

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 59 • Volumen 59 • N° 1 • Enero-abril de 2025 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



- **EDITORIAL**

Otoño gris. Depresión y San Elian: las heridas invisibles del pie diabético

- **IN MEMORIAM**

Raúl Patricio Mendes

- **TRABAJOS ORIGINALES**

Asociación según la clasificación de San Elian en pie diabético en adultos con diabetes mellitus tipo 2: calidad de vida y depresión

Evaluación preliminar de la fructosamina en mujeres gestantes no diabéticas de Córdoba.
Necesidad de definir intervalos de referencia propios

Estudio comparativo en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 entre la pandemia de COVID-19 y un período previo: clínica al debut y motivos de internación en diabetes establecida

- **RECOMENDACIONES**

Guía para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el adulto



unidos por la diabetes



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

Año 59 • Volumen 59 • N° 1 • Enero-abril 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° 1 • Enero-abril 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. Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), IDEHU, CONICET-UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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



SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE DIABETES

Presidente:

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° 1 • Enero-abril 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° ofic. 74 (C1057AAU), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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



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

La Revista de la SAD esta indizada en Scielo Argentina; en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas (NB); en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en PERIÓDICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias); en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo Latindex, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico); en AmeliCA; en Malena; en Google Académico; en Core Journals de la Red Informática de Medicina Avanzada (RIMA); en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona; en la base de datos Scopus (Elsevier), 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, ofic. B (1406),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

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

E-mail: comercial@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar



Año 59 • Volumen 59 • N° 1 • Enero-abril 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° 1 • Enero-abril de 2025 • ISSN 0325-5247 (impresa) ISSN 2346-9420 (en línea)

TABLA DE CONTENIDOS

EDITORIAL

- **Otoño gris. Depresión y San Elían: las heridas invisibles del pie diabético**
Rubén Saurral 1

IN MEMORIAM

- **Raúl Patricio Mendes**
Guillermo Alzueta 3

TRABAJOS ORIGINALES

- **Asociación según la clasificación de San Elían en pie diabético en adultos con diabetes mellitus tipo 2: calidad de vida y depresión**
Ailén Vaisman, Liana Garibay Vilchez, Analía Ianigro, Cristina Maciel, Vania Serrudo, Luisa Mabel Carrió, Pablo Salgado, María Amelia Linari 4
- **Evaluación preliminar de la fructosamina en mujeres gestantes no diabéticas de Córdoba. Necesidad de definir intervalos de referencia propios**
Julián Barsesa, Juan Mladin, Ana Carolina Percello 15
- **Estudio comparativo en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 entre la pandemia de COVID-19 y un período previo: clínica al debut y motivos de internación en diabetes establecida**
María Eugenia Andrés, Mabel Ferraro, Nuria Grimberg, Carla Mannucci, Fernando Torres, María Amelia Linari 21

RECOMENDACIONES

- **Guía para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el adulto. Sociedad Argentina de Diabetes**
Coordinadora: Carla Musso
Autores: Víctor Commendatore, Alejandro de Dios, Alicia Elbert, María Cristina Faingold, Gustavo Frechtel, Graciela Fuente, Silvia Gorban de Lapertosa, León Litwak, Carla Musso, Martín Rodríguez, Gabriela Rovira, Susana Salzberg, Hugo Sanabria, Isaac Sinay, María Yuma
Compiladora: Andrea Morejón 29

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- **Gray autumn. Depression and Saint Elían: the invisible wounds of diabetic foot**
Rubén Saurral 1

IN MEMORIAM

- **Raúl Patricio Mendes**
Guillermo Alzueta 3

ORIGINAL ARTICLES

- **Association according to the San Elían classification in diabetic foot in adults with type 2 diabetes mellitus quality of life and depression**
Ailén Vaisman, Liana Garibay Vilchez, Analía Ianigro, Cristina Maciel, Vania Serrudo, Luisa Mabel Carrió, Pablo Salgado, María Amelia Linari 4
- **Preliminary evaluation of fructosamine in non-diabetic pregnant women in Córdoba. Need to define specific reference intervals**
Julián Barsesa, Juan Mladin, Ana Carolina Percello 15
- **Comparative study in type 1 diabetes child and adolescents between COVID-19 pandemic and previous period: clinical presentation and reasons for hospitalization in known diabetes in children and adolescents**
María Eugenia Andrés, Mabel Ferraro, Nuria Grimberg, Carla Mannucci, Fernando Torres, María Amelia Linari 21

RECOMMENDATIONS

- **Guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. Argentine Diabetes Society**
Coordinator: Carla Musso
Authors: Víctor Commendatore, Alejandro de Dios, Alicia Elbert, María Cristina Faingold, Gustavo Frechtel, Graciela Fuente, Silvia Gorban de Lapertosa, León Litwak, Carla Musso, Martín Rodríguez, Gabriela Rovira, Susana Salzberg, Hugo Sanabria, Isaac Sinay, María Yuma
Compiler: Andrea Morejón 29

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 utilizarán 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>.

Otoño gris. Depresión y San Elían: las heridas invisibles del pie diabético

Gray autumn. Depression and Saint Elían: the invisible wounds of diabetic foot

El otoño puede ser una estación gris, pero también ha traído un valioso aporte científico a una de las complicaciones más graves y costosas de la diabetes mellitus (DM): el pie diabético (PD). Esta condición no solo amenaza el bienestar de los pacientes, sino que también conlleva una elevada morbilidad y mortalidad. La tasa de mortalidad a 5 años para personas con una úlcera del PD es de aproximadamente el 30%, superando el 70% para aquellos con una amputación mayor¹, siendo la depresión un factor clave en el pronóstico². De hecho, un metaanálisis reporta una incidencia de depresión del 47% en pacientes con PD, con variaciones según la región³.

El estudio *"Asociación según la clasificación de San Elían en pie diabético en adultos con diabetes mellitus tipo 2: calidad de vida y depresión"* analiza de manera prospectiva la relación entre la gravedad del PD (clasificada mediante el sistema de puntuación de heridas de San Elían), la depresión y la calidad de vida en pacientes con DM2.

La clasificación de San Elían (CSE), conocida a nivel global como *Saint Elían Wound Score System* (SEWSS)⁴, se destaca como una herramienta estandarizada que evalúa integralmente el PD y permite:

- Identificar los factores de gravedad y el pronóstico.
- Monitorear dinámicamente la evolución de las heridas.
- Establecer un modelo de referencia/contrareferencia entre los niveles de atención.
- Optimizar el abordaje terapéutico desde una perspectiva multidisciplinaria.

Estudios previos en la Argentina ya vinculan la CSE con amputación mayor, cicatrización y mortalidad a 6 meses (punto de corte ≥ 20 para amputación)^{5,6}, pero este estudio va más allá: nos recuerda que, detrás cada úlcera, hay una persona que necesita atención, escucha y acompañamiento.

En este otoño gris celebramos un aporte más a la investigación latinoamericana sobre el PD, que nos evoca la urgencia de enfoques integrales, no solo centrados en la cicatrización de las úlceras, sino también en el bienestar emocional y social de las personas.

Rubén Saurral

Médico especialista en Nutrición

*Hospital Municipal de Trauma y Emergencias Dr. Federico Abete
Centro de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Dr. A. Maggio*

BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers. A review. JAMA. 2023 Jul 3;330(1):62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578.
2. Winkley K, Sallis H, Kariyawasam D, et al. Five-year follow-up of a cohort of people with their first diabetic foot ulcer: the persistent effect of depression on mortality. Diabetologia 2012, 55(2): 303–310. 10.1007/s00125-011-2359-2.
3. Jiang F-H, Liu X-M, Yu H-R, Qian Y, Chen H-L. The incidence of depression in patients with diabetic foot ulcers. A systematic review and meta-analysis. Int J Low Extrem Wounds 2020;21(2):161-173. doi:10.1177/1534734620929892
4. Martínez-De Jesús FR, Ibrahim A, Rodríguez-Ramírez N, Zambrano-Loaiza E. The latin american Saint Elian Wound Score System (sewss) for the triage of the diabetic foot attack. Cirugía y Cirujanos 2021; 89(5), 679-685. doi: 10.24875/ciru.20000283.
5. Carro GV, Carrió M, Saurral R, Torres J, Issa C, et al. Estudio de pie diabético en instituciones de Argentina. Rev Soc Arg Diab 2023;57(sup 3):42-42. doi: 10.47196/diab.v57i3Sup.700.
6. Carro GV, Saurral R, Carlucci E, Gette F, Llanos M de los Á, Amato PS. A comparison between diabetic foot classifications Wifl, Saint Elian, and Texas. Description of wounds and clinical outcomes. Int J Low Extrem Wounds 2020;21(2):120-130. doi:10.1177/1534734620930171.

IN MEMORIAM

Raúl Patricio Mendes (26/11/1945-14/3/2025)



Falleció Raúl Patricio “Chango” Mendes, un gran amigo, de esos con los que uno pocas veces se tropieza en la vida. Nos conocimos en la Guardia de los jueves del Hospital Gutiérrez de la Ciudad de La Plata. Él era médico becario de la Guardia y yo un novel practicante de 4° año de Medicina. Luego coincidimos en la Sala 17 del viejo Pabellón D’Amelio en el Policlínico San Martín, también de Ciudad de La Plata, donde funcionaba el Servicio de Diabetes y Endocrinología al que pertenecía, junto con otros colegas con quienes también trabé amistad, como Pepe Costa Gil y Néstor Auciello.

De Raúl aprendí a querer la Clínica Médica, y la Diabetología y la Endocrinología. Nos hicimos grandes amigos fuera de la Guardia y hasta asistí a su casamiento con su esposa Ana María, en Choele Choel.

Fue un médico obsesivo de la pulcritud del ejercicio de la profesión y como diabetólogo marcó un camino en el lugar que eligió para vivir: Neuquén. Fue miembro activo de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) y estuvo entre los fundadores de

Federación Argentina de Diabetes (FAD). También fue el primer Presidente del Capítulo Comahue, por el que tanto luchó para que se creara.

En los últimos años su pasión fue la diabetes y el embarazo, y fue miembro del Comité de Diabetes y Embarazo de la SAD, y en su centro asistencial durante varios años dictó un curso sobre esa materia que formó a muchos profesionales.

Sus atributos más notables fueron ser profundamente estudioso, pulcro en su accionar y un trabajador incansable. En mi caso personal, un amigo entrañable, con quien mantuve largas charlas cada vez que un Congreso o Jornada nos reunía. Lo extrañaré mucho. Fue la persona que en la profesión más influyó en mí y quien me marcó el rumbo a seguir, y ese será mi agradecimiento eterno.

Dr. Guillermo Alzueta
Médico especialista en Endocrinología
Sociedad Argentina de Diabetes

TRABAJO ORIGINAL

Asociación según la clasificación de San Elian en pie diabético en adultos con diabetes mellitus tipo 2: calidad de vida y depresión

Association according to the San Elian classification in diabetic foot in adults with type 2 diabetes mellitus: quality of life and depression

Ailén Vaisman¹, Liana Garibay Vilchez¹, Analía Ianigro¹, Cristina Maciel¹, Vania Serrudo¹, Luisa Mabel Carrió², Pablo Salgado¹, María Amelia Linari¹

RESUMEN

Introducción: el pie diabético (PD) corresponde a una de las principales causas de amputación no traumática de miembros inferiores; sus lesiones impactan directamente en la calidad de vida y el estado anímico del paciente lo que conlleva un seguimiento prolongado en el tiempo para alcanzar la cicatrización de las úlceras, un extenso período de reposo por parte del paciente, y la asistencia de familiares y/o terceros para llevar a cabo las indicaciones correspondientes a la curación y colaborar con las tareas de la vida cotidiana de quien lo padece.

Objetivos: analizar en pacientes adultos con PD según la clasificación de San Elian (CSE) la presencia de depresión y las características de la calidad de vida; estudiar la extensión y la gravedad del PD según los antecedentes personales, las características clínicas y los marcadores de laboratorio; evaluar la incidencia de las complicaciones por cada grupo de PD según el grado de severidad utilizando la escala de San Elian y casos de reincidencia.

Materiales y métodos: estudio de cohorte que incluyó 106 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y PD de un hospital público de la Provincia de Buenos Aires. Se los categorizó según la severidad por la CSE en tres grupos acorde a la escala de San Elian (características topográficas, anatómicas, presencia de isquemia y componentes vasculares) y se los siguió por un período de hasta 9 meses de tratamiento (de septiembre de 2022 a mayo de 2023). Al inicio y al final del período de seguimiento o en caso de alta, se aplicó la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) y el *Diabetes Quality of Life Questionnaire* (EsDQoL) modificado. Se analizaron marcadores de laboratorio, clínicos y antecedentes personales.

Resultados: se agrupó el total de individuos (78 hombres y 28 mujeres) según la CSE, correspondiendo el 7,5% a grado I, el 84,9% a grado II y el 7,5% a grado III. La edad media en hombres fue de 64 y en mujeres de 70 años ($p=0,007$ Chi²); la media de antigüedad de la DM2 fue de 16 años. Del total de la población en estudio se registró la diferencia con respecto al sexo en relación a los factores de riesgo para el desarrollo de PD para sexo masculino: un mayor número de amputaciones menores del 42,3% ($p=0,008$), antecedentes de osteomielitis del 60,3% ($p=0,004$), arteriopatía periférica del 65,4% e internación de un 33,3%. El sexo femenino registró más amputaciones mayores con 17,9% y 25% para revascularización ($p=0,032$). No se registraron diferencias significativas entre el nivel de depresión y el grado de PD, pero al comparar cada grupo según la severidad al inicio y al final en depresión, la tendencia disminuyó.

ABSTRACT

Introduction: diabetic foot (DF) is one of the main causes of non-traumatic amputation of lower limbs; its lesions directly impact the quality of life and the emotional state of the patient, which requires a long follow-up period to achieve healing of ulcers, an extensive period of rest by the patient, and the assistance of family members and/or third parties to carry out the instructions corresponding to healing and collaborate with the tasks of daily life of the person suffering from it.

Objectives: to analyze in adult patients with DF according to the San Elian classification the presence of depression and the characteristics of the quality of life; to study the extension and severity of DF according to personal history, clinical characteristics and laboratory markers; to evaluate the incidence of complications for each DF group according to the degree of severity using the San Elian scale and cases of recurrence.

Materials and methods: cohort study that included 106 adult patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and PD from a public hospital in the Province of Buenos Aires. They were categorized according to severity by San Elian classification (CSE) into three groups according to the San Elian scale (topographic and anatomical characteristics, presence of ischemia and vascular components) and were followed for a period of up to 9 months of treatment (from September 2022 to May 2023). At the beginning and at the end of the follow-up period or in case of discharge, the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the modified Diabetes Quality of Life Questionnaire (EsDQoL) were applied. Laboratory and clinical markers and personal history were analyzed.

Results: the total number of individuals (78 men and 28 women) was grouped according to the CSE, with 7.5% having grade I, 84.9% grade II and 7.5% grade III. The mean age in men was 64 and in women 70 years ($p=0.007$ Chi²); the mean duration of DM2 was 16 years. Of the total population studied, the difference was recorded with respect to sex in relation to the risk factors for the development of PD for the male sex: a greater number of minor amputations of 42.3% ($p=0.008$), history of osteomyelitis of 60.3% ($p=0.004$), peripheral artery disease of 65.4% and hospitalization of 33.3%. The female sex registered more major amputations with 17.9% and 25% for revascularization ($p=0.032$). No significant differences were recorded between the level of depression and the degree of PD, but when comparing each group according to the severity at the beginning and at the end of depression, the tendency decreased.

Conclusiones: durante el seguimiento no se confirmó la asociación entre el grado de severidad del PD, la depresión y la calidad de vida, pero no se puede subestimar que se lograron mejorar los aspectos mencionados al obtener una favorable evolución y cicatrización de las lesiones. Se registró un elevado porcentaje de reincidencias y complicaciones donde los factores anímico y social tuvieron implicancia. La aplicación de la escala de San Elian demostró ser pertinente.

Palabras clave: pie diabético; clasificación de San Elian; depresión; calidad de vida; diabetes mellitus.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (4-14)

Conclusions: during the follow-up, the association between the degree of severity of PD, depression and quality of life was not confirmed, but it cannot be underestimated that the mentioned aspects were improved by obtaining a favorable evolution and healing of the lesions. A high percentage of relapses and complications were recorded, where the emotional and social factors were involved. The application of the San Elian scale proved to be pertinent.

Key words: diabetic foot; San Elian classification; depression; quality of life; diabetes mellitus.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (4-14)

¹ Carrera de especialista en Nutrición, Facultad de Medicina, Instituto Universitario, Fundación Barceló, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica Diabetóloga, Directora del Centro Municipal de Diabetes Dr. Alberto Maggio, Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Amelia Linari

E-mail: marimelina@yahoo.com

Fecha de trabajo recibido: 18/11/2024

Fecha de trabajo aceptado: 9/2/2025

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

INTRODUCCIÓN

El pie diabético (PD) se define como una infección, úlcera o destrucción de los tejidos del pie asociado a neuropatía y/o enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores en una persona con diabetes mellitus (DM)¹. Corresponde a una de las principales causas de amputación no traumática de miembros inferiores. El 90% de las amputaciones en su mayoría se debe a arteriopatías periféricas y a complicaciones de la DM².

Los factores que predisponen al PD son el mal control metabólico, la DM de más de 10 años de evolución, y la macro y microangiopatía diabética³.

La evolución de la afección no solo responde a las características de la patogenia de la DM, sino también a factores socioeconómicos, a la calidad de vida y al estado anímico del paciente.

Según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DMS-5), la depresión es un sentimiento de tristeza y/o una disminución del interés o del placer en las actividades que se convierte en trastorno cuando es lo suficientemente intensa como para interferir en el funcionamiento normal de la persona⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define calidad de vida a la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive respecto de sus metas, expectativas, normas y preocupaciones, incluyendo aspectos personales (como salud, satisfacción con la vida) y aspectos ambientales (como redes de apoyo), entre otros⁵.

Investigaciones en pacientes con DM2, según

la región geográfica en Argentina, reflejan cómo el nivel económico y la calidad de vida influyen significativamente en las conductas de adherencia al tratamiento⁶. Otro estudio de relevancia menciona la frecuencia de depresión en pacientes con y sin PD, y destaca la fuerte asociación que existe entre la depresión y la DM³.

La escala de San Elian se creó en México a partir de un estudio con 235 personas con DM; incluyó 10 parámetros englobados en tres dominios (la anatomía, los factores agravantes y la afección tisular) y las siguientes variables: la isquemia, la infección, la neuropatía, el área, la profundidad y la localización de la úlcera, el aspecto topográfico de la lesión, el número de zonas afectadas, las fases de cicatrización y la existencia de edema del pie. Cada variable se cuantifica con una puntuación que oscila del 1 al 3, estableciendo grados de severidad: I leve (menos de 10 puntos), II moderado (de 11 a 20 puntos) y III severo (de 21 a 30 puntos). Luego se determina un pronóstico acorde al nivel de gravedad: a) pacientes grado I: poseen un pronóstico de cicatrización exitoso sin riesgo de amputación mayor; b) pacientes grado II: tienen amenaza por riesgo de pérdida parcial del pie relacionado a una terapéutica correcta y a una buena respuesta biológica del paciente; c) pacientes grado III: presentan amenaza o riesgo de pérdida de la extremidad y/o la vida, independientemente de una terapéutica correcta por una respuesta biológica. La aplicación y uso en forma regular de la escala de San Elian permitiría un modelo con un enfoque de atención integral⁷.

La *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) se diseñó para usar en pacientes diagnosticados previamente de depresión, con el objeto de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del individuo deprimido de acuerdo con la información obtenida durante la entrevista⁸.

El *Diabetes Quality of Life Questionnaire* (EsDQoL) modificado consiste en 43 preguntas distribuidas en cuatro esferas: satisfacción, impacto, preocupación social/ vocacional, preocupación relativa a la DM. Allí se asigna en la esfera de "satisfacción", con un rango de 1=muy satisfecho, 2=bastante satisfecho, 3=algo satisfecho, 4=poco satisfecho, 5=nada satisfecho, y en referencia al "impacto, preocupación social/vocacional y preocupación relativa a la DM" con un rango de 1=nunca, 2=casi nunca, 3=a veces, 4=casi siempre, 5=siempre. Esta escala puede usarse en el nivel de atención primaria de pacientes con DM y resulta de gran utilidad para conocer la realidad en un momento determinado y su modificación en el tiempo luego de realizar una intervención terapéutica, ya sea farmacológica o educativa⁹.

En relación a la evidencia plasmada, debe tenerse en cuenta:

- La asociación entre pacientes adultos con DM2 y PD según la escala de severidad del PD, con el estado de depresión y la calidad de vida, los cuales expresan datos de importancia al momento de tomar decisiones y conocer un pronóstico en los pacientes comprometidos.
- Si existe o no asociación entre la gravedad del PD según la clasificación de San Elian (CSE), las características clínicas, la incidencia y la reincidencia del PD y sus complicaciones.

OBJETIVOS

El objetivo general del presente trabajo fue analizar la asociación entre el grado de severidad del PD según la CSE (I, II, III) en presencia de depresión y estado de calidad de vida. Los objetivos específicos fueron: analizar la extensión y la gravedad según los antecedentes personales, las características clínicas y los marcadores de laboratorio; evaluar la incidencia de las complicaciones según el grado de severidad; evaluar casos de reincidencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico de cohorte prospectivo que incluyó adultos con DM2 y PD residentes en la Provincia de Buenos Aires. La muestra fue no probabilística y por conveniencia. Dado el diseño del

estudio, no se aplicó cálculo muestral. Se incluyó el total de los pacientes con criterios de inclusión atendidos en el Servicio de Pie Diabético del Centro Municipal de Diabetes Dr. Alberto Maggio con un período de seguimiento de septiembre de 2022 a mayo de 2023. El diseño del estudio, el tiempo de seguimiento y las características de los pacientes que concurrieron al centro de atención permitió un seguimiento de 106 pacientes con una muestra no homogénea respecto del sexo y la edad.

- Criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con DM2 que presentaran lesiones por PD asistidos en el Servicio de Pie Diabético por un período de 9 meses.

- Criterios de exclusión: otros tipos de DM, pacientes con patologías crónicas pertenecientes a cuidados paliativos, pacientes que no pudieron firmar el consentimiento informado ni sus representantes legales (por deterioro cognitivo, alteraciones en la comunicación) o que no comprendían el idioma castellano

- Variables: antecedentes personales (edad, sexo, estado civil, situación laboral, nivel escolar), antecedentes clínicos (años de evolución de la enfermedad, tipo de tratamiento de la DM2, consumo de tabaco, extabaquista [considerado como cesación tabáquica hace 1 años o más] y consumo de alcohol [según lo establecido por las guías alimentarias: consumo moderado o bajo riesgo de una copa en mujeres y dos copas en hombre por día]¹⁰, marcadores de laboratorio (glucemia en ayunas, HbA1c, microalbuminuria, proteína C reactiva [PCR], eritrosedimentación [velocidad de sedimentación globular, VSG], urea, creatinina y variables de PD (amputaciones mayores o menores previas, osteomielitis, antecedentes de hospitalizaciones por PD, arteriopatía periférica, antecedentes de revascularización en miembros inferiores) (ver Anexo).

Procedimiento

Para valorar la severidad del PD se utilizó la CSE, categorizando según el grado (I, II o III)⁷ de severidad del PD al inicio del estudio, y posteriormente se los evaluó en tres grupos. Se estudiaron las variables mencionadas: al inicio (toma de muestras), a los 3 meses, a los 6 meses y al final del estudio (los 9 meses de seguimiento o por alta).

