely used antihyperglycemic dual and triple therapies for type 2 diabetes management. A cohort study of all danish esers. *Diabetes Care* 2020;43:1209-1218.
- Perkovic V, Tuttle K, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024;391:109-121.
- The EMPA-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127.
- Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446.
- Appeloo E, Neuen B, Rletcher R, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptors agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:545-557.
- Wu C, McLaughlin K, Lorenzetti D, et al. Early risk of stroke after transient ischemic attack. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:2417-2422.
- Marso SP, Bain SC, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
- Ahmad A, Sabbour H. Effectiveness and safety of the combination of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cardiovascular Diabetology* 2024;23:99-121.
- Wang X, Wen D, Chen Y, et al. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis. *Cardiovasc Diab* 2022;21:107-121.
- Nissen S, Lincoff M, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364.
- Bhatt D, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1720.
- Rhee T-M, Bae J-W, Park K, et al. Aspirin vs clopidogrel for long-term maintenance after coronary stenting in patients with diabetes: a post hoc analysis of the HOST-EXAM Trial. *JAMA Cardiol*;2023: 535-544.
- LvR, Xu L, Liu S, et al. Cardiovascular-renal protective effect and molecular mechanisms of finerenone in type 2 diabetic mellitus. *Front Endocrinol* 2023;14:115693. doi: 10.3389/fendo.2023.1125693.
- Georgianos P, Agarwal R. The nonsteroidal mineralocorticoid-receptor-antagonist finerenone in cardiorenal medicine: a state-of-the art review of the literature. *Am J Hypert* 2023;36:135-143.
- Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Europ Heart J* 2022;43:135-143.
- Agarwal R, Green J, Heerspink H, et al. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025. doi:10.1056/NEJMoa2410659.
- De Fronzo R, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, et al. The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2019;16:133-143.
- Spence JD, Viscoli C, Inzucchi S, et al. Pioglitazone therapy in patients with stroke and prediabetes: a post hoc analysis of the IRIS randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2019;76:526-535.

36. Fuentes B, Viscoli C, Alonso de Lencina M, et al. Stroke prevention in patients with type 2 diabetes or prediabetes. Recommendations from the Cerebrovascular Study Group, Spanish Society of Neurology. *Neurol* 2021;36:305-323.
37. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings. Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28: 528-562.
38. Kanwal F, Kramer J, Li L, et al. GLP-1 receptor agonists and risk for cirrhosis and related complications in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *JAMA Int Med* 2024;184:1314-1323.
39. Tacke F, Horn P, Wai-Sun V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepat* 2024;81:492-542.
40. Barthes R. Fragmentos de un discurso amoroso. Siglo Veintiuno Editores, 1977.