Con respecto al muestreo de la encuesta de depresión, se empleó la escala de Hamilton⁸ y de calidad de vida con EsDQOL⁹, que se realizaron el día de inicio de la inclusión y luego al noveno mes o al momento del alta.

Por cada paciente se completó una planilla con datos demográficos (edad, sexo, estado civil, nivel de educación y situación laboral), datos de laboratorio (glucemia, HbA1c, urea, creatinina, microalbuminuria, PCR, VSG) y datos de antecedentes personales (años de evolución de la DM2, tratamiento farmacológico de la DM2, consumo de alcohol y tabaco).

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos y de los resultados se emplearon los programas de estadística Excel y SPSS. Respecto de las variables cuantitativas, se usó la prueba T y ANOVA, y para las variables categóricas el test de chi-cuadrado. Se tomó como significativo el valor de $p < 0,05$. El número de la muestra, la distribución de los grupos y el tiempo de seguimiento limitaron otro tipo de análisis.

Reparo ético

El proyecto del estudio fue evaluado y aprobado por la dirección de la Carrera de Especialistas de Nutrición, la Secretaría de Salud de la Municipalidad correspondiente, la Dirección Médica del Hospital y la Jefatura del Servicio de Diabetes. Se incluyó consentimiento informado de cada paciente. Se garantizó el cumplimiento de la legislación vigente, ley 25326 de protección de datos personales, en mantener la confidencialidad de los datos y de la información recopilada. No se realizó pago alguno, directo o indirecto, a las instituciones, ni a los investigadores.

RESULTADOS

Descripción, extensión y gravedad según los antecedentes personales, las características clínicas y los marcadores de laboratorio

Se realizó el seguimiento de 106 pacientes con DM2 y PD utilizando la clasificación de las lesiones de PD según la CSE. El total de individuos (78 hombres y 28 mujeres) se agrupó según la CSE, correspondiendo el 7,5% a grado I, el 84,9% a grado II y el 7,5% a grado III. La edad media de los hombres fue de 64 y de las mujeres de 70 años ($p = 0,007$ Chi²), la media para antigüedad de la DM2 fue de 16 años.

Los mayores porcentuales correspondieron:

- Según el estado civil, casado/a en un 59,4% de la muestra.
- Para la situación laboral, jubilados/as en un 61,3%.
- Para el nivel de educación, el primario incompleto en un 39,6%.

Se observaron diferencias significativas en relación a los individuos no fumadores, donde un 82,1% correspondió a las mujeres. El mayor número de pacientes estaba bajo tratamiento farmacológico de algún tipo (insulina sola 38,7%, insulina y antidiabéticos orales [ADO] 34,0%, o ADO 24,5%).

La muestra registró diferencias con respecto al sexo en relación a los factores de riesgo para el desarrollo de PD. Se obtuvo, para el sexo masculino, mayor número de amputaciones menores con un 42,3% ($p = 0,008$ Chi²), antecedentes de osteomielitis con un 60,3% ($p = 0,004$), arteriopatía periférica con un 65,4% e internaciones con un 33,3%. El sexo femenino registró más amputaciones mayores con un 17,9% y un 25% para revascularización ($p = 0,032$ Chi²) (Tabla 1).

Asociación de la gravedad del pie diabético según la clasificación de San Elían con depresión y estado de calidad de vida

No se registraron diferencias entre el nivel de depresión y el grado de PD. No obstante, al analizar y comparar cada grupo según la severidad al inicio y al final del seguimiento, se encontró una tendencia a la disminución según el nivel de depresión para cada grupo (CSE). Los niveles referidos correspondieron:

- Para el grado I, una media de 14,8 al inicio y al final de 7,8.
- Para el grado II, una media al inicio de 12,2 y al final de 7,9.
- Para el grado III, una media al inicio de 12,5 y al final de 8,2.

No se encontraron diferencias entre la calidad de vida y la gravedad del PD. Sin embargo, se constató una tendencia a la mejora de la calidad de vida al finalizar el estudio (Tablas 2, 3 y 4).

Incidencia de las complicaciones según el grado de severidad

Los datos obtenidos en los registros de laboratorio al inicio del estudio presentaron diferencias significativas para la albuminuria, siendo mayor para pacientes con CSE grado I y para la PCR para CSE grado III.

En cuanto a las complicaciones del PD, se obtuvo un 26,8% de amputaciones, 21,9% de internaciones y 4,1% de muertes por causas no determinadas ($p = 0,008$ para este último aspecto), siendo de mayor prevalencia en el sexo femenino (se obtuvo el 11,5% para las mujeres y el 1,4% en

hombres; $p=0,025$). No se registraron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones del PD y su gravedad (Tabla 5).

Reincidencia y condición al final del seguimiento

En el total de la muestra incluida al inicio del estudio, el 81,1% correspondió a pacientes que reincidieron por PD. A su vez, durante el transcurso de los 9 meses del estudio se registraron cuatro casos de reincidencia por PD (Tabla 6). Como condición final, se observó:

- En los pacientes asignados a la CSE grado I, un 87,5% presentó cicatrización de PD y el 12,5% persistió con la lesión.

- En los CSE con grado II, un 58,3% registró cicatrización de lesión en el pie, un 37,5% continuó en seguimiento por PD y un 4,2% presentó agravamiento de la lesión con consiguiente amputación mayor

- En los CSE con grado III, un 20% presentó cicatrización y un 80% persistió con úlcera por PD (Tablas 5 y 6).

		Sexo						p valor
		Femenino		Masculino		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Antecedente de amputación mayor	Sí	5	17,9%	12	15,4%	17	16,0%	0,760
	No	23	82,1%	66	84,6%	89	84,0%	
Antecedente de amputación menor	Sí	4	14,3%	33	42,3%	37	34,9%	0,008
	No	24	85,7%	45	57,7%	69	65,1%	
Antecedente de osteomielitis	Sí	8	28,6%	47	60,3%	55	51,9%	0,004
	No	20	71,4%	31	39,7%	51	48,1%	
Antecedente de arteriopatía periférica	Sí	15	53,6%	51	65,4%	66	62,3%	0,269
	No	13	46,4%	27	34,6%	40	37,7%	
Antecedente de revascularización	Sí	7	25,0%	7	9,0%	14	13,2%	0,032
	No	21	75,0%	71	91,0%	92	86,8%	
Antecedente de internación por pie diabético	Sí	7	25,0%	26	33,3%	33	31,1%	0,414
	No	21	75,0%	52	66,7%	73	68,9%	

Tabla 1: Factores de riesgo de pie diabético.

		n	Media	DE Límite inferior	IC 95% media		Mínimo	Máximo	p valor
					Límite superior				
Hamilton inicial	Grado I	8	14,8	8,6	7,52	22,0	4	31	0,489
	Grado II	89	12,2	6,9	10,72	13,7	2	36	
	Grado III	8	14,1	4,5	10,32	17,97	5	21	
	Total	105	12,5	6,9	11,19	13,9	2	36	
Hamilton final	Grado I	8	7,8	3,5	4,79	10,71	1	12	0,168
	Grado II	73	7,9	4,9	6,80	9,11	1	21	
	Grado III	7	11,7	7,0	5,22	18,2	4	24	
	Total	88	8,2	5,0	7,16	9,31	1	24	

Anova; DE: desvío estándar.

Tabla 2: Test de Hamilton y estado de depresión al inicio y al final del estudio.

Calidad de vida inicial		n	Media	DE Límite inferior	IC 95% media		Mínimo	Máximo	p valor
					Límite superior				
Satisfacción	Grado I	8	50,6%	10,7%	41,7%	59,6%	37,0%	66,0%	0,595
	Grado II	89	48,3%	11,7%	45,8%	50,7%	20,0%	84,0%	
	Grado III	8	52,1%	9,9%	43,8%	60,4%	36,0%	61,0%	
	Total	105	48,8%	11,5%	46,5%	51,0%	20,0%	84,0%	
Impacto	Grado I	8	53,5%	13,4%	42,3%	64,7%	42,0%	80,0%	0,217
	Grado II	89	44,6%	14,3%	41,5%	47,6%	20,0%	88,0%	
	Grado III	8	43,1%	12,7%	32,5%	53,8%	22,0%	64,0%	
	Total	105	45,1%	14,2%	42,4%	47,9%	20,0%	88,0%	
Preocupación social	Grado I	7	27,4%	12,1%	16,3%	38,6%	17,0%	50,0%	0,525
	Grado II	89	31,8%	15,9%	28,4%	35,1%	10,0%	80,0%	
	Grado III	8	26,5%	9,5%	18,6%	34,4%	20,0%	45,0%	
	Total	104	31,1%	15,3%	28,1%	34,1%	10,0%	80,0%	
Preocupación por la diabetes	Grado I	8	41,0%	12,2%	30,8%	51,2%	20,0%	60,0%	0,859
	Grado II	89	38,6%	17,9%	34,9%	42,4%	10,0%	80,0%	
	Grado III	8	36,3%	11,9%	26,3%	46,2%	20,0%	50,0%	
	Total	105	38,6%	17,0%	35,3%	41,9%	10,0%	80,0%	

DE: desvío estándar.

Tabla 3: Características sobre la calidad de vida al inicio del estudio.

Calidad de vida final		N	Media	DE Límite inferior	IC 95% media		Mínimo	Máximo	p valor
					Límite superior				
Satisfacción	Grado I	8	48,3%	9,1%	40,6%	55,9%	29,0%	58,0%	0,585
	Grado II	74	44,3%	10,5%	41,8%	46,7%	20,0%	74,0%	
	Grado III	7	44,7%	8,4%	37,0%	52,4%	33,0%	58,0%	
	Total	89	44,7%	10,2%	42,5%	46,8%	20,0%	74,0%	
Impacto	Grado I	8	40,6%	7,9%	34,0%	47,2%	30,0%	50,0%	0,629
	Grado II	73	37,5%	12,0%	34,7%	40,3%	20,0%	80,0%	
	Grado III	7	40,9%	14,2%	27,7%	54,0%	20,0%	53,0%	
	Total	88	38,0%	11,8%	35,5%	40,5%	20,0%	80,0%	
Preocupación social	Grado I	8	26,6%	18,4%	11,2%	42,0%	10,0%	70,0%	0,689
	Grado II	73	26,3%	10,5%	23,9%	28,7%	10,0%	70,0%	
	Grado III	7	30,3%	14,5%	16,8%	43,7%	20,0%	54,0%	
	Total	88	26,6%	11,6%	24,2%	29,1%	10,0%	70,0%	
Preocupación por la diabetes	Grado I	8	30,6%	10,8%	21,6%	39,7%	20,0%	50,0%	0,927
	Grado II	73	32,7%	15,9%	29,0%	36,4%	10,0%	90,0%	
	Grado III	7	33,3%	12,7%	21,5%	45,1%	20,0%	48,0%	
	Total	88	32,6%	15,2%	29,4%	35,8%	10,0%	90,0%	

Tabla 4: Características sobre la calidad de vida al final del estudio.

Complicaciones		Frecuencia	%	IC 95% Límite inferior	IC 95% Límite superior	p valor
Internación PD	Sí	21	21,9%	14,5%	30,9%	0,476
	No	75	78,1%	69,1%	85,5%	
Amputación	Sí	26	26,8%	18,8%	36,2%	0,818
	No	71	73,2%	63,8%	81,2%	
Óbito	Sí	4	4,1%	1,4%	9,4%	0,025
	No	94	95,9%	90,6%	98,6%	

Test chi-cuadrado; PD: pie diabético.

Tabla 5: Complicaciones del pie diabético.

		Clasificación de San Elian basal						p valor
	Grado I		Grado II		Grado III			
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
Condición final	Alta	7	87,5%	42	58,3%	1	20,0%	0,025
	Lesión	1	12,5%	27	37,5%	4	80,0%	
	Amputación	0	0,0%	3	4,2%	0	0,0%	

Test chi-cuadrado.

Tabla 6: Condición final.

DISCUSIÓN

Según el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), hasta el 20% de las úlceras del PD resulta de un hallazgo incidental durante la consulta. Entre las posibles razones en la irregularidad sobre la detección se encuentran las limitaciones de recursos o la falta de claridad en la atención primaria con respecto a las recomendaciones; por ende, garantizar citas de detección regulares es esencial para mejorar los resultados de los pacientes¹¹.

Una publicación de la revista *Ciencia multidisciplinaria CUNORI* sobre la CSE y su uso para establecer la severidad en úlceras por PD, describe su utilidad como sistema de categorización de la gravedad del PD, además de ser una herramienta de aplicación para un diagnóstico oportuno y más certero¹².

El estudio realizado por la Unidad Provincial de Pie Diabético, en el Hospital de Córdoba (Argentina), con el objetivo de determinar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de úlceras en el pie en pacientes con DM2, presentó resultados similares al presente trabajo. La relación hombre/mujer fue mayor (semejante a nuestro estudio). En cuanto al tratamiento farmacológico, en dicho estudio un 54,9% utilizaba ADO; en nuestra población, un 38,7% solo insulina, 34,0% ADO + insulina y un 24,5% solo ADO (58,5% de ADO entre ambos últimos grupos). La HbA1c resultó igual o mayor a un 8% en ambos trabajos, lo que deno-

ta similitud¹³. Otro punto en común para tener en cuenta es que determinaron como principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de las úlceras del PD en pacientes con DM2 la neuropatía diabética, la enfermedad vascular periférica, el tiempo de evolución de la enfermedad y el mal control metabólico. Esto también se vio reflejado en los antecedentes registrados en la población de nuestro trabajo, ya que un 62,3% de la muestra presentó antecedentes de arteriopatía periférica, un 13,2% eventos de revascularización de miembros inferiores y en todos los pacientes se registró neuropatía diabética.

En el estudio multicéntrico llevado a cabo en 104 instituciones de Argentina, en el que participó el Servicio de Pie Diabético del Hospital Malvinas Argentinas¹⁴, se obtuvo un mayor porcentaje de antecedentes de amputación menor en los pacientes con PD. De forma similar a nuestro trabajo, registramos que los datos de los antecedentes de amputación menor fueron del 34,9% y para amputación mayor del 16%.

Se aplicó un metaanálisis bajo un modelo de efectos aleatorios debido a la alta heterogeneidad con el objetivo de proporcionar información actualizada sobre la incidencia de depresión en pacientes con PD, la cual fue del 47% (IC 95%, 36% a 58%, después de resumir sistemáticamente). Los análisis de subgrupos sugirieron que la incidencia de depresión fue del 49% en Europa, del 37% en Asia y del 62% en América del Norte¹⁵.

En un estudio sobre la frecuencia de depresión en pacientes con y sin PD³ se informó que el 75% de los pacientes con PD presentó depresión en sus diferentes estadios, y se estableció que existe una relación directamente proporcional entre el grado de PD y el estadio de depresión. En nuestro estudio se registró, al momento del inicio, un 70,7% de los pacientes con algún grado de depresión y, a medida que transcurrieron los meses de seguimiento prospectivo, en aquellos que lograron mejorar la evolución de estadio de PD (según la CSE), también disminuyó su grado de depresión, pero no se encontró relación directamente proporcional.

En un diseño de cohorte con 253 personas con DM y úlceras en los pies durante 18 meses, se observó que la prevalencia del trastorno depresivo menor y mayor fue del 8,1% y del 24,1% respectivamente; hubo 40 (15,8%) muertes, 36 (15,5%) amputaciones y 99 (43,2%) reincidencias. A su vez, refirieron que los trastornos depresivos mayor y menor se asociaron más significativamente a riesgos de mortalidad en comparación con ninguna depresión¹⁶. En nuestro estudio, el 4,1% de la muestra falleció, pero no se encontró asociación entre la mortalidad y la depresión.

Un diseño sobre la calidad de vida y la cicatrización en los pacientes con úlceras de PD en el ámbito latinoamericano¹⁷, estableció que existe asociación entre la calidad de vida relacionada a la salud y el proceso de cicatrización de heridas en los pacientes con úlcera por PD. En nuestro estudio, en los casos de evolución favorable de lesión por PD, el paciente fue desarrollando prospectivamente mejores condiciones de calidad de vida.

La *International Diabetes Federation* (IDF)¹⁸ concuerda sobre la problemática que debe afrontar el sistema de salud, en el cual la cobertura para asistir a pacientes con PD es incompleta, provocando consecuencias sociales y económicas, con impacto en el nivel anímico y en la calidad de vida para el paciente y su entorno. También se exploró el impacto de la ansiedad y el apoyo social percibido en la depresión de los pacientes con PD, así como las características de los pacientes asociadas con la depresión. El apoyo social del paciente por parte de sus seres queridos indicó una disminución en el estadio de su depresión. Una mejor comprensión de los factores que impactan en la depresión y en la calidad de vida puede proporcionar un elemento esencial en la planificación de intervenciones rentables¹⁹. Para ello es fundamental

incorporar en el equipo de trabajo profesionales de la salud mental y asistentes sociales.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo, se debe resaltar que el diseño no incluyó población no diabética como grupo control y la comparación fue entre los grupos asignados según el grado de severidad (San Elian). El seguimiento prospectivo de menos de 9 meses, el número y la distribución de la muestra no probabilística pudieron haber sido un limitante en los resultados estadísticos y su consecuente significancia. La falta de reactivos para marcadores de laboratorio en nuestro hospital, en el período de seguimiento, limitó el análisis de las variables relacionadas.

CONCLUSIONES

Durante el seguimiento del estudio, no se confirmó la asociación entre el grado de severidad del PD, la depresión y la calidad de vida, aunque no se puede subestimar que se lograron mejorar los aspectos mencionados al obtener una favorable evolución y cicatrización de las lesiones.

Se observó que los pacientes con PD correspondieron en su mayor porcentaje a la CSE grado II, tratándose en la mayoría de una población de adultos mayores, de sexo masculino, casados, con antecedentes de más de 10 años de evolución de la DM2, con un nivel de educación primaria incompleta, sin excesos de alcohol, no fumadores y en su mayoría bajo tratamiento con insulina. Se registró un elevado porcentaje de reincidencias y se constató que el antecedente principal fue el de amputación menor. No se encontraron diferencias significativas en la edad, la duración de la DM, el índice de masa corporal, el colesterol total y la deformidad del pie.

Es necesario continuar con estudios de similares metas, pero incluyendo una población control sin DM para evaluar nuevos objetivos y variables que faltaron en el presente estudio como: derivación temprana y oportuna, tiempos en la derivación a los distintos niveles de atención y valoración del impacto de la DM en la vida de estos pacientes aún sin haber presentado complicaciones. Consideramos imprescindible lograr políticas gubernamentales en la salud pública que contemplen el cuidado, tanto en lo económico, asistencial y psicosocial, que requiere un paciente con PD.

A su vez, debemos centrarnos en los grupos de alto riesgo y tomar intervenciones dirigidas lo antes posible para reducir la tasa de recurrencia de las úlceras de PD y disminuir el riesgo de amputación en pacientes con PD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schaper N, Van Nette N, Jaap S, Hinchliffe R, Lipsky B. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease 2019. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl 1):e3266. doi: 10.1002/dmrr.3266.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de atención de pacientes amputados. 2018. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/inareps-guia-atencion-pacientes_amputados.pdf.
3. Ocampo-Barrio P, Landeros-González D, Méndez-Rojas L. Frecuencia de depresión en pacientes con y sin pie diabético. *Revista Española de Medicina de Familia* 2010;36(9):491-496. doi: 10.1016/j.semerg.2010.04.010
4. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, Text Revision (DSM-5-TR). Disponible en: <https://www.mredscircleoftrust.com/storage/app/media/DSM%205%20TR.pdf>.
5. Lemus N, Parrado R, Quintana G. Calidad de vida en el sistema de salud. *Revista Colombiana de Reumatología* 2014; 21(1):1-3. doi: 10.1016/S0121-8123(14)70140-9.
6. Linari M, González C, Dieuzeide G, Badia M, Argerich M, Echenique M. Calidad de vida y prestaciones en salud de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según región geográfica en Argentina. *Rev Soc Arg Diab* 2019;53(3).
7. Martínez de Jesús F, Ibrahim A, Rodríguez-Ramírez N, Zambrano-Loaiza E. El sistema latinoamericano de San Elian para el triage del ataque de pie diabético. *Cirugía y Cirujanos* 2023;89(5). doi: 10.24875/ciru.20000283.
8. Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dalfre R, GVEEP. Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Medicina Clínica* 2003;120 (18):693-700. doi: 10.1016/S0025-7753(03)73814-7.
9. Millán M. Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (EsDQOL). *Atención Primaria* 2002;29(8):517-521. doi: 10.1016/S0212-6567(02)70623-9.
10. Ministerio de Salud Argentina. Guías alimentarias para la población Argentina 2017. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-08/guias-alimentarias-para-la-poblacion-argentina.pdf>.
11. Jones A, Staniszewska A, Hinchliffe R. Diabetic foot disease. Assessing adherence of national acute and screening referral pathways with NICE guidelines. *Diabet Med* 2024. doi: 10.1111/dme.15478.
12. Velásquez-Cabrera AJ. Clasificación de San Elian y su uso para establecer severidad en úlceras en pie diabético. *Revista de Ciencia Multidisciplinaria CUNORI* 2023; 7(1):141-152. doi: 10.36314/cunori.v7i1.214.
13. Waitman J, García B, Lozano M, Cuniberti V, Mercado N. Factores de riesgo asociados al desarrollo de úlceras en pacientes con diabetes tipo 2: siete años de experiencia. *Rev Soc Arg Diab* 2018;52(1). doi: 10.47196/diab.v52i1.79.
14. Carro G, Saurral R, SF, Whitman E, Carrió L, Duturo C. Estudio de diabetes mellitus y pie diabético en la internación: datos de Argentina. *Rev Soc Arg Diab* 2019;53(1). doi: 10.47196/diab.v53i1.136.
15. Fu-Hui Jiang, Xiao-Man Liu, Hai Rong Yu, Yan Qian, Hong Lin Chen. The incidence of depression in patients with diabetic foot ulcers, A systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2022; 21(2):161-173. doi: 10.1177/1534734620929892
16. Ismaili K, Winkley K, et al. A cohort study of people with diabetes and their first foot ulcer: the role of depression on mortality. *Diabetes Care* 2007;30(6):1473-1479. doi: 10.2337/dc06-2313.
17. Parodi L, Agreda J, García F. Calidad de vida y cicatrización en los pacientes con úlceras de pie diabético en el ámbito latinoamericano. *Gerokomos* 2021;32(4).
18. Calvagno M. Pie diabético. Recomendaciones de la Federación Internacional de Diabetes 2017. *Rev Soc Arg Diab* 2018; 52(1). doi: 10.47196/diab.v52i1.78.
19. Polikandrioti M, Vasilopoulos G, Koutelekos J, Panoutsopoulos G, Georgiana G, Alikari V, Dousis E, Zartaloudi A. Depression in diabetic foot ulcer. Associated factors and the impact of perceived social support and anxiety on depression. *Int Wound J*. 2020;17(4):900-909. doi: 10.1111/iwj.13348

ANEXOS

Anexo I: Matriz de variables

Variables depresión	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Grado	Grado de depresión	. No deprimido . Depresión ligera/menor . Depresión moderada . Depresión severa . Depresión muy severa	Cualitativa nominal politómica
Variable de pie diabético	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Gravedad	Grado de severidad de la lesión	Se analiza a través del grado I, II y III de la escala de San Elián (ver anexo 2)	Cualitativa ordinal
Variables de calidad de vida	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Grado	Mayor o peor categorización	. Mejor calidad de vida . Peor calidad de vida	Cualitativa ordinal dicotómica
Variables de antecedentes personales	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Edad en años	Expresado en años, mayores de 18 años	Cuantitativa discreta
Sexo		Hombre/mujer	Cualitativa nominal dicotómica
Estado civil		. Casado/a . Soltero/a . Divorciado/a . Viudo/a	Cualitativa nominal politómica
Situación laboral	Jornada de trabajo que le dedica a la actividad laboral	. Activo/a con trabajo . Desocupado/a . Desocupado/a por discapacidad . Jubilado/a	Cualitativa nominal politómica
Escolaridad	Nivel de educación	. Analfabeto: no lee ni escribe . Primaria incompleta . Primaria completa . Secundaria incompleta . Secundaria completa . Terciario/universitario incompleto . Terciario/universitario completo	Cualitativa nominal politómica
Variables de laboratorio	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Glucemia en ayunas	Niveles de glucosa en plasma en ayuna	Determinación de glucemia en ayunas mg/dl	Cuantitativa discreta
HbA1c	Hemoglobina que está contenida en glóbulos rojos que tiene la molécula de glucosa	Medición de hemoglobina glicosilada en sangre expresado en %	Cuantitativa continua
Albumina en orina	Determinación de albumina en orina al acecho	. Sin presencia de albumina en orina . Medición de 30 mg/dl . Entre 30-300 mg/dl . Más de 300 mg/dl	Cuantitativa continua
Urea	Nivel de urea en sangre	Determinación de urea en mg/dl	Cuantitativa continua
Creatinina	Nivel de creatinina en sangre	Determinación de creatinina en mg/dl	Cuantitativa continua
Proteína C reactiva (PCR)	Nivel de PCR en sangre	Determinación de PCR en mg/dl	Cuantitativa continua
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Nivel de VSG en sangre	Determinación de VSG en mm/h	Cuantitativa continua

Anexo II: Escala de San Elían⁸.

Área

1. Leve. Herida pequeña. Igual o menor a 10 cm²
2. Moderada. Herida mediana. Entre 11 y 40 cm²
3. Grave o grande. Mayor de 40 cm²

 **Puntos**

Fase de cicatrización

1. Leve o en epitelización
2. Moderada o granulación
3. Grave o inflamación

 **Puntos**

Suma 

Puntaje final  **Grado** 

Grado	Gravedad	Puntaje	Pronóstico
I	Leve	≤10	Bueno para cicatrización exitosa y evitar amputación
II	Moderado	11 a 20	Amenaza de pérdida parcial del pie. Pronóstico relacionado con una terapéutica correcta, con buena respuesta biológica del paciente
III	grave	21 a 30	Amenaza la extremidad y la vida. Resultado independiente de una terapéutica correcta por mala respuesta biológica

Cuadro de seguimiento y repuntuación de la evolución de la herida*

Paciente				
Fecha				
Procedimiento terapéutico**				
Factores (1-3) y L, M, G				
Localización inicial				
Aspectos afectados				
Numero de zonas afectadas				
Isquemia				
Infección				
Neuropatía				
Edema				
Profundidad				
Área				
Fase de cicatrización				
Puntaje total				
Diferencia acumulada				
Grado				
Médico				
Nombre y firma				

**Sistema de San Elían. Recalificar cuantas veces sea necesario con un mínimo de una vez a la semana.*

***Intervención quirúrgica (debridación, amputación menor o mayor, revascularización, etc.) y/o procedimiento adyuvante (VAC, PBK, piel sintética, cámara hiperbárica, injertos, etc.)*

Envío a otro centro: Sí/No Hospitalización: Sí/No Amputación mayor: Sí/No

Evaluación preliminar de la fructosamina en gestantes no diabéticas de Córdoba. Necesidad de definir intervalos de referencia propios

Preliminary evaluation of fructosamine in non-diabetic pregnant women in Córdoba. Need to define specific reference intervals

Julián Barsesa¹, Juan Mladin², Ana Carolina Percello¹

RESUMEN

Introducción: el control glucémico es fundamental en todas las embarazadas ya que se han observado asociaciones entre los niveles de glucosa materna y los resultados adversos en el embarazo. La fructosamina (FA) es una alternativa para el monitoreo de la glucosa a corto plazo.

Objetivos: conocer los niveles de FA durante el segundo y tercer trimestre de gestación (2T y 3T) en embarazadas no diabéticas de nuestra población para establecer en el futuro, con un número mayor de pacientes, un límite superior de la normalidad (LSN) y considerar la importancia de corregir los valores de FA por la albúmina sérica (fructosamina corregida con albúmina, FAc).

Materiales y métodos: se incluyeron 89 pacientes embarazadas mayores de 17 años no diabéticas que se dividieron en dos grupos según el trimestre del embarazo: grupo 2T y grupo 3T. A todas se les realizó la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y se midieron glucemia, FA y albúmina con un autoanalizador Architect c4000 de Abbott. Para el análisis de los datos se utilizaron los programas Excel e Infostat como *software* estadístico. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para FA y FAc entre el 2T y 3T del embarazo. Los valores obtenidos como LSN ($p < 0,05$) para FA en los grupos 2T y 3T fueron 230 $\mu\text{mol/L}$ y 236 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente. Para la FAc, los LSN fueron 219 $\mu\text{mol/L}$ y 205 $\mu\text{mol/L}$ para los grupos 2T y 3T, respectivamente. Considerando el 2T y 3T juntos, los LSN encontrados fueron 235 $\mu\text{mol/L}$ y 205 $\mu\text{mol/L}$ para FA y FAc, respectivamente.

Conclusiones: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados de FA ni de FAc entre el 2T y el 3T de embarazadas no diabéticas. Establecer un LSN para la FA durante la gestación podría optimizar el control glucémico y metabólico, mejorando el cumplimiento de los objetivos terapéuticos y disminuyendo así el riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales en las pacientes con diabetes mellitus gestacional.

Palabras clave: diabetes mellitus gestacional; fructosamina; embarazo; albúmina.

ABSTRACT

Introduction: glycemic control is essential in all pregnant women since associations have been observed between maternal glucose levels and adverse pregnancy outcomes. Fructosamine (FA) is an alternative for short-term glucose monitoring.

Objectives: to determine FA levels during the second and third trimester of pregnancy (2T and 3T) in non-diabetic pregnant women in our population in order to establish, in the future, with a larger number of patients, an upper limit of normal (ULN) and to consider the importance of correcting FA values for serum albumin (FAc).

Materials and methods: 89 non-diabetic pregnant patients over 17 years of age were included and divided into two groups according to the trimester of pregnancy: Group 2T and Group 3T. All of them underwent an oral glucose tolerance test (OGTT) and blood glucose, FA and albumin were measured with an Abbott Architect c4000 autoanalyzer. Data analysis was performed using Excel and Infostat as statistical software. A p value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results: no statistically significant differences were found for AF and Afc between the 2T and 3T of pregnancy. The values obtained as LSN ($p < 0.05$) for AF in the 2T and 3T groups were 230 $\mu\text{mol/L}$ and 236 $\mu\text{mol/L}$, respectively. For Afc, the LSN were 219 $\mu\text{mol/L}$ and 205 $\mu\text{mol/L}$ for the 2T and 3T groups, respectively. Considering the 2T and 3T together, the LSN found are 235 $\mu\text{mol/L}$ and 205 $\mu\text{mol/L}$ for AF and Afc, respectively.

Conclusions: no statistically significant differences were found in the results of AF or Afc between the 2T and 3T of non-diabetic pregnant women. Establishing a LSN for AF during pregnancy could optimize glycemic and metabolic control, improving compliance with therapeutic goals and thus decreasing the risk of obstetric and neonatal complications in patients with GDM.

Key words: gestational diabetes mellitus; fructosamine; pregnancy; albumin.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (15-20)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (15-20)

¹ Bioquímico/a, Laboratorio de Química Clínica, Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Córdoba, Argentina

² Bioquímico especialista en Química Clínica, Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Córdoba, Argentina

Contacto del autor: Julián Barsesa

E-mail: julibarsesa@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/4/24

Fecha de trabajo aceptado: 8/2/25

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

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el aumento de la prevalencia del sobrepeso y de la obesidad se acompaña de frecuentes casos de diabetes mellitus (DM) no diagnosticada y, en consecuencia, se observan mujeres que se embarazan sin conocer su situación clínica o sin saber que padecen DM¹. Diversos estudios demuestran que el riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales se correlaciona de forma directa con la elevación de la glucemia, producto de la insulinoresistencia causada por la elevación de las hormonas placentarias en las semanas 24, 28 y 33 del embarazo¹⁻⁴. Es por ello que el control glucémico es particularmente fundamental en todas las embarazadas ya que se han observado asociaciones entre los niveles elevados de glucosa materna y resultados adversos en el embarazo⁵⁻⁷.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es la disminución de la tolerancia a la glucosa que se manifiesta durante el embarazo. Es el trastorno metabólico más común, con una prevalencia en América Latina que oscila entre el 10 y el 30%¹, y en nuestro país afecta casi al 10% de las mujeres embarazadas⁸. El diagnóstico se establece con un valor de glucemia en ayunas mayor o igual a 100 mg/dL (valor repetido en dos determinaciones en el curso de la misma semana) y/o glucemia a las 2 horas (h) luego de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) mayor o igual a 140 mg/dL¹.

Las guías de práctica clínica recomiendan que el seguimiento del control metabólico de las pacientes con DMG se realice con la medición de la glucosa sérica¹. Las metodologías implementadas en los laboratorios bioquímicos son la hexoquinasa y la glucosa oxidasa. Las mismas están sujetas a estrictos controles y cumplen con las especificaciones de calidad establecidas, lo que sustenta dicha recomendación^{9,10}. Sin embargo, por razones de practicidad, se les indica a las pacientes realizar un automonitoreo diario con dispositivos mínimamente invasivos que miden la glucosa capilar, pero que no siempre están sometidos a un riguroso control de calidad^{11,12}. Existen otros marcadores de monitoreo glucémico como la hemoglobina A1c (HbA1c) y la fructosamina (FA). Durante el embarazo, la HbA1c no siempre resulta de utilidad porque además de reflejar las variaciones glucémicas a largo plazo, tiene algunas limitaciones dentro del contexto gestacional^{13,14}.

La FA designa a todas las proteínas séricas glicadas. Una de las ventajas que presenta en compa-

ración con la HbA1c es que no se ve afectada por condiciones que modifican la concentración de glóbulos rojos como las hemoglobinopatías o la anemia hemolítica; además posee una vida media más corta (15-21 días que corresponde a la albúmina), y su medición es rápida, precisa y menos costosa¹⁵.

Ya que la FA refleja principalmente la glicación de la albúmina (proteína que circula en mayor concentración) es importante tener en cuenta que puede ser una variable que modifique su concentración. Como la albúmina sérica disminuye en los últimos meses del embarazo debido a una dilución fisiológica y al estado inflamatorio propio de la gestación, algunos estudios demuestran que sería conveniente corregir los niveles de FA en función de la albúmina circulante (fructosamina corregida con albúmina, FAc)¹⁶.

En la actualidad, la mayoría de los laboratorios de análisis clínicos que determinan la FA utiliza en sus informes los intervalos de referencia (IR) o límite superior de la normalidad (LSN) sugeridos por los fabricantes de los reactivos que, en la mayoría de los casos, no están actualizados metodológicamente y han sido establecidos con una población de varones y mujeres no embarazadas (LSN: 285 μ mol/L)¹⁷.

En nuestra búsqueda bibliográfica, no encontramos publicaciones recientes que establezcan los IR o el LSN para la FA en embarazadas no diabéticas con los métodos automatizados que se utilizan en la actualidad. En un trabajo publicado en 1997 se proponen diferentes puntos de corte para el LSN en cada trimestre de la gestación¹⁸.

OBJETIVOS

El objetivo de nuestro trabajo fue comparar los niveles de FA y FAc entre el segundo y tercer trimestre de gestación (2T y 3T) en embarazadas no diabéticas que concurrieron a dos hospitales públicos de la Ciudad de Córdoba utilizando ensayos actuales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, observacional, de corte transversal. El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Investigación del Niño y el Adulto (Polo Hospitalario de Córdoba, Argentina).

Se seleccionaron 89 pacientes embarazadas que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 17 años, glucemia en ayunas menor o igual a 100 mg/dL y glucemia pos PTOG menor de 140 mg/dL. Como criterios de exclusión se consideraron condiciones clínicas como la co-

lestasis intrahepática gestacional, la preeclampsia y procesos inflamatorios o infecciosos como infección del tracto urinario, lupus eritematoso sistémico, hepatitis, entre otros, que pudieran afectar significativamente los niveles de proteínas séricas, especialmente la albúmina.

Entre octubre de 2021 y octubre de 2023 las pacientes concurren por consultorio externo a los Servicios de Laboratorio del Hospital Misericordia Nuevo Siglo y del Hospital Materno Neonatal de Córdoba (Argentina), y firman un consentimiento informado para autorizar su participación en el protocolo de este trabajo.

Se dividieron en dos grupos según el trimestre de gestación: grupo 2T (n=37) y grupo 3T (n=52). A todas se les midió la FA y la albúmina en las muestras de sangre tomadas el día que concurren a realizarse la PTOG.

Las muestras de suero se obtuvieron por punción venosa con ayuno de 8 h utilizando tubos vacutainer marca BD con gel separador. Las mediciones de glucemia se realizaron inmediatamente. Para la cuantificación de la FA y de la albúmina se separaron alícuotas de suero que se conservaron a -20°C hasta el momento de su procesamiento. Los datos de las pacientes y los resultados obtenidos se ingresaron de manera anónima en una planilla Excel.

Las determinaciones de glucemia, albúmina y FA se realizaron en un autoanalizador Architect c4000 de Abbott. Para la medición de la glucemia se utilizó el método enzimático hexocinasa/G-6-PDH con lectura de absorbancia a una longitud de onda de 340 nm. Para la albúmina sérica se empleó el método colorimétrico verde de bromocresol con lectura de absorbancia a una longitud de onda de 604 nm y para la FA se utilizó el método colorimétrico de Nitroazul de Tetrazolio con lectura de absorbancia a una longitud de onda de 548 nm. El coeficiente de variación (CV%) intraensayo para la FA fue de 0,6% y el CV% interensayo fue de 1,3%.

Para la corrección de fructosamina con albúmina (FAC) se utilizó la siguiente fórmula¹⁹:

$$FAC = \text{Concentración de fructosamina } [\mu\text{mol/L}] \times 3 \\ \text{concentración de albúmina } [\text{g/L}]$$

El análisis estadístico de las variables cuantitativas se realizó analizando la distribución de las mismas mediante pruebas de Shapiro Wilks y prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov. Se utilizaron como medidas descriptivas media, desvío estándar (DE) y valores mínimo y máximo, así como los valores de los percentiles (p) 2,5 y 97,5. Para la comparación entre grupos, se utilizó test T. P-valor <0,05 se consideró estadísticamente significativo. Se utilizaron los programas Excel e Infostat como *software* estadístico para la carga y el análisis de los datos.

RESULTADOS

Cuando se compararon los resultados de la FA y de la FAC en ambos grupos de embarazadas, no se observaron diferencias significativas entre ambos trimestres de gestación (Tabla 1).

En el análisis de las medias y desviaciones estándar para FA y FAC en ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas (Gráfico 1).

En el Gráfico 2 se detalla la distribución de los valores de FA en ambos grupos de pacientes. En el histograma del grupo 2T se puede observar una ligera distribución sesgada hacia la derecha, mientras que en el histograma del grupo 3T el comportamiento de los datos es más homogéneo.

En la Tabla 2 se muestran los p_{2,5} y p_{97,5} de FA y FAC para el 2T y 3T. Los LSN (correspondientes al p_{97,5}) hallados en nuestro grupo de pacientes para FA fueron 230 $\mu\text{mol/L}$ y 236 $\mu\text{mol/L}$ para el 2T y 3T, respectivamente. Para FAC, los LSN fueron 219 $\mu\text{mol/L}$ y 205 $\mu\text{mol/L}$ para el 2T y 3T, respectivamente.

Después de observar que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los valores medidos de FA y FAC al comparar el grupo 2T y 3T, se realizó un análisis de distribución de frecuencias de ambas determinaciones independientemente del trimestre de gestación (Gráfico 3). En este análisis se encontró una distribución más homogénea para los valores de FA y FAC en el total de los datos (n=89). En la Tabla 3 se muestran los p_{2,5} y p_{97,5} de FA y FAC para el grupo 2T más 3T (n=89).

Variables	Grupo 2T (n=37)	Grupo 3T (n=52)	p valor
Glucemia basal (mg/dL)	83,76±7,95 (69-99)	82,12±7,78 (64-99)	0,3485
Glucemia pos PTOG (mg/dL)	107,08±15,41 (73-136)	104,94±18,38 (50-137)	0,6085
Albúmina (g/dL)	3,45±0,26 (2,93-4,06)	3,44±0,26 (3-4,02)	0,894
FA (umol/L)	204,7±14,35 (172-230)	208,27±16,24 (178-245)	0,4313
FAC (umol/L)	178,49±13,23 (155-219)	108,02±13,73 (151-206)	0,1461

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; FA: fructosamina; FAC: fructosamina corregida con albúmina; 2T: segundo trimestre. 3T: tercer trimestre.

Tabla 1: Resultados de laboratorio en ambos grupos de pacientes (segundo y tercer trimestre).

Variables	Grupo 2T (n= 37)	Grupo 3T (n= 52)	p valor
FA (umol/L)	(172-230)	(179-236)	0,4313
FAC (umol/L)	(155-219)	(154-205)	0,1461

FA: fructosamina; FAC: fructosamina corregida con albúmina; 2T: segundo trimestre. 3T: tercer trimestre. (p2,5-p97,5).

Tabla 2: Percentil 2,5 y 97,5 para los resultados obtenidos de fructosamina y fructosamina corregida con albúmina en ambos grupos de pacientes.

Variables	Grupo 2T+3T (n=89)
FA (umol/L)	(178-235)
FAC (umol/L)	(155-205)

FA: fructosamina; FAC: fructosamina corregida con albúmina; 2T: segundo trimestre. 3T: tercer trimestre

Tabla 3: Percentilos 2,5 y 97,5 de fructosamina y fructosamina corregida con albúmina para el grupo total de pacientes (n=89).

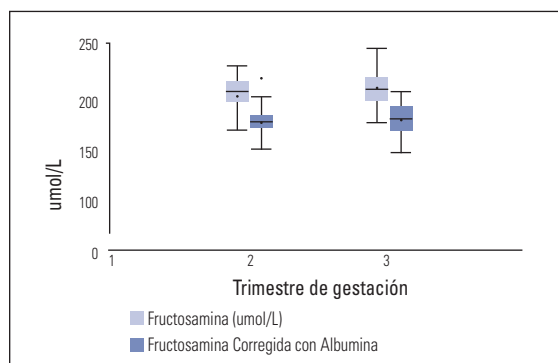


Diagrama de caja y bigotes (o box-plot) de distribución de FA y FAC en 2T y 3T.

Gráfico 1: Valores de media y desvío estándar (DE) para fructosamina y fructosamina corregida con albúmina en ambos grupos de pacientes.

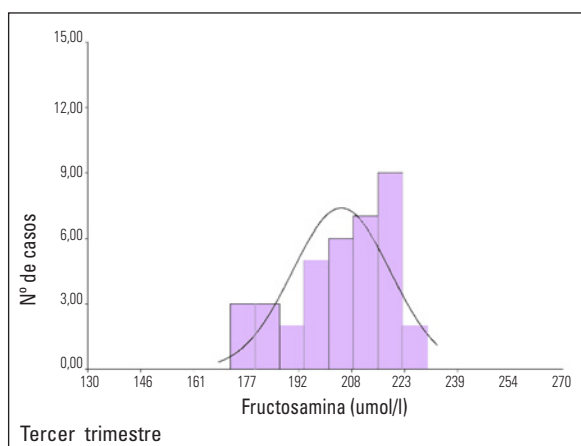
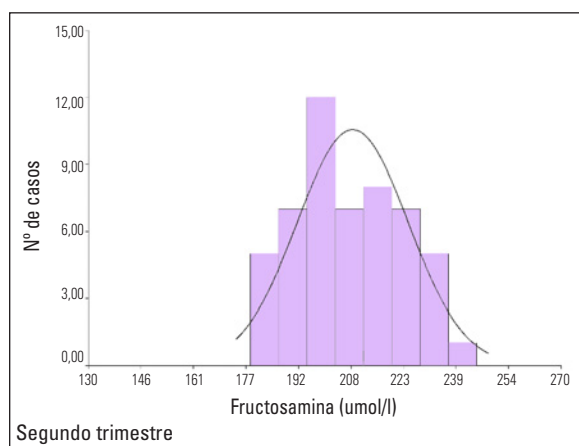


Gráfico 2: Histograma de frecuencias de fructosamina.

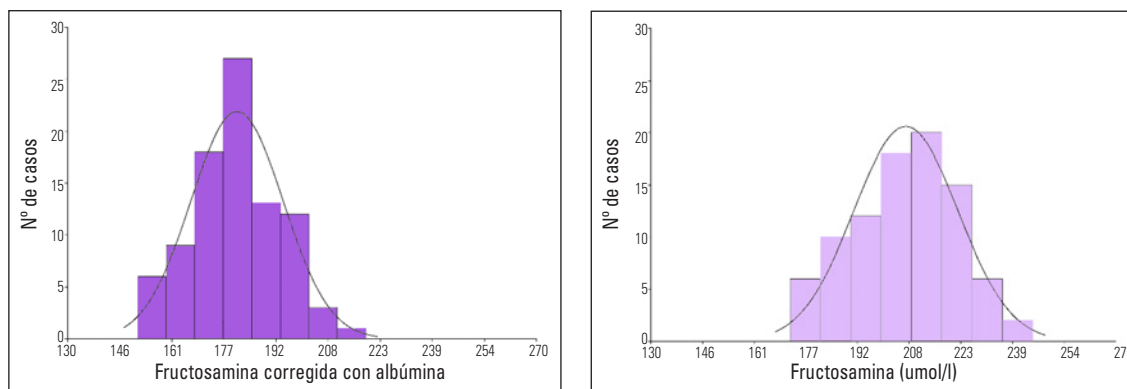


Gráfico 3: Histograma de frecuencias de fructosamina y fructosamina corregida con albúmina en el grupo total de datos (n=89).

DISCUSIÓN

En la actualidad existe suficiente evidencia que relaciona de manera directa la elevación de la glucemia con las complicaciones obstétricas que afectan tanto a la embarazada como al feto. De allí la importancia de controlar los niveles de glucemia en las embarazadas¹⁻⁴.

En el seguimiento de las pacientes con DMG, disponer de un parámetro de laboratorio como la FA, que refleje el valor promedio de glucemia de la paciente, es una alternativa valiosa para correlacionar con los registros diarios de glucosa capilar y los análisis periódicos de glucosa sérica realizada en un laboratorio bioquímico. Esta combinación permitiría contar con un perfil más completo del control metabólico, facilitando ajustes más precisos en el tratamiento y mejorando la gestión de la DM durante el transcurso del embarazo²⁰.

Los valores óptimos de glucemia preprandial deben encontrarse entre 70 y 95 mg/dL, mientras que las glucemias posprandiales a una hora deben ser inferiores a 140 mg/dL²¹. Sin embargo, actualmente no existe suficiente evidencia ni estudios publicados que investiguen los niveles de FA en embarazadas no diabéticas²². Por lo tanto, sería importante conocer los valores de FA en este grupo de mujeres con el fin de establecer un LSN.

Debido a que en el presente trabajo no se hallaron diferencias estadísticamente significativas de FA entre los grupos 2T y 3T, se podría unificar el valor de corte o LSN en dichos trimestres para usar como objetivo del tratamiento en embarazadas con DMG.

Considerando que la FA está representada principalmente por la albúmina glicada y que esta proteína presenta variaciones a lo largo del embarazo, se ha recomendado ajustar el valor obteni-

do con la concentración de albúmina o proteínas circulantes^{16,23}. Los resultados obtenidos para FAC en el 2T y 3T tampoco tuvieron diferencia estadísticamente significativa. Sería importante estudiar a futuro la influencia de valores extremos en la concentración sérica de albúmina para interpretar el resultado de la FA.

En el trabajo de Rebolledo et al., se determinaron como LSN para FA en embarazadas no diabéticas 231 $\mu\text{mol/L}$ y 221 $\mu\text{mol/L}$ para el 2T y 3T respectivamente. Dichos autores demostraron que estos valores eran significativamente más bajos que los encontrados en una población de adultos normales (271 $\mu\text{mol/L}$). Por lo tanto, concluyeron que es necesario definir rangos de normalidad independientes para la FA durante el embarazo¹⁸.

En el presente trabajo no se estudiaron los niveles de FA durante el primer trimestre del embarazo ya que las pacientes fueron incluidas a partir del momento en que concurrieron a realizarse la PTOG (semana 24 de la gestación). Como la probabilidad de la disminución de la sensibilidad a la insulina causada por las hormonas hiperglucemiantes es mayor durante el segundo y tercer trimestre de gestación, la FA adquiere mayor implicancia clínica en el control del monitoreo glucémico durante estos dos últimos trimestres del embarazo^{3,24}.

Una limitación de este trabajo fue no haber alcanzado el número mínimo de pacientes estudiadas (120) para poder establecer un IR o LSN como lo indica la guía EP28A-3C del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)²⁵. No obstante, los resultados preliminares encontrados confirman la necesidad de establecer un IR o LSN específicos para la FA medida con ensayos automatizados actuales en embarazadas no diabéticas.

Establecer un LSN para la FA durante la gestación podría optimizar el control glucémico y metabólico, mejorando el cumplimiento de los objetivos terapéuticos y disminuyendo así el riesgo de complicaciones obstétricas y neonatales en las pacientes con DMG.

BIBLIOGRAFÍA

- Salzberg S, Alvariñas J, López G, Gorbán de Lapertosa S, Linari MA, Falcón E, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. ALAD 2016;6:155-158.
- Masuyama H, Hiramatsu Y. Potential role of estradiol and progesterone in insulin resistance through constitutive androstane receptor. *J Mol Endocrinol* 2011;47(2):229-39.
- Al-Noaemi MC, Shalaye MHF. Pathophysiology of gestational diabetes mellitus. The past, the present and the future. *Gestation Diabetes* 2012;25.
- Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, Gharthey FN, Awe MA. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS ONE* 2017;12(7).
- Mao Z, Wu R, Yu H, Zhang Y, Dong W, Zou L, et al. Associations of maternal fructosamine before delivery in gestational diabetes mellitus pregnancies with neonatal glucometabolic disorders. *J Diabetes Res* 2022; 2022:1-6.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- Gerszi D, Orosz G, Török M, Szalay B, Karvaly G, Orosz L, et al. Risk estimation of gestational diabetes mellitus in the first trimester. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108 (11): e1214-e1215.
- Gorbán de Lapertosa S, Sucani S, Salzberg S, Alvariñas J, Faingold C, Jawerbaum A, Rovira G; DPSG-SAD Group. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Argentina according to the Latin American Diabetes Association (ALAD) and International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria and the associated maternal-neonatal complications. *Health Care Women Int.* 2021;42(4-6): 636-656.doi:10.1080/07399332.2020.1800012.
- Programa de Evaluación Externa de Calidad (PEEC) de la Fundación Bioquímica Argentina (FBA). Disponible en: <https://www.fba.org.ar/programas-de-la-fba/peec/>.
- Programa Internacional Buenos Aires de Control de Calidad Externo en Análisis Clínicos. ProgBA. Disponible en: <https://www.cemic.edu.ar/progba/>
- Villena Gonzales W, Mobashsher AT, Abbosh A. The Progress of glucose monitoring. A review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices and sensors. *Sensors (Basel)* 2019 Feb 15;19(4):800. doi: 10.3390/s19040800.
- Saí S, Urat-Metro O. Evaluación de la linealidad y el efecto de interferencia en los dispositivos de medición de la glucemia en sangre y POCT que muestran valores altos drásticos, valores bajos o mensajes de error. *Revista de Ciencia y Tecnología de la diabetes* 2019;13:734-743.
- Kaiafa G, Veneti S, Policronopoulos G, et al. ¿Es la HbA1c un biomarcador ideal de diabetes bien controlada? *Postgrado. Medicina J* 2021;97:380-383.
- Mendes N, Tavares-Ribeiro R, Serrano F. Más allá de la glucemia plasmática y la HbA1c autocontroladas: el papel de los marcadores glucémicos no tradicionales en la diabetes mellitus gestacional. *J Obs Gynaecol* 2018;38:762-769.
- Bernier E, Lachance A, Plante AS, Lemieux P, Mourabit-Amari K, Weisnagel SJ, et al. Trimester-specific serum fructosamine in association with abdominal adiposity, insulin resistance, and inflammation in healthy pregnant individuals. *Nutrients* 2022;14(19):3999.
- Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Camiña F. La fructosamina corregida mejora tanto la correlación con la HbA1c como el rendimiento diagnóstico. *Clin Biochem* 2017; 50:110-115.
- Kruse-Jarres JD, Jarausch J, Lehmann P, et al. A new colorimetric method for the determination of fructosamine. *J Lab Med* 1989;13(7-8):245-253.
- Rebolledo OR, Actis Dato SM, Gagliardino JJ. Niveles de fructosamina en embarazadas con distinta edad de gestación y niños de primera y segunda infancia. *Rev Soc Arg Diab* 1997;31(4):131-9.
- Lin MJ, Hoke C, Ettinger B, Coyne RV. Evaluación del rendimiento técnico del ensayo de fructosamina sérica BM/Hitachi 747-200. *Clin Chem* 1996;42:244-248.
- Gounden V, Ngu M, Anastasopoulou C, Jialal I. Fructosamine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 15. Management of diabetes in pregnancy. Standards of Care in Diabetes 2025. *Diabetes Care* 1 2025; 48 (Suppl1):S306-S320.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic goals and hypoglycemia. Standards of Care in Diabetes 2025. *Diabetes Care* 1 2025;48 (Suppl1):S128-S145.
- Hartland AJ, Smith JM, Dunne, F. La corrección de la concentración sérica de fructosamina en función de la concentración total de proteína o albúmina no es adecuada durante el embarazo asiático. *Clin Chim* 2000;292:175-180.
- Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, Gharthey FN, Awe MA. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS ONE* 2017;12(7).
- CLSI. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-third edition, 2008;28:1-76.

Estudio comparativo en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 entre la pandemia de COVID-19 y un período previo: clínica al debut y motivos de internación en diabetes establecida

Comparative study in type 1 diabetes child and adolescents between COVID-19 pandemic and previous period: clinical presentation and reasons for hospitalization in known diabetes in children and adolescents

María Eugenia Andrés¹, Mabel Ferraro¹, Nuria Grimberg¹, Carla Mannucci¹, Fernando Torres²,
María Amelia Linari³

RESUMEN

Introducción: la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 ha sido devastadora, especialmente para grupos vulnerables, por este motivo es importante conocer cómo afectó la pandemia a los niños que tuvieron su debut de diabetes mellitus tipo 1 (DDT1) y aquellos con diagnóstico previo (DPDT1).

Objetivos: evaluar las características clínicas y metabólicas asociadas de los pacientes con DDT1 y las causas de internación por descompensación aguda en aquellos con DPDT1 en el período de la pandemia de COVID-19 en el Hospital y relacionarlo con el período prepandémico.

Materiales y métodos: se incluyeron pacientes menores de 19 años con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), internados en el Hospital en prepandemia (marzo de 2018 a agosto de 2019) y en pandemia (marzo de 2020 a agosto de 2021).

Resultados: se analizaron 231 internaciones de pacientes con diagnóstico de DM1, 135 en prepandemia y 96 en pandemia. El 57,6% era del sexo femenino, la edad media de 10,8±3,9 años y el índice de masa corporal (IMC) de 19±4,7. El motivo de internación (MI) más frecuente en prepandemia fue la cetoacidosis diabética (CAD) en DPDT1 con el 38,5% del total de ingresos versus un 28,1% en pandemia. El MI más frecuente en pandemia fue la CAD en DDT1 con el 40,6% del total de casos versus un 20,7% en prepandemia. Al analizar todos los MI por DDT1 versus DPDT, se observó un aumento de los primeros en pandemia 57/96 versus 53/135 (OR 2,3 IC 95% 1,3-3,8; p=0,003). Al considerar solo los MI por CAD, 39/67 DDT1 en pandemia versus 27/79 de DPDT1, esto se mantuvo (OR 2,6 IC 95% 1,3-5,2; p=0,006).

Conclusiones: la pandemia afectó la prevalencia de CAD como forma de comienzo de la DM1 en pacientes pediátricos. Los pacientes con DPDT1 presentaron mejor control glucémico y menor riesgo de internaciones. Se deben hacer esfuerzos para crear mayor conciencia acerca de la DM1 en los niños y sus familias, así como la importancia de buscar orientación médica oportuna.

Palabras clave: diabetes infantil; pandemia de COVID-19; cetoacidosis diabética; debut; internación.

ABSTRACT

Introduction: the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has been devastating, particularly for vulnerable groups. It is important to know how the COVID-19 pandemic impacted the onset forms of type 1 diabetes (OT1D) and the acute complications of patients with a previous diagnosis of type 1 diabetes (PDT1D).

Objectives: to evaluate the clinical and metabolic characteristics associated with the pediatric patient with OT1D and hospitalization due to acute complications in patients with a PDT1D in the COVID19 pandemic period in the Hospital and compare it to the non-pandemic period.

Materials and methods: retrospective, observational study. Under 19 years old patients with type 1 diabetes (T1D), admitted at Hospital in the pre-pandemic period (from March 2018 to August 2019) and during the pandemic (from March 2020 to August 2021) were included.

Results: A total of 231 inpatient diagnosed with T1D were analyzed, 135 in pre-pandemic and 96 in pandemic. The mean age was 10.8±3.9 years, the mean BMI 19±4.7; 57.6% were female. The most frequent hospitalization reason (HR) in pre-pandemic was diabetes ketoacidosis (DKA) episodes in PDT1D with 38.5% of total admissions and drops to 28.1% in pandemic. The most frequent HR in pandemic was OT1D in DKA with 40.6% of the total cases vs. 20.7% in pre-pandemic. When analyzing all the HR by OT1D vs PDT1D an increase in the first in pandemic 57/96 vs 53/135 was demonstrated (OR 2.3 95%CI 1.3-3.8; p=0.003). This remain stable when considering only the DKA: 39/67 OT1D in pandemic vs. 27/79 PDT1D (OR 2.6 95%CI 1.3-5.2; p=0.006).

Conclusions: The pandemic affected the prevalence of DKA in OT1D among pediatric patients. PDT1D patients presented better glycemic control and lower risk of hospitalizations. Efforts should be done to continuously raise awareness about diabetes in children and their families as well as the importance of seeking timely medical guidance.

Key words: childhood diabetes; COVID-19 pandemic; diabetes ketoacidosis; debut; hospitalization.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (21-28)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (21-28)

¹ Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Comité de Docencia e Investigación, Consultorios Externos, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Doctora en Ciencias de la Salud, Docente Universitaria, Maestría en Diabetes, Universidad Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Eugenia Andrés

E-mail: mandres@intramed.net

Fecha de trabajo recibido: 30/11/2024

Fecha de trabajo aceptado: 24/2/2025

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

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) resulta de la deficiencia de insulina y del aumento de los niveles de las hormonas de contrarregulación: glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento^{1,2,3}. En la mayoría de los casos, la CAD puede originarse por la omisión de la dosis de insulina, por la interrupción de la administración de insulina en niños que usan una bomba de insulina, por el manejo inadecuado de una infección o como una forma de presentación de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1). La combinación de deficiencia absoluta o relativa de insulina y las altas concentraciones de hormonas de contrarregulación provocan un estado catabólico acelerado con aumento de la producción hepática y renal de glucosa (a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis) y alteración de la utilización periférica de la glucosa, lo que produce hiperglucemia e hiperosmolaridad. Este desequilibrio entre la insulina y las hormonas de contrarregulación causa aumento de la lipólisis con formación de cuerpos cetónicos que llevan a cetosis y acidosis metabólica. La hiperglucemia que excede el umbral renal habitual junto con la cetonemia causa diuresis osmótica y pérdida de electrolitos (sodio, potasio, fosfato, magnesio) que conducen a la deshidratación, a menudo agravada por vómitos asociados con cetosis. Estos cambios estimulan aún más la producción de cortisol y adrenalina, aumentando la hiperglucemia y la cetonemia. La acidosis láctica por hipoperfusión puede contribuir a la acidosis^{4,5}. La hiperglucemia también provoca un estado inflamatorio que aumenta la resistencia a la insulina y está involucrada en la fisiopatología de varias de las complicaciones de la CAD. Si este ciclo no se interrumpe con insulina exógena junto con terapia de líquidos y electrolitos, se producirá una deshidratación fatal y acidosis metabólica⁶.

La pandemia provocada por el SARS-CoV-2 ha sido devastadora, particularmente para los adultos mayores y grupos vulnerables. Las personas con una enfermedad crónica como la DM tuvieron un mayor riesgo de presentar formas graves de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)⁷. Algunos niños experimentaron manifestaciones severas y se informaron muertes pediátricas^{8,9}. Una de las bases de la pediatría es el cuidado sobre la extrapolación de la práctica de los adultos a los niños. Muchas publicaciones informaron resultados desfavorables en la asociación COVID-19 y DM, sin enfatizar que los

datos reportados eran de adultos, frecuentemente adultos mayores con comorbilidades.

Estas preocupaciones y el temor al contagio llevaron a un aumento en la frecuencia y gravedad de la CAD debido, en parte, a que las familias mostraron resistencia a concurrir a los centros de atención médica, especialmente donde se agruparon los casos de COVID-19^{10,11}.

La escasez de datos sobre muchos aspectos de cómo la COVID-19 afectó a los niños con DM, tanto de nueva aparición como establecida, aumentó la preocupación en el tema. Las estadísticas mundiales sobre la incidencia de CAD grave varían entre el 22% y el 37%. Una cuarta parte de los profesionales sanitarios informó retrasos en el diagnóstico y un aumento de la tasa de CAD en una gran encuesta mundial durante la pandemia¹².

Justificación de la investigación

Hubo dificultades en el reconocimiento temprano de los síntomas de la DM1, tanto por parte de los proveedores de atención médica como por las familias. La identificación temprana de los signos de inicio de la DM y una intervención oportuna podrían prevenir casos de CAD o al menos permitir implementar un tratamiento temprano.

Los pacientes con su debut de diabetes mellitus tipo 1 (DDT1) durante la pandemia pueden haber enfrentado dificultades para acceder a las consultas médicas. Los sistemas de salud se encontraron abrumados por la atención de los casos de COVID-19^{10,11,13}, lo que podría haber limitado los recursos disponibles. Además, muchos cuidadores pueden haber experimentado miedo por acudir a los centros de salud debido al riesgo de exposición al virus^{10,11}.

Estas barreras en el acceso a la atención médica y a la falta de seguimiento adecuado pueden haber tenido consecuencias graves para los pacientes con DM1. El control y el manejo adecuados de la enfermedad son de vital importancia para prevenir complicaciones a largo plazo y reducir el riesgo de hospitalizaciones.

Comprender el impacto de la pandemia en el diagnóstico y el manejo de la DM1 favorece al momento de la toma de decisiones sobre las estrategias de prevención, detección temprana y atención de la DM en situaciones similares en el futuro. Asimismo, podrían ayudar a desarrollar medidas para garantizar un acceso continuo y seguro a la atención médica durante las emergencias sanitarias.

OBJETIVOS

Como objetivo general, se planteó evaluar las características clínicas y metabólicas asociadas del paciente pediátrico al debut diabético y las causas de internación por descompensación aguda en aquel con diagnóstico previo en el período de pandemia de COVID-19 en el Hospital y relacionarlo con el período no pandémico.

Los objetivos específicos fueron: identificar si la infección por el virus SARS-CoV-2 tuvo efecto en la presencia de complicaciones metabólicas, infecciosas o de otros órganos en pacientes pediátricos internados con diagnóstico de DM1; evaluar la asociación entre el retraso del diagnóstico y el valor de hemoglobina glicada (HbA1c); analizar cuáles fueron las variables que más se asociaron a formas graves de CAD.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo observacional, que incluyó pacientes menores de 19 años con diagnóstico de DM1 internados en un centro de atención de tercer nivel por el virus SARS-CoV-2 en el período del 20 de marzo de 2018 al 31 de agosto de 2019 (prepandemia) y el período del 20 de marzo de 2020 al 31 de agosto de 2021 (pandemia). La muestra fue no probabilística.

Se definió CAD a la descompensación metabólica aguda de la DM1 con pH menor a 7,30 y/o bicarbonato menor a 15 mEq/L, y se definió CAD grave al pH menor a 7,10 y bicarbonato menor a 5 mEq/L⁶. Se definió "cetosis" a la descompensación aguda de la DM1 con presencia de hiperglucemia y cetonemia mayor a 0,6 mmol/l sin acidosis.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con DM1 menores de 19 años internados en el hospital con diagnóstico de DM en el período prepandemia (pacientes internados desde el 20 de marzo de 2018 al 31 de agosto de 2019) y período de pandemia (pacientes internados desde el 20 de marzo de 2020 al 31 de agosto de 2021). Se excluyeron pacientes derivados de otros centros.

La unidad de análisis estuvo constituida por cada uno de los niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de DM1 que fueron internados en el Hospital en los períodos considerados como prepandemia y pandemia.

Se aplicaron variables de tipo cuantitativo: edad, talla, peso corporal, índice de masa corporal (IMC), HbA1c, tiempo de evolución de la DM1, tiempo de inicio de los síntomas (en pacientes con debut diabé-

tico, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de hiperglucemia y el diagnóstico de DM1), pH y bicarbonato. Y variables de tipo cualitativo, nominales dicotómicas: sexo, pertenencia sin obra social/ con obra social/prepaga, motivo de internación (MI), ocupación parental, nivel educativo de los padres, domicilio, anticuerpos (IAA, IA2A, GADA, ZincT8).

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables se utilizaron frecuencias absolutas y porcentuales para las variables categóricas, y media o mediana con desvío estándar (DE) en intervalo intercuartílico para las variables continuas según ajuste o no a normalidad. Para evaluar la asociación entre las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado y el coeficiente de contingencia, y para comparar las variables continuas la prueba de t para muestras independientes dado que todas ajustaban a normalidad. Todos los resultados se presentaron con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se asumió como significativo un valor de $p < 0,05$. Análisis de datos con SPSS 20.0.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Los datos que identificaron a los pacientes fueron tratados en forma confidencial como lo exige la ley 25326 de protección de datos personales. El presente trabajo se realizó según las normas internacionales, compromiso de conocimiento y aceptación de la Declaración de Helsinki, pautas (CIOMS-OMS Ginebra 2002), Guías de Buenas Prácticas Clínicas (GCP), Conferencia de Armonización, Declaraciones y Pactos a los que adhiere la República Argentina con jerarquía constitucional y las Declaraciones Universales e Internacionales de la UNESCO aplicables a la investigación biomédica.

RESULTADOS

Se registraron 238 internaciones en el período considerado. Se excluyeron 7 por falta de datos registrados en las historias clínicas. Se analizaron 231 internaciones de pacientes con diagnóstico de DM1, correspondiendo 135 al período prepandemia y 96 al de pandemia. Para el total de la muestra, 133 (57,6%) correspondieron al sexo femenino, la edad promedio fue de $10,8 \pm 3,9$ años y el IMC promedio de $19 \pm 4,7$. Todos los pacientes se encontraban escolarizados y el 98,8% era de nacionalidad argentina. El resto de las variables analizadas se detallan en la Tabla 1.

Comparación de ambos períodos

El motivo de internación (MI) más frecuente en el período prepandemia fueron los episodios de CAD de los pacientes que tenían diagnóstico previo de DT1 (DPDT1) con el 38,5% del total de ingresos. Este motivo de internación descendió al 28,1% en pandemia. Por su parte, el MI más frecuente en el período de pandemia fue el debut de la diabetes tipo 1 (DDT1) en CAD con el 40,6% del total de los casos de este período, comparado con un 20,7% en prepandemia (se duplicó la proporción de internaciones por debut diabético en CAD en pandemia con respecto a la prepandemia, pasando de 28/135 [20,7%] a 39/96 [40,6%] del total). Del mismo modo, al analizar todos los MI por debut DM1 versus el diagnóstico previo de DM1, se observó un aumento de la proporción de los primeros en pandemia 57/96 versus 53/135 (OR 2,3 IC 95% 1,3-3,8; $p=0,003$). Esta diferencia se mantuvo también al considerar solo los episodios de CAD sin tener en cuenta las internaciones por cetosis, debut en período de estado y otras causas de internación. Si consideramos el total de internaciones por CAD, se encontró que 39/67 DDT1 se presentaron en pandemia versus 27/79 DPDT1 (OR 2,6 IC95% 1,3- 5,2; $p=0,006$). No hubo diferencias en la proporción de las formas graves entre ambos períodos (Tabla 1).

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de la hiperglucemia y el diagnóstico de DM1 fue menor en el período de pandemia que en la prepandemia ($18,8\pm 10,2$ días versus $52\pm 12,1$ días; $p<0,01$).

Los pacientes con DPDT1 internados durante la pandemia tuvieron menor tiempo de evolución de su DM que los internados en prepandemia ($2,1\pm 3,7$ años versus $3,1\pm 3,6$ años; $p=0,04$).

El análisis de los parámetros de laboratorio estudiados mostró valores inferiores de bicarbonato en pandemia.

En el nivel educativo parental predominó el secundario incompleto y el universitario incompleto durante la pandemia no resultando significativo, pero muy cercano al valor de significancia (coeficiente de contingencia 0,2; $p=0,005$). La condición

laboral de los padres tampoco mostró asociación con el período.

Análisis de los pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2

Sobre 96 internaciones en pandemia, solo 6 tuvieron PCR positiva para COVID-19, 3 con cetosis (DPDT1), 2 con CAD DDT1 y 1 con cetosis DDT1. Los 2 pacientes con CAD y DDT1 e infección por el virus SARS-CoV2 fueron formas graves con requerimientos de asistencia respiratoria mecánica en terapia intensiva.

Análisis de las formas graves de DM1

Se registraron 52 internaciones por formas graves, 25 en prepandemia y 27 en pandemia (Tabla 2). Como era de esperar, se encontró asociación con los valores de pH y bicarbonato, y las formas graves. El resto de las variables analizadas se muestra en la Tabla 2.

Si se tienen en cuenta solo los pacientes con debut de DM1, al comparar ambos períodos (pre-pandemia y pandemia), 11 tuvieron DDT1 grave en prepandemia y 18 en pandemia. Si se tienen en cuenta los episodios en pacientes con diagnóstico previo de DM1, en prepandemia fueron 14 y en pandemia 9. Así se observó que, durante el período de pandemia, del total de los 27 pacientes con formas graves, 18 fueron DDT1 (70,8%). En cambio, en el período previo a la pandemia, sobre 25 casos graves totales, 11 (44%) fueron los pacientes con debut diabético (OR 3,1 IC 95% 0,9-10,1; $p=0,06$) (Tabla 3).

Análisis de anticuerpos en pacientes internados por DDT1 y su relación con la pandemia

Durante ambos períodos se analizaron los anticuerpos en 50 pacientes internados por debut DM1, de los cuales 42 fueron positivos para al menos un anticuerpo. No se observó asociación entre la presencia de anticuerpos y el período en estudio (prepandemia o pandemia). Tampoco se halló asociación con formas graves (Tabla 4).

	Total	Prepandemia	Pandemia	p
N	231	135	96	
Características demográficas				
Edad (años)*	10,8±3,9	11,15 ± 3,74	10,4± 4,1	NS
Sexo femenino/masculino**	133/98	79/56	54/42	NS
Índice de masa corporal*	19,2 ± 4,7	19,5 ± 4,8	18,7 ± 4,5	NS
Domicilio GBA/CABA**	175/53	98/37	77/16	NS
Sin cobertura/con cobertura**	144/87	79/56	65/31	NS
Educación parental***				NS
Primaria incompleta	46	35 (28,2%)	11 (12,4%)	
Hasta secundaria incompleta	97	50 (40,3%)	47 (52,8%)	
Hasta universitario incompleto	61	31 (25%)	30 (33,7%)	
Universitario incompleto	9	8 (6,5%)	1 (1,1%)	
Ocupación parental***				NS
Autónomo	122	67 (52,3%)	55 (60,4%)	
Empleado	85	51 (39,8%)	34 (37,4%)	
Desempleado	12	10 (7,8%)	2 (2,2%)	
Motivo de internación***				0,02
CAD (DPDT1)	79	52 (38,5%)	27 (28,1%)	
Cetosis (DPDT1)	20	13 (9,6%)	7 (7,3%)	
Otras (DPDT1)	22	17 (12,6%)	5 (5,2%)	
Debut CAD	67	28 (20,7%)	39 (40,6%)	
Debut cetosis	37	21 (15,6%)	16 (16,7%)	
Debut período de estado	6	4 (3%)	2 (2,1%)	
Evolución				
Inicio de los síntomas* (DDT1)	23,4±12,1	52±12,1	18,8±10,2	<0,001
Tiempo de evolución* (DPDT1)	2,7±3,7	3,1±3,6	2,1±3,7	0,04
Formas debut				
Sí/no**	110/121	53/82	57/39	0,003
Formas graves				
S/no**	52/96	25/55	27/41	NS
Pruebas de laboratorio				
HbA1c*	11,2±2,4	11,1±2,2	11,4±2,5	NS
ph*	7,1±0,1	7,2±0,1	7,1±0,1	NS
HCO3*	12,2±6,7	13,2±11,1	11,1±6,4	0.04

CAD: cetoacidosis diabética; GBA: Gran Buenos Aires; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; DDT1: debut de diabetes mellitus tipo 1; DPDT1: diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1; NS: no significativa.

*media ± desvío estándar (prueba de t para muestras independientes).

**prueba de chi-cuadrado.

*** coeficiente de contingencia.

Tabla 1: Características demográficas, clínicas y metabólicas.

	Formas graves	Formas no graves	p
n = 148	52	96	
Características demográficas			
Edad (años)*	10,1±4,4	11,4±3,7	NS
Sexo femenino/masculino**	26/26	59/37	NS
Índice de masa corporal*	18,3±4,5	19,4±4,5	NS
Domicilio Gba/CABA**	39/12	72/23	NS
Sin cobertura/con cobertura**	37/15	62/34	NS
Educación parental***			
Primaria incompleta	11 (23,4%)	19 (21,6%)	
Hasta secundaria incompleta	23 (48,9%)	44 (50%)	
Hasta universitario incompleto	9 (19,1%)	22 (25%)	
Universitario completo	4 (8,5%)	3 (3,4%)	
Ocupación parental***			
Autónomo	31 (62%)	52 (57,8%)	NS
Empleado	18 (36%)	33 (36,7%)	
Desempleado	1 (2%)	5 (5,6%)	
Evolución			
Inicio de los síntomas*	24,5±12,6	23,5±12,5	NS
Tiempo de evolución*	2,7±4,2	3,3±3,8	NS
Formas debut (DDT1)			
Sí/no**	29/33	38/58	NS
Pruebas de laboratorio			
HbA1c*	11,5±1,9	11,1±2,4	NS
pH*	7,1±0,1	7,2±0,1	<0,001
HCO3*	5,5±2,8	12,4±4,1	<0,001

Gba: Gran Buenos Aires; CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; DDT1: debut de diabetes mellitus tipo 1; NS: no significativa.

*media ± desvío estándar (prueba de t para muestras independientes).

**prueba de chi-cuadrado.

*** coeficiente de contingencia.

Tabla 2: Variables analizadas de las formas graves.

	Prepandemia	Pandemia	Total
DPDT1	14	9	23
DDT1	11	18	29
Total	25	27	52

DDT1: debut de diabetes mellitus tipo 1; DPDT1: diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1.

Tabla 3: Análisis de cetoacidosis diabética grave.

	Positivo	Negativo	p
Prepandemia/pandemia	18/24	1/7	NS
Formas graves/no graves	11/2	20/0	NS

**prueba de chi-cuadrado. NS: no significativa.

Tabla 4: Análisis de la presencia de anticuerpos*.

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que durante la pandemia la proporción de internaciones debidas a debut en CAD en niños, niñas y adolescentes menores de 19 años con DM1 se duplicó, comparada con el período de prepandemia. Los resultados es-

tarían en línea con estudios recientes italianos, alemanes, británicos y australianos que informaron un mayor número de internaciones por CAD como forma de comienzo de su DM1 durante la pandemia de COVID-19¹³⁻²⁴. La evidencia sugiere un retraso en la búsqueda de atención médica^{10,11}, el cual se atribuyó al miedo al contagio por parte de las familias, a la cancelación de varios servicios médicos o al cierre de algunos centros por aumento de contagios entre el personal médico y los pacientes ingresados^{10,11,15,16}.

Varios estudios informaron que la duración de los síntomas durante la pandemia fue comparable a la duración de los síntomas en prepandemia¹⁷⁻¹⁹. Este hallazgo sugiere que el retraso en el diagnóstico de la DM1 no es la única causa de un mayor riesgo de CAD. Este resultado también podría estar respaldado por los niveles de la HbA1c sin cambios informados durante la pandemia^{20,21}.

Un hecho que ha marcado la atención sanitaria durante los primeros meses del confinamiento fue la atención parcial para apoyar la asistencia a enfermos con COVID-19 y la limitación en las consultas presenciales²², priorizando las telefónicas. Esta disfunción de la atención presencial ha podido influir en aspectos como la gravedad de presentación^{23,24}.

Al analizar todos los motivos de internación en pacientes con DDT1 versus con DPDT1, se observó una disminución significativa de la proporción de los con DPDT1 en pandemia. Esto se mantuvo incluso al considerar solo las internaciones por CAD en DDT1 (40,6%) versus las internaciones por CAD en DPDT1 (28,1%). Otros autores encontraron un buen control glucémico en los pacientes con diagnóstico previo de DM1 durante el período de confinamiento, lo cual podría deberse a la estrecha supervisión de los padres que permanecían en casa, los niveles de glucosa en sangre que fueron monitoreados de manera más estricta durante este período o al mayor uso de la tecnología relacionada con la DM en algunos países²⁵, lo cual llevó también al acceso a consultas virtuales con mayor periodicidad y así a un mayor control metabólico por el médico diabetólogo de cabecera³³. Además, durante el confinamiento disminuyeron las fluctuaciones atribuibles a una nutrición menos adecuada y a la imprevisibilidad de las actividades al aire libre (escuela, actividad física). La mayoría de los estudios de Europa y EE. UU. coincide en que la cuarentena tuvo un efecto beneficioso en el control diabético de niños y adolescentes con DM1. Según estos estudios, los dispositivos de monitoreo continuo de glucosa (MCG) arrojaron

mejores resultados en niños, niñas y adultos con DM1, aunque se reportaron peores niveles de glucosa en adolescentes³⁴. Además, se informó una mejora del control metabólico en pacientes pediátricos mal controlados. Los factores que contribuyeron a esta mejora del control de la DM fueron la edad avanzada, el aumento del ejercicio, el uso de dispositivos de MCG, el empleo de la telemedicina y una mayor supervisión de los padres de los pacientes pediátricos durante la cuarentena²⁵⁻³⁴.

A pesar de no obtener diferencias significativas entre las formas graves de CAD en ambos períodos, sí se observó que el 70,8% de dichas formas se encontró en pacientes con DDT1 versus el 44% de los episodios de CAD de DPDT1 en pandemia. Muchas publicaciones han definido CAD grave teniendo en cuenta solo el valor de pH en sangre¹⁴. En este estudio, en dicha definición también se incluyó el valor de bicarbonato, lo cual hace más robusto el resultado. En el análisis de las formas graves de CAD solo tuvieron relación significativa los valores más bajos de pH y bicarbonato.

En cuanto a los parámetros de laboratorio, solo se presentaron valores inferiores de bicarbonato en pandemia. Hubo carencia de datos de valor de urea, si bien es un marcador de gravedad.

El nivel educativo mostró un aumento significativo del porcentaje de padres con nivel hasta secundario incompleto y universitario incompleto durante la pandemia. Esto posiblemente explique una supervisión más eficiente de los pacientes con DPDT1 por sus padres, con mejor acceso a la consulta médica y a la tecnología durante la pandemia. La condición laboral de los padres no mostró asociación con el período estudiado.

En cuanto a la asociación de los pacientes que presentaron su debut de DM1 e infección por SARS-CoV-2, del total solo 3 fueron positivos para COVID-19 y 2 comenzaron su DM1 en CAD grave, y fueron los únicos pacientes que tuvieron altos niveles de requerimiento de insulina (más de 2U/kg/día), altas dosis de inotrópicos, necesitaron asistencia respiratoria mecánica y diálisis peritoneal. Distintas publicaciones mostraron que el virus SARS-CoV-2 podría conducir a la DM. Según nuestra experiencia, esta resistencia a la insulina amplificada no tiene precedentes.

Con respecto a la relación entre la presencia de anticuerpos y el período en estudio (prepandemia o pandemia), no se encontró asociación. Tampoco se observó asociación con formas graves.

Las limitaciones de este trabajo, propias de un estudio retrospectivo, fueron datos no registrados,

así como el tiempo de evolución de los síntomas previos no es exacto debido al carácter subjetivo y retrospectivo del relato. Se desconoce si estos síntomas han podido pasar desapercibidos o ser atribuidos al confinamiento, o incluso ser detectados más precozmente al estar más controlados. Aun así, dado que la mayoría de las variables analizadas fueron parámetros bioquímicos, no cabe el sesgo de interpretación ni de selección, haciendo válidos estos resultados. No se pudo determinar la incidencia de comienzo de la DM1 ya que hubo casos diagnosticados que acudieron a otros centros de atención, por lo que estos datos no serían reales y quizás estén subestimados.

CONCLUSIONES

La frecuencia de CAD como forma de comienzo de la DM1 en pediatría aumentó en la pandemia en relación con los años anteriores. Este cambio se produjo en un entorno de baja incidencia de infecciones por COVID-19 en la población pediátrica y sin anticuerpos detectables contra el SARS-CoV-2 en niños con DM1 recién diagnosticada. El período de aislamiento pudo haber creado barreras en la accesibilidad de la atención médica, lo que llevó a un diagnóstico tardío y una presentación agravada de la DM1. En cambio, distinta fue la experiencia en los pacientes con diagnóstico previo de DM1. Se encontró que, durante el confinamiento, presentaron un mejor control glucémico, con menor riesgo de internaciones y complicaciones, tanto por su enfermedad de base como por el riesgo de contraer COVID-19. Esto posiblemente se debió a una mayor supervisión por parte de los padres y adultos que permanecieron en los hogares, a un monitoreo más estricto de sus glucemias y al mayor uso de la tecnología al servicio de la DM, permitiendo así el acceso a consultas virtuales con mayor periodicidad y a la posibilidad de un mayor control metabólico por el médico diabetólogo de cabecera.

En los pacientes con diagnóstico previo de DM1, la pandemia, entre otros factores, permitió una nueva forma de relación médico-paciente que, junto con el desarrollo tecnológico, facilitó el acceso a la consulta médica. Si bien es probable que estemos frente a un cambio de paradigma, es tarea del profesional de la salud no perder de vista la importancia de la mirada empática y el contacto físico con el paciente que fortalecieron, desde la era hipocrática, dicha relación.

Teniendo en cuenta las limitaciones de este trabajo recomendamos que todo servicio de referencia

en diabetes infantil cuente con un registro completo de los datos demográficos, antropométricos, de laboratorio y de tratamiento, especialmente al debut y en cada una de las interurrencias de la DM1.

En situaciones críticas y de pandemia se debe tener especial cuidado en la subestimación de los síntomas de la DM. Sería muy importante asegurar la educación continua a través de programas a distancia o cursos virtuales de los prestadores de salud que reciben a niños y adolescentes en unidades de urgencias o en consultorios pediátricos de las distintas formas de comienzo de la DM. Las nuevas tecnologías que pueden detectar 3β-hidroxibutirato en la sangre parecen brindar una oportunidad para la identificación y el tratamiento temprano de la CAD.

BIBLIOGRAFÍA

- Foster D, McGarry J. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983; 309:159-169.
- Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335-1343.
- Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:40.
- Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2015; 373:548-559.
- Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, et al. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012; 27:132-137.
- Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-177.
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al; CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020; 63:1500-1515.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al; Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-346.
- Kalyanaraman M, Anderson MR. COVID-19 in children. *Pediatr Clin North Am* 2022; 69:547-571.
- Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:e10-e11.
- Baum A, Schwartz MD. Admissions to veterans affairs hospitals for emergency conditions during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2020;324:96-99.
- American Academy of Pediatrics and the Children's Hospital Association. Children and COVID- 19: state data report. Disponible en: <https://downloads.aap.org/AAP/PDF/AAP%20and%20CHA%20-%20Children%20and%20COVID-19%20State%20Data%20Report%207.30.20%20FINAL.pdf>.
- Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2021;38:e14417.
- Loh C, Weihe P, Kuplin N, et al. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2021;122:154842.
- Lynn RM, Avis JL, Lenton S, Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: a snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2021;106:e8.
- Roland D, Harwood R, Bishop N, et al. Children's emergency presentations during the COVID-19 pandemic. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:e32-e33.
- Boboc AA, Novac CN, Ilie MT, et al. The impact of SARS-CoV-2 pandemic on the new cases of T1DM in children. A single-centre cohort study. *J Pers Med* 2021;11:551.
- Dzygalo K, Nowaczyk J, Szwillig A, Kowalska A. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2020;26:167-175.
- Zubkiewicz-Kucharska A, Seifert M, Stepkowski M, Noczyńska A. Diagnosis of type 1 diabetes during the SARS-CoV-2 pandemic: Does lockdown affect the incidence and clinical status of patients? *Adv Clin Exp Med* 2021;30:127-134.
- Danne T, Lanzinger S, de Bock M, Rhodes ET et al. A worldwide perspective on COVID-19 and diabetes management in 22,820 children from the SWEET project: diabetic ketoacidosis rates increase and glycemic control is maintained. *Diabetes Technol Ther* 2021;23:632-641.
- Di Dalmazi G, Maltoni G, Bongiorno C, et al. Comparison of the effects of lockdown due to COVID-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: CGM study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8:e001664.
- Albañil Ballesteros MR. Pediatría y COVID-19. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2020; 22:125-128.
- McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, et al. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus. A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabet Med* 2021; 38:e14640.
- Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2021 Jan;38:e14417.
- Danne T, Limbert C. COVID-19, type 1 diabetes, and technology: why paediatric patients are leading the way. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:465-467.
- Fernández E, Cortázar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:108348.
- Christoforidis A, Kavoura E, Nemtsa A, et al. Coronavirus lockdown effect on type 1 diabetes management on children wearing insulin pump equipped with continuous glucose monitoring system. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;166:108307.
- De Angelis R, Lupoli R, Masulli M, et al. Blood glucose control during lockdown for COVID-19: CGM metrics in Italian adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:e88-e89.
- Minuto N, Bassi M, Montobbio C, et al. The effect of lockdown and physical activity on glycemic control in Italian children and young patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:690222.
- Tornese G, Ceconi V, Monasta L, et al. Glycemic control in type 1 diabetes mellitus during COVID-19 quarantine and the role of in-home physical activity. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:462-467.
- Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at the time of diabetes diagnosis in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343:d4092.
- Sánchez-Conejero M, González de Buitrago Amigo J, Tejado Bravo ML, de Nicolás Jiménez JM. Impact of COVID-19 lockdown on glucemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *An Pediatr (Engl Ed)* 2021;97:22-29.
- Predieri B, Leo F, Candia F, et al. Glycemic control improvement in Italian children and adolescents with type 1 diabetes followed through telemedicine during lockdown due to the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:595735.
- Di Dalmazi G, Maltoni G, Bongiorno C, et al. Comparison of the effects of lockdown due to COVID-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: CGM study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001664.

Guía para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el adulto

Guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus in adults

Coordinadora: Carla Musso¹

Autores: Víctor Commendatore², Alejandro de Dios³, Alicia Elbert⁴, María Cristina Faingold⁵, Gustavo Frechtel⁶, Graciela Fuente⁷, Silvia Gorban de Lapertosa⁸, León Litwak⁹, Carla Musso¹, Martín Rodríguez¹⁰, Gabriela Rovira¹¹, Susana Salzberg¹², Hugo Sanabria¹³, Isaac Sinay¹⁴, María Yuma¹⁵

Compiladora: Andrea Morejón¹⁶

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus (DM) es una de las condiciones crónicas más prevalentes en el mundo que afecta a 537 millones de personas; el 90% de los casos corresponde a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo que representa un significativo desafío para los sistemas de salud.

Objetivos: a) actualizar la Guía de Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) publicada en 2016; b) proporcionar al equipo de salud una herramienta actualizada para optimizar el manejo terapéutico de las personas que viven con esta enfermedad, basada en la evidencia más reciente.

Materiales y métodos: se convocó a un grupo de expertos, miembros titulares de la SAD, para revisar la evidencia disponible y realizar una actualización de las recomendaciones para el tratamiento de la DM2. Se designó un responsable de redacción para la compilación final del documento.

Resultados: el manejo integral de la DM2 debe abordar no solo la alimentación y la actividad física, sino también aspectos claves del estilo de vida saludable como la cesación tabáquica, la abstinencia del consumo de alcohol, la higiene del sueño y la atención de la salud mental. Estos componentes constituyen la base de la terapéutica y deben considerarse en todas las etapas del tratamiento. La metformina sigue siendo un fármaco de primera línea, siempre que no existan contraindicaciones o intolerancia. En la selección del tratamiento farmacológico, es fundamental considerar la presencia de comorbilidades, especialmente la enfermedad cardiovascular. La presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o de factores de alto riesgo cardiovascular debe orientar a la priorización temprana de agentes como los agonistas del receptor de GLP-1, los cuales demostraron reducir los eventos cardiovasculares. En personas con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, los inhibidores de SGLT2 se recomiendan porque su eficacia y seguridad en estos contextos están ampliamente respaldadas por la evidencia. Por otro lado, la presencia de obesidad debe orientar la elección de fármacos que no solo controlen la glucosa, sino que también favorezcan la pérdida de peso. Los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de SGLT2 tienen efectos beneficiosos en este aspecto. Es importante destacar que todas las clases de fármacos anti-diabéticos, incluidos la insulina y sus análogos, pueden usarse como monoterapia o en combinación, respetando las contraindicaciones específicas y evitando el uso concomitante de fármacos con mecanismos de acción redundantes. El tratamiento debe ser reevaluado periódicamente cada 3-6 meses para evitar la inercia terapéutica y asegurar la optimización del control.

ABSTRACT

Introduction: diabetes mellitus (DM) is one of the most prevalent chronic conditions worldwide, affecting 537 million people; 90% of cases are type 2 diabetes mellitus (T2DM), which represents a significant challenge for health systems.

Objectives: a) to update the Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Guidelines of the Argentine Diabetes Society (SAD), published in 2016; b) to provide healthcare providers with an updated tool to optimize the therapeutic management of people living with this disease, based on the latest evidence.

Materials and methods: a group of experts, full members of the SAD, was convened to review the available evidence and update the recommendations for the treatment of T2DM. A responsible editor was designated for the final compilation of the document.

Results: comprehensive management of T2DM should address not only diet and physical activity, but also key aspects of a healthy lifestyle such as smoking cessation, abstinence from alcohol consumption, sleep hygiene, and mental health care. These components constitute the basis of therapy and should be considered at all stages of treatment. Metformin remains a first-line drug, provided there are no contraindications or intolerance. When selecting pharmacological treatment, it is essential to consider the presence of comorbidities, especially cardiovascular disease. The presence of atherosclerotic cardiovascular disease or high cardiovascular risk factors should guide early prioritization of agents such as GLP-1 receptor agonists, which have been shown to reduce cardiovascular events. In people with heart failure or chronic kidney disease, SGLT-2 inhibitors are recommended because their efficacy and safety in these settings are widely supported by evidence. Furthermore, the presence of obesity should guide the choice of drugs that not only control glucose but also promote weight loss. GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors have beneficial effects in this regard. It is important to emphasize that all classes of antidiabetic drugs, including insulin and its analogues, can be used as monotherapy or in combination, respecting specific contraindications and avoiding the concomitant use of drugs with redundant mechanisms of action. Treatment should be periodically re-evaluated every 3–6 months to avoid therapeutic inertia and ensure optimal control.

Conclusiones: los algoritmos propuestos sintetizan las recomendaciones actualizadas, y reflejan el avance en la evidencia científica, incorporando nuevas terapias y estrategias, y orientando la toma de decisiones sobre el tratamiento de la DM2 con un enfoque integral.

Conclusions: the proposed algorithms synthesize updated recommendations and reflect advances in scientific evidence, incorporating new therapies and strategies, and guiding decision-making regarding the treatment of type 2 diabetes with a comprehensive approach.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (29-66)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (29-66)

- ¹ Coordinadora de Diabetes, Hospital Universitario, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Director de la Maestría en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes-Universidad Nacional del Nordeste (SAD-UNNE), Corrientes, Argentina
- ³ Fellow de la División Nutrición del Hospital de Clínicas José de San Martí, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Directora del Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA), Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Profesor Titular del Departamento de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Director de Docencia e Investigación, Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Consultora de la Unidad de Nutrición y Diabetes, Hospital Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁸ Profesora Titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina
- ⁹ Profesor Consulto del Instituto Universitario del Hospital Italiano, Médico Asociado del Servicio Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁰ Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Cuyo, Mendoza, Argentina
- ¹¹ Coordinadora de Endocrinología y Diabetes, Hospital Materno Infantil de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹² Directora del Departamento de Investigaciones Clínicas, Instituto Centenario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹³ Jefe del Programa de Prevención Cardiovascular y de la Unidad de Diabetes, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁴ Asesor de la Unidad de Diabetes, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁵ Médica de Planta, Centro de Diabetes y Enfermedades Asociadas, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

- ¹⁶ Médica Endocrinóloga, Unidad Metabólica-Diabetes, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Carla Musso
E-mail: mussocar@hotmail.com
Fecha de trabajo recibido: 20/1/2025
Fecha de trabajo aceptado: 26/2/2025

Conflictos de interés: el Dr. Alejandro de Dios recibe honorarios por investigación de parte de los laboratorios Eli Lilly, Novo Nordisk y Boehringer Ingelheim. La Dra. María Cristina Faingold es oradora de los laboratorios Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Gador y Raffo, y miembro del consejo asesor de los laboratorios Novo Nordisk, Sanofi y Astra Zeneca. La Dra. María Yuma es oradora del laboratorio Boehringer Ingelheim. La dra. Silvia Gorban de Lapertosa es disertante del laboratorio Casasco. La Dra. Carla Musso se desempeña como disertante de los laboratorios Casasco, AstraZeneca, Sanofi, Novo Nordisk, Sigfried, Roemmers, Boehringer Ingelheim y Abbott. La Dra. Susana Salzberg es investigadora principal de protocolos de investigación de los laboratorios Eli Lilly y Novo Nordisk, y realiza actividades docentes del laboratorio Boehringer Ingelheim. La Dra. Alicia Albert es oradora de los laboratorios AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Raffo y Baliarda, y se desempeña como investigadora principal en estudios de los laboratorios Novo Nordisk, AstraZeneca, Merck, Boehringer Ingelheim, Biosidus, Glaxo, Bayer y Abbie. La Dra. Gabriela Rovira recibe honorarios por actividades docentes y asesorías de los laboratorios Novo Nordisk, Sanofi, Abbott y Roche. El Dr. Hugo Sanabria se desempeña como disertante de los laboratorios AstraZeneca, Bagó, Boehringer Ingelheim, Casasco, Gador, Elea, Roemmers y Novo Nordisk. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una de las condiciones crónicas más prevalentes en el mundo que afecta a 537 millones de personas; el 90% de los casos corresponde a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo que representa un significativo desafío para los sistemas de salud. A medida que la investigación avanza y se desarrollan nuevas terapias, es fundamental que los profesionales de la salud se mantengan actualizados acerca de las mejores prácticas y los enfoques innovadores en el tratamiento de esta enfermedad.

Esta guía de actualización se diseñó para repasar la evidencia disponible y profundizar en los más recientes hallazgos y estrategias en el manejo

integral y transdisciplinario de la DM2. A través de una revisión exhaustiva de la literatura actual, así como de las recomendaciones de las principales organizaciones de salud y sociedades científicas, se ha recopilado valiosa información para aplicar en la práctica clínica diaria. Su objetivo es proporcionar las herramientas necesarias para optimizar el tratamiento de las personas que viven con DM2 y mejorar los resultados de salud.

ENFOQUE INTEGRAL DE BIENESTAR EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

El término “enfoque integral de bienestar en diabetes mellitus tipo 2” (EIDB) propone un abordaje multidimensional que trasciende los simples cam-

bios de estilo de vida, integrando de manera equilibrada aspectos emocionales, sociales y conductuales. No se trata solo de modificar hábitos, sino de construir un enfoque sostenible que se adapte a las necesidades individuales. Su objetivo principal es promover una mejora significativa en la calidad de vida y en los resultados de salud. Dentro del EIBD, la educación diabetológica para el automanejo (EDAM) es un pilar fundamental, ya que proporciona a las personas las herramientas necesarias para comprender su condición, tomar decisiones informadas y adoptar cambios sostenibles en su estilo de vida.

Educación diabetológica para el automanejo

La EDAM empodera a las personas con DM al proporcionarles las herramientas para tomar decisiones informadas de autocontrol¹. La EDAM debe enfocarse en la persona, y ubicarla a ella y a su familia en el centro del modelo de atención, trabajando en colaboración con el equipo de salud. La atención centrada en la persona es respetuosa, y responde a las preferencias, necesidades y valores individuales y culturales². Se recomienda:

- Alentar a todas las personas con DM o a sus cuidadores (en caso que la persona con DM no pueda realizar su autocuidado) a participar en la EDAM para facilitar la toma de decisiones informadas, las conductas de autocuidado, la resolución de problemas y la colaboración activa con el equipo de atención médica.
- Los momentos en que debe implementarse son al diagnóstico, cuando no se cumplen los objetivos del tratamiento, cuando se desarrollan complicaciones (médicas, físicas y psicosociales) y cuando ocurren transiciones en la vida o de la atención.
- La EDAM debe ser culturalmente sensible y responder a las preferencias, necesidades y valores individuales.
- La educación y el apoyo deben documentarse y ponerse a disposición de los miembros de todo el equipo de atención de DM.
- Puede considerarse brindar la EDAM a través de telemedicina y/o intervenciones digitales para abordar las barreras de acceso y mejorar la satisfacción.
- Debe incluir los determinantes sociales de la salud de la población diana en la orientación del diseño y la prestación de servicios con el objetivo final de lograr la equidad en salud en todas las poblaciones.
- La duración de la EDAM deberá ser de no menos de 10 horas en todas las personas con DM. Deberá realizarse preferentemente dentro del primer año del diagnóstico, o en cualquier momento, sea cual fuere el tiempo de evolución de la enfer-

medad en quienes no la hayan recibido. En personas con DM con mal control metabólico o en quienes se efectúen cambios en el tratamiento se aconseja realizar un refuerzo de 2 horas/año.

- El formato de la EDAM puede ser individual o grupal, o bien la combinación de ambos. La modalidad debería ser participativa, interactiva, con un currículum estructurado, con objetivos generales y específicos³.

El EIBD es un modelo que enfatiza la atención integrada en pilares esenciales como: **A**limentación, **C**esación tabáquica, **A**ctividad física, salud del **S**ueño, consumo responsable de **A**lcohol y el abordaje de la **D**epresión. Proponemos como nemotecnia "**ACÁ SAD**".

Alimentación

Un adecuado plan de alimentación en personas con DM2 puede igualar o superar el control glucémico que se puede lograr con medicamentos para reducir la glucemia en el corto plazo, y es útil para mantener el control⁴. Las estrategias de modificación del estilo de vida demostraron su impacto en el mundo real fuera de las condiciones altamente controladas de los ensayos clínicos⁵.

Se comprobó que la remisión de la DM2 se puede lograr a través del plan de alimentación⁶, lo que ha dado lugar a un cambio importante en la comprensión científica de la fisiopatología de la DM2, desde una enfermedad que antes se creía progresiva e irreversible a una que se puede controlar hasta lograr su remisión⁷.

Los objetivos de la terapia nutricional para todas las personas con DM son⁸:

- Promover y apoyar patrones de alimentación saludables, haciendo hincapié en una variedad de alimentos ricos en nutrientes, en porciones adecuadas, para mejorar la salud general. Además, incluye: a) alcanzar y mantener los objetivos de peso corporal; b) conseguir los objetivos individualizados de glucemia, presión arterial y lípidos; c) retrasar o prevenir las complicaciones de la DM.
- Abordar las necesidades nutricionales individuales en función de las preferencias personales y culturales, la alfabetización en salud, el acceso a alimentos saludables, la voluntad y capacidad de realizar cambios de conducta, y las barreras existentes para el cambio.
- Mantener el placer de comer, proporcionando mensajes sin prejuicios sobre las opciones de alimentos, limitando las opciones de alimentos solo cuando lo indique la evidencia científica.

- Brindar a una persona con DM las herramientas prácticas para desarrollar patrones de alimentación saludables, en vez de centrarse en macronutrientes, micronutrientes o alimentos individuales.

Peso

Es fundamental un peso saludable, tanto para prevenir como para controlar la DM2. Un patrón de ingesta de alimentos que mitigue el riesgo de DM2 incluye el consumo habitual de verduras, frutas, legumbres, cereales integrales y productos lácteos como yogur y nueces. La pérdida de peso se relaciona con un mejor control glucémico: cuanto mayor sea la pérdida de peso, mayor será la mejora en la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Se recomienda un objetivo de pérdida de peso del 5-7% del peso corporal en las personas con sobrepeso u obesidad para obtener beneficios metabólicos, mientras que una pérdida de peso del 15% puede modificar la enfermedad con la posibilidad de lograr remisión de la DM2^{4,9}.

El ensayo Look-AHEAD (*Action for Health in Diabetes*) comparó dos intervenciones en personas con DM2: un programa intensivo de pérdida de peso que se centró en la modificación del estilo de vida (reducción de la ingesta energética con una dieta baja en grasas, aumento de la actividad física [AF] y apoyo conductual) y un grupo de control que recibió atención estándar. Al final del primer año se logró una mayor pérdida de peso en el grupo de intervención, con una diferencia neta de -7,9% (IC 95%: -8,3% a -7,6%). Aunque con el tiempo la pérdida de peso se redujo, la diferencia neta al cuarto año fue de -3,9% (IC 95%: -4,4% a -3,5%)¹⁰.

En cambio, en el *Diabetes Remission Clinical Trial* (DIRECT), con dieta más déficit energético, las proporciones de macronutrientes fueron intrascendentes, ya que >50% de la energía provenía de carbohidratos⁷. Una revisión reciente concluyó que el control del peso en la DM2 mediante dietas hipocalóricas no depende de ningún perfil de macronutrientes en particular¹¹.

Carbohidratos

La evidencia indica que las dietas bajas en carbohidratos tienen beneficios que se mantienen en el tiempo^{12,13}. Las dietas bajas en carbohidratos parecen ser generalmente seguras y bien toleradas en el corto plazo. No obstante, las preocupaciones a largo plazo se relacionan con el potencial perfil lipídico aterogénico^{14,15} y el déficit de micronutrientes, no siendo recomendadas para personas con enfer-

medad renal crónica (ERC) ni embarazadas. Existen diferentes categorizaciones de la ingesta de carbohidratos, pero una clasificación útil se basaría en la ingesta total de energía de 2000 kcal/día¹⁶ (Tabla 1).

La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda consumir entre el 45-65% de la energía en forma de carbohidratos¹⁷. Se debe enfatizar el consumo de verduras sin almidón, minimizar los azúcares agregados y los granos refinados, y elegir alimentos integrales en vez de alimentos altamente procesados en la medida de lo posible. La reducción de la ingesta general de carbohidratos para las personas con DM ha demostrado la mayor evidencia de mejora de la glucemia y puede aplicarse en una variedad de patrones de alimentación que satisfagan las necesidades y preferencias individuales.

A corto plazo, la restricción calórica mejora el control de la glucemia y la función de las células β , con la posibilidad de remisión de la DM2 observada con dietas muy bajas en calorías. El impacto del ayuno intermitente en el control glucémico sigue siendo menos claro. Deben tenerse presente los ayunos religiosos como Ramadán¹⁸ y Yom Kippur¹⁹.

Además, actualmente no se recomiendan planes de alimentación muy bajos en carbohidratos en personas con enfermedad renal (ER), ni en aquellas con o en riesgo de trastornos alimentarios, así como tampoco estos planes deben usarse en personas que toman inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT-2) debido al potencial riesgo de cetoacidosis^{20,21}.

Proteínas

No se recomienda reducir la cantidad diaria de proteína dietética por debajo de 0,8 g/kg de peso teórico, dado que no se alteran las medidas de glucemia ni los factores de riesgo cardiovascular (CV) ni la velocidad a la que disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG), pero una reducción mayor aumenta el riesgo de sarcopenia y desnutrición^{22,23}. Un metaanálisis de 13 ensayos clínicos demostró que reemplazar proteínas animales por proteínas vegetales conduce a pequeñas mejoras en la HbA1c y la glucemia en ayunas en personas con DM2²⁴.

Grasas

Múltiples estudios que incluyen a personas con DM2 demostraron que un patrón de alimentación mediterráneo puede mejorar tanto el control de la glucemia como los lípidos en sangre²⁵⁻²⁸. El patrón mediterráneo contempla el consumo de frutas y verduras frescas, cereales integrales, le-

gumbres y frutos secos/semillas, aceite de oliva como principal fuente de grasa y cantidades de bajas a moderadas de pescado, huevos y aves de corral, mientras que limita la ingesta de azúcares añadidos, bebidas azucaradas, sodio, alimentos altamente procesados, carbohidratos refinados, grasas saturadas y carnes grasas o procesadas.

Sodio

Se recomienda a las personas con DM que limiten el consumo de sodio a <2300 mg/día (<5 g de sal)¹⁷. En general, no se recomienda una restricción <1500 mg (<3,75 g de sal), incluso para aquellas con hipertensión arterial^{29,30}.

Micronutrientes y suplementos

Sin una deficiencia subyacente, no hay beneficio de los suplementos herbales o no herbales (es decir, vitaminas o minerales) para las personas con DM^{17,31}. La suplementación antioxidante rutinaria (como de vitaminas E y C) no se recomienda debido a la falta de evidencia de eficacia y la preocupación relacionada con la seguridad a largo plazo. Según un informe del Estudio de Resultado del Programa de Prevención de la DM, la metformina está asociada con la deficiencia de vitamina B12, por lo que se sugiere la realización de pruebas periódicas de los niveles de vitamina B12 en personas que toman metformina, en particular en aquellas con anemia o neuropatía periférica^{32,33}.

Edulcorantes no nutritivos

Es mejor elegir agua que bebidas edulcoradas. Las personas con sobrepeso u obesidad y DM2 podrían optar por consumir de forma moderada productos edulcorados para no sentirse privadas. Se recomienda evitar la ingesta de azúcar y de bebidas azucaradas, con o sin el uso de edulcorantes no nutritivos (ENN)³⁴.

Ingesta de carbohidratos	Cantidad de carbohidratos	
	g/día	% total de energía
Muy baja*	20-50	≤ 10
Baja	>50 y <130	>10 <26
Moderada	130-230	26-45
Alta	>230	>45

* Ingesta de carbohidratos ≤10% del aporte energético, también conocida como dieta cetogénica, diseñada para estimular la cetosis nutricional fisiológica, en la que el cuerpo comienza a utilizar la grasa en vez de la glucosa como combustible metabólico.

Tabla 1: Categorización de la ingesta según la cantidad de carbohidratos.

Cesación tabáquica

El consumo de tabaco constituye un riesgo significativo para las personas con DM que incrementa notablemente la probabilidad de complicaciones micro y macrovasculares. En los fumadores con DM, el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV)³⁵ aumenta de manera considerable dado el impacto del tabaquismo en la inflamación sistémica y el daño vascular. Un metaanálisis demostró que fumar cigarrillos está significativamente asociado con un mayor riesgo relativo (RR) de eventos de ECV (RR:1,44), mortalidad por todas las causas (RR: 1,55) y mortalidad por ECV (RR: 1,49) en personas con DM2³⁶. El tabaquismo y la DM juntos pueden aumentar el riesgo de mortalidad por cáncer³⁷.

A nivel microvascular, el tabaquismo agrava las complicaciones diabéticas. Aumenta el riesgo de desarrollar albuminuria³⁸, acelera la progresión hacia la nefropatía diabética³⁹ e incrementa la incidencia de neuropatía diabética^{40,41} en comparación con los no fumadores. Aunque la relación directa entre el tabaquismo y la retinopatía diabética no está claramente establecida, sí se sabe que el tabaquismo aumenta el riesgo de maculopatía senil, una de las principales causas de ceguera. Además, el tabaquismo puede empeorar significativamente el control glucémico al incrementar la resistencia a la insulina, dificultando el manejo de la DM. Este efecto, sumado al impacto vascular del tabaco, subraya la necesidad crítica de la cesación tabáquica en personas con DM para prevenir complicaciones y mejorar los resultados de salud a largo plazo.

Los fumadores con DM suelen asociar ciertas variables clínicas y conductuales desfavorables como menor adherencia de inmunizaciones, mayor HbA1c, menor frecuencia de AF y de automonitoreo glucémico capilar y, por lo tanto, el fumador representa una población vulnerable en la que se debe trabajar con énfasis en muchos aspectos, además de inducir fuertemente el abandono del hábito tabáquico⁴².

Es fundamental preguntar rutinariamente acerca del consumo de tabaco y brindar asesoramiento sobre sus riesgos y la motivación para dejarlo. Se pueden considerar intervenciones conductuales para la cesación como: a) terapia cognitivo-conductual (TCC) para cambiar hábitos y reducir el impulso de fumar; b) programas de apoyo grupales o individuales; c) intervenciones farmacológicas: fumar dentro de los 30 minutos posteriores a levantarse o un consumo >20 cigarrillos por día

indica un nivel de dependencia que podría beneficiarse significativamente con medicación antitabáquica como la terapia de reemplazo de nicotina (chicles, parches, caramelos), y medicamentos como bupropión y vareniclina que demostraron ser efectivos y seguros en personas con DM.

Actividad física

La AF es un componente fundamental en el manejo de la DM2, con múltiples estudios que respaldan su eficacia en la reducción de las complicaciones CV y la mortalidad general. Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales encontró que niveles altos de AF se asocian con una reducción en la incidencia de ECV, mortalidad por ECV y complicaciones microvasculares en individuos con DM. Incluso niveles de AF por debajo de las recomendaciones estándar mostraron beneficios significativos⁴³.

El estudio Whitehall II, con un seguimiento de 27 años, demostró que la AF de moderada a vigorosa se asocia con una reducción en la mortalidad por todas las causas y por ECV en personas con DM2. La AF posdiagnóstico de DM2 también mostró beneficios significativos en la reducción de la mortalidad⁴⁴.

La AF debe ser parte integral del manejo de la DM2, destacando que las intervenciones estructuradas de ejercicio de al menos 8 semanas pueden reducir la HbA1c en un promedio de 0,66%, incluso sin cambios significativos en el índice de masa corporal (IMC). Asimismo, se recomienda una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia para maximizar los beneficios en el control glucémico y la salud CV⁸.

El consumo máximo de oxígeno (VO2Máx) es una medida clave de la aptitud cardiorrespiratoria y se ha identificado como un predictor significativo de riesgo CV y mortalidad, más allá de lo que predicen muchos factores de riesgo convencionales. El *Metabolic Equivalent of Task* (MET) es una medida que se emplea para medir la intensidad de la AF, lo que permite comparar diferentes tipos de ejercicios en función de cuánta energía requieren en comparación con estar en reposo. Un MET

se define como el consumo de oxígeno en reposo, que es aproximadamente 3,5 ml/kg/min. El aumento de 1 MET se asocia con una reducción del 12% del riesgo de mortalidad en hombres con DM2 en forma independiente del IMC⁴⁶.

Las ecuaciones de predicción del VO2Máx pueden proporcionar estimaciones similares a las medidas directamente. Como métrica de seguimiento, proponemos la estimación del *fitness* cardiorrespiratorio (VO2Máx) a través de la herramienta *World Fitness Level* (<https://www.worldfitnesslevel.org/#/>)⁴⁷.

La reducción del comportamiento sedentario a través de la AF no estructurada puede ofrecer beneficios significativos para las personas con DM2. La evidencia sugiere que interrumpir períodos prolongados de sedentarismo con breves episodios de AF ligera, como caminar o realizar ejercicios de resistencia simples, puede mejorar los marcadores de riesgo cardiometabólico posprandial como la glucemia, la insulinemia, el péptido C y los triglicéridos⁴⁵.

Según la literatura científica disponible, no se recomienda una evaluación médica previa al ejercicio para la mayoría de las personas que planean participar en actividades físicas de baja a moderada intensidad, como caminar a paso ligero, a menos que presenten síntomas o signos de ECV. La prueba de esfuerzo previa al ejercicio en adultos asintomáticos con DM2 y sin alteraciones significativas del electrocardiograma (ECG) de base es un tema debatido, ya que algunos estudios, como el *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics* (DIAD), no han demostrado que dicha prueba reduzca los eventos CV. Las alteraciones en el ECG que justifican la realización de pruebas cardíacas antes de iniciar un programa de ejercicio son: signos de necrosis o isquemia, arritmias ventriculares, anomalías en el segmento ST-T, presencia de un bloqueo de rama izquierda o preexcitación. Se recomienda una evaluación más exhaustiva para aquellos con complicaciones como neuropatía autonómica severa, neuropatía periférica severa o retinopatía proliferativa, antes de iniciar un programa de ejercicio.

Tipo	Ejemplos	Intensidad	Frecuencia	Duración	Progresión
Aeróbico	Caminar, trote, bicicleta, natación, actividades acuáticas, remo, baile, entrenamiento intervalado	Moderada: 40-59% del VO2Máx o de la FCR o RPE 11-12. Vigorosa: 60-89% del VO2Máx o de la FCR o RPE 14-17	3-7 días/semana con no más de 2 días consecutivos sin actividad	Mínimo 150-300 minutos por semana de moderada actividad o 75-150 minutos de actividad vigorosa o una combinación equivalente	Depende del estado físico basal, edad, peso, salud y objetivos individuales. Se recomienda una gradual progresión en la intensidad y el volumen
Fuerza	Pesas, máquinas, bandas elásticas, propio peso como resistencia: 8-10 ejercicios ocupando grupos musculares mayores	Moderada: 50-60% de 1RM Vigorosa: 70-85% de 1RM	2-3 días/semana, pero nunca en 2 días consecutivos	10-15 repeticiones por serie y 1-3 series por ejercicio	Según se tolere, primero incrementar la fuerza, luego el número de series y posteriormente aumentar la frecuencia
Flexibilidad	Elongaciones estáticas, dinámicas o propioceptivas; ejercicios de equilibrio, yoga o Tai Chi aumentan el rango de movimiento	Estirar hasta sentir una ligera tensión, que se sienta un estiramiento leve pero cómodo, sin causar dolor ni molestias significativas	>2-3 días/semana, usualmente realizarlo cuando los músculos y articulaciones estén ya precalentados	10-30 segundos por estiramiento estático o dinámico; 2-4 repeticiones de cada una	Según se tolere, se puede aumentar el rango de estiramiento tanto que no genere dolor
Equilibrio	Ejercicios de resistencia del cuerpo inferior y core. Yoga y Tai Chi también mejoran el equilibrio	Sin intensidad específica	>2-3 días/semana	Sin duración definida	Según se tolere, debe realizarse con cuidado para minimizar el riesgo de caídas

Repetición máxima (RM): máximo peso que se puede levantar en una única repetición. Frecuencia cardíaca (FC) de reserva: diferencia entre la FC máxima (FCM) y la FC en reposo (FCR). Por ejemplo, si la FCM es de 180 latidos por minuto (lpm) y la FCR es 60 lpm, la FC de reserva sería 120 lpm. Escala de percepción subjetiva del esfuerzo escala Borg (RPE): va de 6 a 20, donde 6 indica ningún esfuerzo y 20 el esfuerzo máximo. Cada número corresponde al esfuerzo percibido y se relaciona con la FC (por ejemplo, un valor de 13 equivale aproximadamente a 130 lpm).

Tabla 2: Recomendaciones para la realización de actividad física⁴⁶.

Sueño

Los trastornos del sueño, como la apnea obstructiva del sueño (AOS), el insomnio y el síndrome de piernas inquietas, son más comunes en las personas con DM2. Estos trastornos no solo son prevalentes, sino que también se asocian con un control glucémico deficiente y un mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares⁴⁸. Además, la duración del sueño tiene una relación en forma de "U" con el riesgo de desarrollar DM2, siendo 7-8 horas (h) de sueño por noche la cantidad óptima para minimizar el riesgo⁴⁹.

La TCC para el insomnio y la educación sobre la higiene del sueño demostraron mejorar la calidad del sueño y, potencialmente, el control glucémico. También se ha observado que la regularidad del sueño, además de su duración y calidad, es crucial, ya que la irregularidad en los patrones de sueño se asocia con un mayor riesgo de desarrollar DM2⁵⁰.

Alcohol

En estas guías no se recomienda el consumo de alcohol. En caso de consumirlo, no exceder los límites diarios recomendados: una bebida al día para las mujeres adultas y dos bebidas al día para los hombres adultos (una bebida equivale a 350 ml de cerveza o 150 ml de vino o 45 ml de whisky). Se recomienda a los abstemios que no comien-

cen a beber, ni siquiera con moderación, con el único fin de mejorar los resultados de salud.

Se sugiere educar a las personas con DM sobre los riesgos potenciales de hipoglucemia en aquellos que usan insulina o secretagogos, y el aumento de peso o hiperglucemia en caso de consumo excesivo. Se debe enfatizar la importancia de controlar la glucosa después de beber bebidas alcohólicas para reducir el riesgo de hipoglucemia⁸.

El consumo, aún moderado de alcohol en individuos con MAFLD (*metabolic associated fatty liver disease*), se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar DM2⁵¹. Incluso, el consumo de bajo a moderado de alcohol puede aumentar el riesgo de fibrosis hepática en individuos con MAFLD y DM2⁵².

Depresión

La relación entre la depresión y la DM2 es bidireccional y compleja. La depresión es más prevalente en personas con DM2, y su presencia puede llevar a un peor control glucémico, mayor riesgo de complicaciones diabéticas y aumento de la mortalidad. Por otro lado, tener DM2 también incrementa el riesgo de desarrollar depresión, lo que puede deberse a factores como la carga de la enfermedad, el estrés asociado al manejo de la DM y posibles alteraciones neurohormonales⁵³⁻⁵⁵.

El abordaje de la depresión en personas con DM2 debe ser multidisciplinario, integrando la atención psicológica con el manejo de la DM. Se recomienda un enfoque de atención colaborativa y centrada en la persona, el cual ha demostrado mejorar los resultados tanto en la depresión como en el manejo de la DM.

Las intervenciones que combinan la AF y la educación en DM evidenciaron beneficios en la

reducción de síntomas depresivos y en el control de la HbA1c, las intervenciones efectivas incluyen la TCC, que ha demostrado mejorar tanto los síntomas depresivos como el control glucémico⁵⁶. Los antidepresivos, particularmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pueden ser útiles y han mostrado beneficios en el control glucémico independiente de su efecto sobre la depresión.

Recomendaciones

Alimentación	<i>Terapia nutricional</i>	<i>Se recomienda un programa de terapia nutricional médica individualizada según sea necesario para lograr los objetivos del tratamiento brindado por un/a nutricionista con experiencia en el cuidado de la DM</i>
	<i>Balance energético</i>	<i>En todos los casos de sobrepeso u obesidad, se recomienda una modificación del comportamiento para lograr y mantener una pérdida de peso mínima del 5%</i>
	<i>Carbohidratos</i>	<i>45-50% del valor calórico total. Fuentes de carbohidratos mínimamente procesadas, ricas en nutrientes y fibra (al menos 14 g de fibra/1000 kcal). Evitar bebidas azucaradas y alimentos con azúcar agregada</i>
	<i>Proteínas</i>	<i>Se recomienda una ingesta de no menos de 0,8 g/kg/día. Reemplazar proteínas animales por vegetales tiene efectos beneficiosos</i>
	<i>Grasas dietarias</i>	<i>Aconsejar un plan con un patrón de alimentación mediterráneo</i>
	<i>Micronutrientes y suplementos herbales</i>	<i>No se recomiendan suplementos dietéticos con vitaminas, minerales, hierbas o especias. No se aconseja la suplementación con betacaroteno</i>
	<i>Sodio</i>	<i>Limitar el consumo de sodio a <2300 mg/día (<5 g/sal por día)</i>
	<i>Edulcorantes no nutritivos</i>	<i>Se recomienda beber agua. Uso moderado de ENN como reemplazo de productos endulzados con azúcar</i>
Cesación tabáquica		<i>Evaluar en cada visita médica y aconsejar la cesación tabáquica. Contrato de salud para dejar de fumar</i>
Actividad física		<i>Se recomienda una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia para maximizar los beneficios en el control glucémico y la salud cardiovascular (ver Tabla 2)</i>
Sueño		<i>Evaluar la forma rutinaria sobre los trastornos del sueño, especialmente la AOS, usando herramientas de cribado (como cuestionario STOP-Bang) y derivar a especialistas en medicina del sueño cuando sea necesario. Aconsejar la implementación de hábitos que promuevan un buen sueño, como mantener un horario de sueño consistente, crear un ambiente propicio para dormir, limitar el consumo de cafeína por la tarde y evitar el uso de dispositivos antes de acostarse</i>
Alcohol		<i>En caso de consumir alcohol, se aconseja no exceder los límites diarios recomendados (1 bebida al día para las mujeres adultas y 2 bebidas al día para los hombres adultos). Las personas con DM2 y MAFLD deben restringir al máximo el consumo de alcohol</i>
Depresión		<i>Enfoque integral, cribado anual regular de síntomas depresivos usando herramientas validadas como WHO-5 index o PHQ9. Considerar la evaluación de la depresión al momento del diagnóstico de complicaciones o cambios significativos en el estado médico de la persona</i>

Modificado y ampliado de referencia 8.

DROGAS QUE REDUCEN LA INSULINORRESISTENCIA (INSULINO-SENSIBILIZADORAS)

METFORMINA

Constituye la primera línea farmacológica en monoterapia, salvo contraindicación o efectos adversos. También es posible asociarla a fármacos con beneficio metabólico y hepato-reno-cardiocerebrovascular de acuerdo con las evidencias

disponibles en personas con patología manifiesta a estos niveles desde el diagnóstico de la DM2⁵⁷.

Mecanismos de acción e implicancias patogénicas

Es un agente insulinosensibilizador que actúa primariamente disminuyendo la producción hepática de glucosa y adicionalmente mejorando la sensibilidad periférica a la insulina, descendiendo un

35-40% la gluconeogénesis hepática y también la glucogenólisis; este efecto se traduce sobre todo en la reducción de la concentración de la glucosa plasmática de ayunas. A nivel molecular, activa la AMP-Kinasa (AMPK)⁵⁸. Esa activación, en situaciones de consumo de energía, resulta en la inhibición de la gluconeogénesis y el incremento de la oxidación de los ácidos grasos⁵⁹. Mejora además en un 18-22% la utilización periférica de glucosa a través de: a) el aumento de la captación periférica de glucosa a nivel del músculo esquelético como consecuencia de la traslocación del GLUT-4 y de la mejoría en la fosforilación del complejo IRS del receptor de insulina; b) el metabolismo no oxidativo de la glucosa a través de la síntesis de glucógeno; c) el metabolismo oxidativo de la glucosa a través de la glucólisis; d) el incremento posprandial del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) a través de un efecto directo y otro mediado por AMPK sobre las células L (Figura 1)⁶⁰.

Impacto metabólico

Reduce la HbA1c entre un 1,5-2% dependiendo de su valor inicial. Disminuye también los niveles circulantes de insulina; por su mecanismo de acción no genera hipoglucemia ni aumento de peso, y reduce los niveles circulantes de ácidos grasos libres y triglicéridos⁶¹.

Efectos sobre la masa y función de las células β

Disminuye la lipo y glucotoxicidad sobre el islote pancreático y mejora secundariamente la función de las células β pancreáticas.

Dosis

Se recomienda comenzar con una dosis de 500 a 850 mg, una o dos veces por día con las comidas principales. Después de 5-7 días, si no hay efectos indeseables gastrointestinales, se aumenta a 850 o 1000 mg dos veces por día. De aparecer intolerancia, se regresa a la dosis anterior y se intenta aumentar nuevamente *a posteriori*, o se cambia a la forma de liberación extendida o prolongada (XR o AP) que se ofrece en concentraciones de 500, 750 y 1000 mg. La dosis máxima efectiva es de 2000 mg/día, existiendo solo un aumento ligero de la eficacia con dosis de 2500 mg/día⁶².

Seguridad y precauciones

Debe analizarse su indicación teniendo en cuenta varios aspectos:

- Se pueden emplear dosis máximas con tasa de fil-

trado glomerular estimado (TFGe) >60 ml/min/1,73m². Si la TFGe es $>45-59$ ml/min/1,73m² se puede continuar con la dosis previa empleada, pero se debe iniciar con dosis no mayores de 1000 mg/día. Con TFGe $>30-44$ ml/min/1,73m² se aconseja no iniciar metformina y en aquellos que la empleaban, se puede continuar con dosis no mayores de 1000 mg/día. No indicarla con TFGe <30 ml/min/1,73m².

- En toda situación que lleve a la hipoxia tisular, como en la insuficiencia cardíaca (IC) descompensada, insuficiencia respiratoria, sepsis, etc.

- Insuficiencia hepática, incluyendo la hepatopatía alcohólica. Si bien la metformina no tiene metabolización hepática, puede incrementar la concentración plasmática de ácido láctico.

- En caso de abuso de alcohol porque puede provocar toxicidad hepática aguda⁶³.

- Debe tenerse en cuenta la posibilidad del déficit de vitamina B12 en las personas crónicamente tratadas con metformina⁶⁴.

- Un porcentaje de personas presenta intolerancia gastrointestinal que se reduce iniciando con las dosis bajas antes mencionadas y aumentando las mismas hasta los niveles requeridos de eficacia. Aproximadamente un 5% de las personas presenta intolerancia aún con dosis reducidas⁶⁵.

- Emplear con precaución en: a) adultos mayores de 80 años frágiles; b) si hubiera necesidad de administración intravenosa de agentes de contraste radiográficos; en este caso se debe suspender 24 h antes y reiniciar 24 h después; c) cirugías programadas de mediana o alta complejidad: se debe suspender 24 h antes y reiniciar 24 h después, recomendando mayor aporte de agua; d) cabe consignar que la acidosis láctica es una complicación extremadamente rara, menos de 1 caso/100.000 personas tratadas, pero potencialmente fatal que probablemente podría no adjudicarse a la metformina de tenerse en cuenta varias de las recomendaciones antes mencionadas.

- Interacciones de metformina con otros fármacos. Se ha informado que los inhibidores de la bomba de protones, la ciprofloxacina, la trimetoprima/sulfametoxazol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden disminuir su eliminación. La combinación de metformina con ciclosporina puede aumentar la toxicidad renal⁶⁶.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

La mayoría de los efectos sobre el sistema CV se debe a propiedades intrínsecas de la metformina, no

depende de la dosis y en gran parte no son secundarios a su efecto antihiperglucemiante. Se reconoce:

- Mejoría de: a) perfil lipídico con descenso de la concentración de triglicéridos, ácidos grasos libres, cLDL, c-VLDL, colesterol total y elevación del c-HDL, reducción de la PCSK9 y de VLDL rica en apoE⁶⁷; b) fibrinólisis y disminución de la hipercoagulabilidad por descenso del PAI-1, y de la agregación y adhesión plaquetaria; c) función diastólica, quizás por reducción en hipertrofia ventricular⁶⁸; d) función endotelial⁶⁹; e) marcadores de inflamación.

- Disminución (modesta) de la presión arterial. La metformina reduce los eventos macrovasculares en personas con DM2. En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) en monoterapia bajó un 36% la mortalidad y un 39% el infarto agudo de miocardio (IAM) en personas con DM2 y sobrepeso⁷⁰⁻⁷². En el Registro Nacional Danés la combinación de metformina (dual o triple) con agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) y/o iSGLT-2 fue la más efectiva para reducir la incidencia del compuesto de eventos cardíacos adversos mayores (MACE: muerte CV, IAM o *stroke* no fatales) y también de muerte por todas las causas⁵⁷.

- Modulación de la microbiota intestinal, lo que podría contribuir con los efectos metabólicos de la metformina⁷³.

- Inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo cual podría mediar no solo los efectos metabólicos de la misma, sino también reducir fenómenos inflamatorios y mejorar la función endotelial^{74,75}.

- En cáncer: estudios considerando variantes genéticas de líneas germinales que evaluaron los mecanismos de acción de la metformina antes citados (AMPK y GDF-15), confirmarían posibles efectos del fármaco en cáncer y ECV⁷⁶⁻⁷⁸.

En la Figura 2 se resumen algunos mecanismos que podrían explicar efectos benéficos de la metformina con impacto en órganos blanco.

En esa línea de beneficios potenciales CV podemos mencionar que, si bien un metaanálisis de 8 estudios no demostró que la metformina los tuviera⁸⁰, otro metaanálisis publicado 2 años después, de 40 estudios abarcando más de un millón de participantes con enfermedad coronaria, sugirió una reducción de mortalidad CV del 19% (RR 0,81; IC 95% 0,79-0,84) y de MACE del 17% (RR 0,83; IC 95% 0,78-0,89), con similares resultados para el subgrupo que además presentaba DM2⁸¹.

En personas con DM2 recién diagnosticada y alto o muy alto riesgo CV, una revisión bibliográfica reciente analizó la posibilidad de reemplazar la met-

formina como tratamiento de primera línea por arGLP-1 o iSGLT-2. Los autores mencionan que en los estudios pivotaes con objetivos CV de estas dos últimas drogas, un 75% de los participantes recibía metformina desde el inicio. Además, los análisis *post hoc*, comparando a quienes recibían metformina con quienes no la recibían, no arrojaron resultados concluyentes. Por ello, se plantea que no hay datos para excluir la asociación de metformina con antihiperglucemiantes cardioprotectores (doble o triple terapia)⁸² en el inicio terapéutico para DM2⁵⁹.

No podemos dejar de mencionar la atenuación de progresión de la ER diabética por sus acciones sobre la inflamación renal, el estrés oxidativo y la fibrosis⁸³, que quizás también pueden asociarse con efectos en la esteatosis hepática asociada a metabolopatía, por lo cual recientes guías conjuntas de las sociedades europeas de Hepatología, Diabetes y Obesidad plantean no discontinuar la metformina en esta última patología⁸⁴.

Metformina y embarazo en diabetes tipo 2

La metformina no presenta evidencias de teratogenicidad administrada en el primer trimestre de embarazo⁸⁵, pero atraviesa la barrera placentaria a partir del segundo trimestre⁸⁶. Por ello, las mujeres con DM2 con síndrome de ovario poliquístico que se embarazan con metformina deben mantenerla hasta la semana 12 de su embarazo⁸⁷. Considerando que existen algunos datos que hacen controversial el empleo de metformina en la gestación, se debe individualizar la decisión en cada caso y discutirlo con la gestante. Cuando se emplee metformina, se deben controlar los niveles de vitamina B12 y ácido fólico⁸⁸.

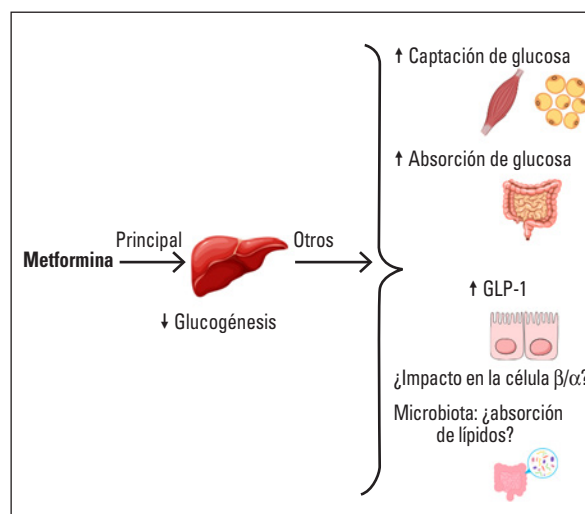
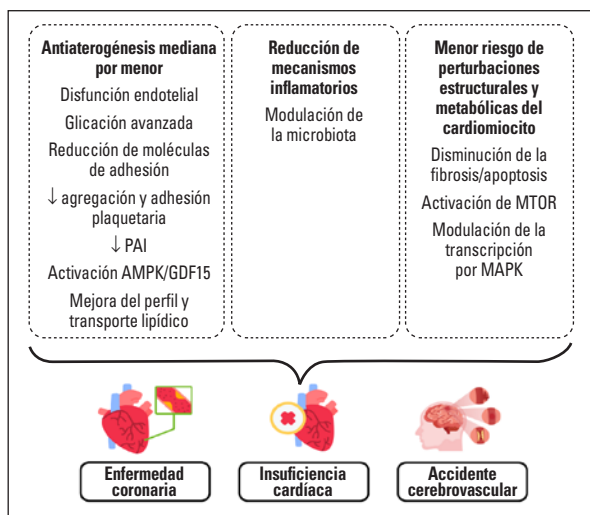


Figura 1: Metformina: síntesis de los principales mecanismos de acción metabólica.



Modificada y ampliada de referencia 79.

Figura 2: Metformina: otros mecanismos asociados a la misma con probable beneficio cardiovascular.

Recomendaciones

- Comenzar con metformina de no alcanzar las metas de control glucémico con el plan de alimentación, el ejercicio y la pérdida de peso, particularmente en casos de leve compromiso clínico y/o metabólico.
- Se debe iniciar con metformina en conjunto con cambios del estilo de vida, particularmente en casos en que se comprueba una prolongada evolución o un compromiso moderado del estado metabólico y/o clínico.
- Se puede utilizar como monodroga o en combinación con sulfonilureas (SUs), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), arGLP-1, meglitinidas, tiazolidinedionas (TZD), iSGLT-2, insulina y sus análogos.
- En caso de estar indicados medicamentos antihiperglucemiantes con efectos benéficos hepato-reno-cardiovasculares adicionales a la metformina desde el diagnóstico, se aconseja mantener la metformina, siempre que no existan contraindicaciones o intolerancia.

TIAZOLIDINEDIONAS

Las glitazonas (o TZD) son drogas orales utilizadas para el tratamiento de la DM2 con eficacia demostrada para reducir la glucosa. La TZD actualmente disponible en la Argentina es la pioglitazona.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción primario es aumentar la sensibilidad periférica a la insulina en el tejido adiposo y muscular, y secundariamente la sensibilidad hepática a la insulina. Al aumentar la sensibilidad periférica, favorecen la entrada de glucosa a los tejidos mediante su blanco terapéutico, el PPAR γ , receptor nuclear que al ser activado se transforma en un factor de transcripción que regula la expresión de genes cuyas moléculas metabolizan la glucosa en los tejidos periféri-

cos y en el hígado disminuyen la producción de glucosa^{89,90}.

Específicamente en el tejido adiposo aumentan la producción de adiponectina y disminuyen la expresión de TNF α y otras citoquinas proinflamatorias, constituyendo una acción antiinflamatoria. A nivel central, las TZD tienen una alta durabilidad de la respuesta glucémica, muy probablemente a través de un potente efecto en la preservación de la función de las células β ⁹¹.

Dosis

Inicialmente la pioglitazona se administra en dosis de 15-30 mg/día en una única toma y puede aumentarse hasta un máximo de 45 mg/día. En Argentina se la comercializa en comprimidos de 15, 30 y 45 mg, y de 15 mg asociada con 850 mg de metformina⁹².

Seguridad y precauciones

Las TZD presentan importantes efectos adversos a largo plazo que dependen de la dosis y la duración de su uso, lo que limita su utilización terapéutica⁹³. Producen incremento de peso por aumentar la grasa corporal, fundamentalmente la de localización periférica como parte de su mecanismo de acción⁹⁴. Un inconveniente significativo de las TZD es la retención de sodio y agua con el consiguiente riesgo de desarrollar o empeorar un cuadro de IC⁹⁵. Estos efectos adversos pueden mitigarse utilizando dosis bajas y combinando la terapia con TZD con otros medicamentos (iSGLT-2 y arGLP-1) que promueven la pérdida de peso y la excreción de sodio⁹⁶. Además, contribuyen a la pérdida de densidad ósea, lo que podría conducir a osteoporosis y fracturas^{97,98}.

En cuanto a las interacciones medicamentosas de la pioglitazona, en doble o triple terapia con SUs o en combinación con insulina, es frecuente la aparición de hipoglucemia. Se debe tener en cuenta que la combinación con insulina aumenta el riesgo de retención de líquidos y de IC. Asimismo, hay que considerar que la administración conjunta de pioglitazona con gemfibrozil o ketoconazol (inhibidores del citocromo P450) requeriría descenso en la dosis de la droga, y aumento si se administra con rifampicina (inductor del citocromo P450). Por otro lado, la administración de pioglitazona con AINEs puede aumentar el riesgo de edema.

Las contraindicaciones del uso de TZD incluyen a la IC o historia de IC (NYHA), grado I a IV, insuficiencia hepática, así como niveles de GPT (glutámico-pirúvico transaminasa) mayores a tres veces el límite superior normal.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

En un análisis recientemente publicado que involucró a 4037 sujetos (33,9% de los cuales tenía DM2) con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o accidente isquémico transitorio (AIT), la pioglitazona redujo significativamente la recurrencia de ACV o IAM⁹⁹.

El estudio *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (RECORD) con rosiglitazona concluyó que la droga no presentaba mayor riesgo CV¹⁰⁰ y el *PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events* (PROactive) demostró que la pioglitazona tiene un efecto protector en las ECV¹⁰¹. También un metaanálisis demostró que la pioglitazona logró reducir la recurrencia de ACV isquémico¹⁰².

Se han observado efectos beneficiosos sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con pioglitazona^{103,104}.

Un estudio publicado en 2024 tuvo como objetivo determinar el perfil de eficacia y seguridad de la pioglitazona en comparación con placebo en personas con DM2 con mal control bajo metformina y dapagliflozina. Los 366 participantes reclutados fueron divididos en tres ramas de tratamiento: 124 recibieron placebo, 118 15 mg de pioglitazona y 124 30 mg de pioglitazona. La edad media fue de 55,6 años y la duración media de la DM fue de 8,7 años. La HbA1c basal fue de 7,9%. Los sujetos fueron seguidos por 24 semanas; la HbA1c bajó significativamente en ambos grupos con pioglitazona 15 y 30 mg, -0,38% y -0,83%, respectivamente, en comparación con placebo. La proporción de participantes con niveles de HbA1c <7% fue significativamente mayor en ambos grupos con pioglitazona. Las tasas de eventos adversos no difirieron significativamente entre los grupos, lo que indica perfiles de seguridad favorables para la terapia de combinación triple con metformina, dapagliflozina y pioglitazona¹⁰⁵.

Recomendaciones

- En personas con DM2 sin contraindicaciones para el uso de la pioglitazona se puede considerar este fármaco en combinación con otros antihiper glucemiantes para alcanzar los objetivos de tratamiento glucémico, especialmente aquellas con comorbilidades como esteatosis hepática o antecedentes de ACV podrían beneficiarse con su uso.

DROGAS QUE AUMENTAN LA SECRECIÓN DE INSULINA (SECRETAGOGOS)

SULFONILUREAS

Mecanismo de acción

Esta familia de drogas aumenta la secreción de insulina uniéndose a receptores específicos asociados al canal de KATP dependiente, ubicado en la membrana de la célula β , denominados SUR (receptores de SUs). Su efecto es independiente de la concentración/metabolización de la glucosa, siendo su secuencia la siguiente: cierre de los canales de KATP $\rightarrow$ apertura de los canales de calcio (Ca^{2+}) voltaje-dependientes $\rightarrow$ aumento del Ca^{2+} citosólico $\rightarrow$ secreción de insulina. Existen dos tipos de estos receptores: SUR-1 pancreáticos y SUR-2 extrapancreáticos. Las SUs, en especial las de última generación, tienen afinidad solo por los SUR-1, por lo que en la práctica clínica no habría efectos extrapancreáticos significativos¹⁰⁶.

Impacto glucémico

El descenso de la HbA1c inducido por diferentes drogas depende de su nivel inicial; en lo correspondiente a las SUs, estas presentan un amplio rango de reducción que oscila entre 0,9 y 2,5%, con una media de 1,5%¹⁰⁷.

Encontramos que, en la guía de la *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE)¹⁰⁸, en la de la *International Diabetes Federation* (IDF)^{107,109} y en la de la ADA⁸⁷, figuran como opción de tratamiento en relación con su accesibilidad por costos y como posible opción en personas sin complicaciones cardíacas o renales. También figuran como droga de segunda o eventualmente de primera línea en la Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DM2 del Ministerio de Salud de la Nación¹¹⁰. Podríamos concluir que ninguna de las guías de tratamiento actuales de la DM2 excluye a esta familia de drogas, aunque hacen referencia respecto de usar preferentemente las de última generación y no recomendar el uso de glibenclamida¹¹⁰.

Efectos sobre la masa y función de las células β

La hiperglucemia crónica y ciertos ácidos grasos lesionan a las células β marcadas genéticamente para fallar. El aumento de la apoptosis, la disminución tanto de la replicación como de la neogénesis están en relación con la glucotoxicidad y la lipo-

toxicidad, pero también genes como los TCF7L2, KCNJ11, INS y los reguladores del GLUT-2 aumentan el riesgo de degradación. Por otro lado, se describen las mutaciones en la CYP2C9 en relación con CYP 450 con mayor tendencia a las hipoglucemias y a alcanzar una HbA1c <7% con bajas dosis de SUs y menor falla secundaria. Según la genética particular de cada individuo, la misma medicación puede comportarse de manera diferente¹¹¹. En algunos ensayos clínicos se ha observado que algunas SUs incrementan el cociente proinsulina/insulina, un marcador del grado de exigencia funcional ("estrés") de las células β , pero no se ha demostrado que esto implique progresión en su deterioro¹¹².

Dosis

Las dosis recomendadas son: a) gliclazida: en su formulación habitual, dosis máxima de 320 mg/día y en la de liberación modificada (MR) hasta 120 mg (4 comprimidos de 30 mg o 2 de 60 mg); b) glimepirida: dosis máxima 8 mg/día; c) glipizida: hasta 15 mg/día. No se recomienda el uso de clorpropamida y glibenclamida por su alto riesgo de hipoglucemias.

Seguridad y precauciones

En las personas con DM2 tratadas con glimepirida versus linagliptina se observó modesta ganancia temprana de peso, que se mantuvo a través del estudio, con una media de la diferencia entre grupos de -1,54 kg (IC 95%, -1,80 a -1,28)¹¹³.

En el *Glucemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study* (GRADE)¹¹⁴ hubo mayor riesgo de hipoglucemias en la rama tratada con glimepirida ($p < 0,01$), aunque fueron solo 28 casos en 1250 participantes en 6 años de seguimiento. La gliclazida tiene el menor riesgo de hipoglucemias dentro de este grupo, aumentando escalonadamente con glipizida, glimepirida, clorpropamida y glibenclamida¹¹⁵.

En relación con las interacciones medicamentosas que presentan hay que considerar: a) aumentan el riesgo de hipoglucemia: alcohol, insulina, acarbosa, metformina, TZD, iDPP4, arGLP-1, betabloqueantes, fluconazol, miconazol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas H2, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), sulfamidas, claritromicina y AINEs; b) aumentan el riesgo de hiperglucemia: danazol, clorpromazina, glucocorticoides y estimulantes β 2.

Las SUs pueden potenciar la anticoagulación durante tratamientos concomitantes con warfarina.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

El *CARDiovascular safety and Renal Microvascular outcome study with LINAgliptin* (CARMELINA) en adultos con DM2 y alto riesgo CV y renal, proporcionó datos indirectos sobre la seguridad CV de la glimepirida¹¹⁶. Posteriormente se desarrolló el *CARDiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes* (CAROLINA), cuyo objetivo fue evaluar MACE en personas con DM2 de reciente diagnóstico y factores de riesgo de ECV o enfermedad aterosclerótica establecida, tratados con linagliptina versus glimepirida. Este estudio demostró que la glimepirida no aumenta el riesgo de MACE (muerte CV, IAM no fatal o *stroke* no fatal) versus el comparador¹¹³. Tampoco se encontró aumento de riesgo de MACE en otros estudios paradigmáticos como el *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT)¹¹⁷, el *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI 2D)¹¹⁸, el UKPDS¹¹⁹ y el GRADE¹¹⁴; en este último se encontró que los individuos tratados con liraglutida tuvieron un riesgo ligeramente menor de enfermedad CV, aunque no se observaron diferencias significativas para hospitalización por IC o muerte CV. En este trabajo tampoco se halló aumento del riesgo de progresión de complicaciones microvasculares respecto de los comparadores.

Recomendaciones

- Las SUs han sido parte de esquemas beneficiosos para el control de la glucosa por largo tiempo.
- Como segundo agente en el GRADE¹¹⁴ comprobamos: a) pequeño aumento del riesgo de hipoglucemia comparado con otros agentes; b) riesgo de coronariopatía similar a la sitagliptina y glargina.
- Algunas subpoblaciones deberían evitar las SUs, pero otras dependen de este grupo de drogas (MODY).
- Son mucho más económicas que los arGLP-1 y los iSGLT-2.
- Desde la perspectiva de la salud pública, las SUs deben formar parte de los formularios terapéuticos o muchos se quedarían sin tratamiento.

MEGLITINIDAS

Mecanismo de acción y sitio de metabolización

Las meglitinidas, repaglinida y nateglinida, aumentan la secreción de insulina por un mecanismo similar al de las SUs, por lo tanto, su asociación no tendría fundamento farmacológico¹²⁰. Su vida media es más corta que la de las SUs, por lo que deben administrarse a intervalos menores, próximas a las comidas principales, y si se omite una comida, se debe evitar ingerir la dosis corres-

pondiente¹²¹. No está demostrado que modifiquen la insulinoresistencia. Son metabolizadas por las isoenzimas hepáticas CYP3A4 y CYP2C8, por lo que están contraindicadas en la insuficiencia hepática¹²⁰.

Impacto glucémico

Disminuyen los valores de la HbA1c de un 0,5 a un 1,5%, siendo en monoterapia menos eficaz la nateglinida¹²².

Efectos sobre la masa y función de las células β

No hay evidencia respecto de que modifiquen el deterioro progresivo de la masa y la función de las células β, pero sí está documentado que aumentan su función¹²³, aunque no existen estudios respecto de su tiempo de uso útil.

Dosis

Repaglinida se administra por vía oral entre 0,5-4 mg antes de cada una de las comidas principales, con un máximo de 12 mg/día¹²⁰, mientras que la dosis de nateglinida es de 60 mg antes de cada comida, hasta 240 mg/día¹²⁴. La única de la cual se disponen formulaciones comerciales en la Argentina es la repaglinida¹²⁵.

Seguridad y precauciones

Su efecto hipoglucemiante es más breve que el de las SUs y consecuentemente presentan menor frecuencia de hipoglucemias, pero el aumento de peso es similar¹²⁰.

Con respecto a las interacciones medicamentosas, puede ser necesario un ajuste de dosis y monitorización más estrecha en caso de usar en forma concomitante los siguientes agentes terapéuticos: fenofibrato, ketoconazol, trimetoprima, ciclosporina, rifampicina, terapias basadas en estrógenos, simvastatina, nifedipina y claritromicina¹²⁰.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

No existe evidencia respecto de que las meglitinidas modifiquen el perfil lipídico o la presión arterial, y posiblemente sean neutras respecto del riesgo de desarrollar ECV¹²⁶.

Recomendaciones

- El uso de repaglinida podría considerarse en aquellas personas con DM2, en quienes no se logren los objetivos terapéuticos con otros grupos farmacológicos, como segunda o tercera línea de tratamiento, o como primera opción en caso de no poder utilizar metformina, evitando su administración concomitante con SUs o insulina, o en personas frágiles debido al riesgo de hipoglucemia.

DROGAS QUE POTENCIAN EL EFECTO INCRETINA

Cuando se administra glucosa en forma oral, se genera un pico de insulinemia mucho mayor que cuando se hace por vía intravenosa. Esta diferencia se conoce como efecto incretina. En las personas con DM2 este efecto está disminuido, lo cual contribuye a la fisiopatología de la DM2¹²⁷. Por esta razón, se ha dedicado mucha investigación al desarrollo de terapias basadas en incretinas para el tratamiento de la DM2 debido a que la vida media de las incretinas endógenas es de 2 a 3 minutos. Actualmente existen dos tipos de fármacos: a) arGLP-1: compuestos semejantes a la incretina GLP-1, pero resistentes a su degradación; b) iDPP-4: fármacos que bloquean la degradación de las incretinas por efecto de la DPP-4. La introducción de esta familia de fármacos ha cambiado el paradigma en el tratamiento de la DM2 y sus comorbilidades.

INHIBIDORES DE DPP-4

Mecanismos de acción e implicancias patogénicas

La industria farmacéutica desarrolló moléculas que inhiben 70-95% la actividad de la DPP-4, aumentando 2-3 veces los niveles de incretinas. La potencia de inhibición de la DPP-4 varía según la molécula: sitagliptina 95%, linagliptina 89%, vildagliptina y saxagliptina 70%, tenelegliptina 60-70%, alogliptina 82 a 90% y evogliptina 80%.

La biodisponibilidad, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos fármacos determinan una muy buena respuesta terapéutica con una sola dosis, excepto la vildagliptina que tiene vida media más corta y requiere dos tomas por día¹²⁸.

Impacto metabólico

Los iDPP-4 reducen la HbA1c entre 0,5 y 0,7% según el valor inicial de la HbA1c, la población estudiada y los cambios del estilo de vida. En estudios de fase III de 1 o 2 años de duración demostraron no inferioridad, tanto en la HbA1c y los valores glucémicos en ayunas y posprandiales comparados con SUs, con la ventaja de que no presentan riesgo de hipoglucemia ni incremento de peso como las SUs¹²⁹. Similares resultados se obtuvieron en personas *naïve* de tratamiento farmacológico en comparación con metformina o pioglitazona. Son neutras con respecto al peso corporal y tienen muy buena tolerancia.

Dosis

En la Tabla 3 se detalla la forma de administración oral de los iDPP-4 disponibles. En la Tabla 4 se presen-

tan las características farmacocinéticas de cada uno de los fármacos. En personas con alteración de la función renal, linagliptina y evogliptina podrían ser de elección debido a que tienen escasa excreción urinaria¹³⁰.

Este grupo farmacológico se puede indicar como monodroga, especialmente en personas con intolerancia a la metformina. Sin embargo, la indicación más frecuente es agregada a metformina, por lo cual se han desarrollado fórmulas combinadas a dosis fijas de ambos fármacos en un comprimido, lo cual mejora la adherencia al tratamiento. También se pueden combinar con iSGLT-2 y con insulina, en cambio, no se deben asociar con arGLP-1.

Seguridad y precauciones

Son fármacos con buena tolerancia. Los efectos adversos son muy infrecuentes: riesgo de hipoglucemia, incremento transitorio de lipasa, reacciones alérgicas, pancreatitis y penfigoide bulloso en la piel. En la práctica no se han observado interacciones farmacológicas con otros agentes antihiperglucemiantes orales ni con anticoagulantes, hipolipemiantes, antihipertensivos ni diuréticos. En un análisis que incluyó a 77047 personas con DM2 en tratamiento con iDPP-4 se observaron hipoglucemias por interacción droga-droga con otros fármacos como pantoprazol con sitagliptina o colchicina con sitagliptina y linagliptina¹³².

En relación con las contraindicaciones, cabe considerar: tenelegliptina en personas con QT prolongado, vildagliptina en personas con aumento de transaminasas x 3 y con insuficiencia renal, y saxagliptina en personas con IC.

Las actuales recomendaciones de las principales guías de práctica clínica indican que se utilicen con precaución en personas con antecedentes de pancreatitis, y suspender la medicación si aparece dolor abdominal intenso o pancreatitis.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

En el estudio *Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded* (SAVOR)¹³³ se encontró una reducción de la proteinuria en personas con ERC estadios 1-3. Este resultado generó gran interés en el rol enzimático y no enzimático de la DPP-4 en el riñón. Cabe señalar que la enzima DPP-4 se expresa predominantemente en el glomérulo y en los segmentos S1-S3 del nefrón y en menor cantidad en otros segmentos.

Kawanami et al.¹³⁴ describieron que los iDPP-4 tienen un efecto nefroprotector mediado por dos mecanismos: a) GLP-1 dependiente: a través del

descenso de la glucemia, de NF-κB, de PKC-β y de la menor generación de radicales libres y citoquinas; b) vía independiente de GLP-1: determinada por la inhibición de otras proteínas (diferentes a las incretinas) como el péptido tirosin tirosina, sustancia P y otras. Esta vía está en revisión.

Los ensayos clínicos *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care* (EXAMINE)¹³⁵, *SAVOR*¹³³, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin* (TECOS)¹³⁶ y *CARMELINA*¹³⁷ han demostrado que, si bien este grupo de fármacos no reduce eventos CV, son drogas seguras desde el punto de vista CV^{136,137}.

Con respecto puntualmente a la saxagliptina, cabe mencionar que en un subgrupo de participantes con deterioro de la función renal o con IC previa, se observó mayor hospitalización por IC en la rama saxagliptina que en el grupo control, pero sin impacto en mortalidad¹³³.

iDPP-4	Dosis	Frecuencia
Sitagliptina	100 mg	1 vez/día
Linagliptina	5 mg	1 vez/día
Vildagliptina	50 mg	2 veces/día
Saxagliptina	2,5-5 mg	1 vez/día
Alogliptina	25 mg	1 vez/día
Evogliptina	5 mg	1 vez/día
Tenelegliptina	20 mg	1 vez/día

Tabla 3: iDPP-4 dosis y frecuencia de administración.

Fármaco	Metabolismo	Vía de eliminación
Sitagliptina	Biodisponibilidad del 87%. El 16% se metaboliza en los citocromos CYP3A4 y CYP2C8. El 79% no se metaboliza	87% vía renal
Linagliptina	Metaboliza en el citocromo CYP3A4, pero el metabolito es inactivo	5% vía renal 85% vía biliar
Vildagliptina	Biodisponibilidad del 85%. El 89% se metaboliza por hidrolización independiente del CYP450	85% vía renal
Saxagliptina	Metabolización hepática vía CYP450. El principal metabolito es activo.	75% vía renal
Alogliptina	Limitado metabolismo hepático por oxidación por CYP2D6 y 3A4. Dos metabolitos, el principal es inactivo	76% vía renal 13% por heces
Evogliptina	Metaboliza en CYP3A4	< 0% vía renal
Tenelegliptina*	Metaboliza en el hígado el 65,5% en el CYP3A4 y FMO3 (flavinas monooxigenasas 1 y 3)	45,5% vía renal sin modificación 46,5% por heces

*Tenelegliptina tiene múltiples vías de eliminación por lo cual no requiere ajuste en patologías hepáticas ni renales y se considera que tiene bajo potencial de interacción con otros fármacos¹³¹.

Tabla 4: Farmacocinética de los iDPP-4.

Recomendaciones

• Este grupo farmacológico se puede indicar como monodroga, especialmente en personas con intolerancia a la metformina. Se puede asociar con metformina, iSGLT-2 e insulina. No combinarlo con arGLP-1.

AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1

Estos fármacos apuntan principalmente al control de la glucemia y al descenso de peso; sin embargo, también tienen efectos muy beneficiosos en muchos otros órganos como el corazón, riñón e hígado.

Mecanismos de acción

Son sustancias que estimulan los receptores del GLP-1, restableciendo su acción en personas con DM2, es decir, aumentando sus niveles circulantes por administración exógena. A diferencia de los iDPP-4, logran concentraciones circulantes de nivel farmacológico, y potencian la secreción de insulina inducida por la glucosa, efecto dependiente de la concentración de esta última en sangre, por lo cual el riesgo de hipoglucemia es muy bajo. Además, disminuyen la secreción del glucagón, retardan el vaciamiento gástrico e inhiben el apetito a nivel central, por lo que en conjunto favorecen el control metabólico y el descenso de peso.

Impacto metabólico

Al igual que otras drogas, su efecto sobre la HbA1c depende de su valor inicial, estimándose una disminución de entre el 0,5 y 1,8%. Con respecto al descenso de peso, los estudios muestran una reducción de entre 2-4,5 kg¹³⁸⁻¹⁴⁰.

Efectos sobre la masa y función de las células β

En un estudio no controlado utilizando un arGLP-1 más metformina versus placebo más metformina, se mantuvo el control eficaz de la HbA1c durante 3 años, utilizándola como indicador del mantenimiento de la función de las células β ; dicho efecto desapareció al suspenderse la administración de la droga. En modelos animales o cultivos de islotes humanos, los arGLP-1 disminuyen la tasa de apoptosis y consecuentemente aumentan la supervivencia de las células β , aunque este efecto no se ha visto en humanos¹⁴¹.

Dosis

Actualmente en la Argentina se comercializan liraglutida, dulaglutida, semaglutida y lixisenatida.

Pueden dividirse según la duración de su acción: corta y larga.

Corta duración de acción

• Lixisenatida. Tiene una activación del receptor de corta duración y está más fuertemente asociada con la reducción de los niveles de glucosa posprandiales por enlentecimiento del vaciado gástrico¹⁴². En nuestro país está aprobada solo en combinación con insulina glargina y viene en dos presentaciones: 10/40 y 30/60 (Tabla 5).

Larga duración de acción

Son liraglutida, dulaglutida y semaglutida. Tienen una vida media más larga (>3 h) y proporcionan una activación continua del receptor en la dosis recomendada, lo cual produce una mayor reducción de la glucemia en ayunas.

• Liraglutida. Se administra una sola vez por día, independientemente del momento prandial. La dosis inicial es de 0,6 mg en forma subcutánea para luego escalar la dosis hasta llegar a un máximo de 1,8 mg según su eficacia y tolerancia¹⁴³.

• Dulaglutida. Se administra una vez a la semana, independientemente del momento prandial. Viene en una presentación de cuatro lapiceras prellenadas descartables. La dosis es de 1,5 mg semanales en forma subcutánea.

• Semaglutida. Se administra una vez a la semana, independientemente del momento prandial. Viene en dos presentaciones: lapicera prellenada de 0,25/0,50 mg y lapicera prellenada de 1 mg. La dosis inicial es 0,25 mg en forma subcutánea e ir escalando cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis máxima de 1 mg según su eficacia y tolerancia. Actualmente se encuentra también disponible en forma oral y viene en presentación de comprimidos de 3, 7 y 14 mg. Se administra diariamente con el estómago vacío con un sorbo de agua (hasta 120 ml), y se espera al menos 30 minutos antes de ingerir la primera comida o bebida del día o tomar otros medicamentos orales. La dosis inicial es un comprimido de 3 mg una vez al día durante un mes, luego se va escalando cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis máxima de 14 mg¹⁴⁴.

• Tirzepatida. Fue aprobada para el tratamiento de adultos con DM2 (mayo de 2022) y es el primer agonista dual de GLP-1 y GIP autorizado comercialmente, pero aún no está comercializado en la Argentina.

Seguridad y precauciones

Los efectos colaterales más frecuentemente descritos son náuseas, vómitos y diarrea que en general ceden o disminuyen sin discontinuar el

tratamiento. Debido a que enlentecen el tránsito intestinal para reducir el riesgo de aspiración, en el caso de procedimientos endoscópicos y con anestesia general, estos fármacos deben suspenderse como mínimo 7 días antes de la intervención¹⁴⁵.

Pueden producir raramente pancreatitis aguda y están contraindicados si la persona tiene antecedentes personales o familiares de carcinoma medular de tiroides confirmado.

Impacto sobre los eventos cardiovasculares y factores de riesgo

Siguiendo las recomendaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) de 2008, respecto de la realización de estudios de desenlaces CV con nuevos agentes antihiper glucemiantes, enfocados especialmente en la seguridad CV, la lixisenatida mostró no inferioridad/no superioridad versus placebo¹⁴². La liraglutida también fue evaluada en un estudio a largo plazo (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*, LEADER), donde se evidenció que el evento combinado primario MACE (muerte de causa CV, IAM no fatal y *stroke* no fatal) se presentó en menor proporción en el grupo tratado con liraglutida respecto del placebo (13,0% versus 14,9%, HR: 0,87; IC 95% 0,78-0,97) en una población con DM2 con alto riesgo CV. Entre los objetivos secundarios, la mortalidad de causa CV fue significativamente más baja en el grupo tratado con liraglutida versus placebo (4,7% versus 6,0%, HR: 0,78; IC 95% 0,66-0,93) evidenciándose re-

ducciones no significativas de ACV no fatal e IAM no fatal (13% de reducción)¹⁴³.

En el *Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN-6)¹⁴⁶, con una población en un 83% en prevención secundaria, semaglutida también demostró reducir con significancia estadística el compuesto de MACE en un 26% (p=0,02), el compuesto de MACE ampliado (revascularización periférica o coronaria, internaciones por angina inestable o IC) y el compuesto de muerte por cualquier causa, IAM y ACV. En el análisis de cada componente en forma individual, la molécula redujo la necesidad de revascularización en un 35% (p=0,003) y la incidencia de ACV no fatal en un 39% (p=0,04), sin reducción en internaciones por IC.

El *Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes* (REWIND)¹⁴⁷, a diferencia de los anteriores estudios, evaluó una población principalmente en prevención primaria (69,5%). Concluyeron que la dulaglutida fue superior a placebo con una reducción del 12% en MACE (p=0,026), observándose además una reducción en ACV no fatal del 24% (p=0,017) sin impacto en la mortalidad total o CV.

Asimismo, se han descrito efectos favorables sobre los niveles circulantes de colesterol total, c-HDL, c-LDL y triglicéridos. También algunos estudios sugieren que son capaces de disminuir la presión arterial sistólica y diastólica, con un aumento concomitante de la frecuencia cardíaca del orden de los 3 a 4 latidos por minuto¹⁴⁸.

		Tratamientos previos		
		Tratamiento antidiabético oral (personas <i>naïve</i> a insulina)	Insulina glargina (U100 U/ml) ≥20 a ≤30 UI	Insulina glargina (U100 U/ml) ≥30 a ≤60 UI
Dosis inicial y lapicera	Soliqua® 10-40	10 unidades de dosis (10 UI/5 mcg)*	20 unidades de dosis (20 UI/10 mcg)*	
	Soliqua® 30-60			30 unidades de dosis (30 UI/10 mcg)*

*Unidades de insulina glargina (100 UI/ml)/mcg lixisenatida.

Tabla 5: Esquema de inicio de coformulación insulina glargina/lixisenatida.

Recomendaciones

- Se prescriben como monoterapia o asociados a antidiabéticos que tengan mecanismos de acción complementarios, cuando no se alcanzan las metas de tratamiento después de haber intentado cambios del estilo de vida. Esto puede ocurrir temprana o tardíamente en la evolución de la enfermedad.
- Las guías actuales los posicionan como de primera elección en personas con enfermedad CV, independientemente de si reciben o no metformina y también independiente del valor de la HbA1c.

**INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SGLT-2
Mecanismos de acción e implicancias patogénicas**

En personas con DM2, a nivel del túbulo con-
torneado proximal renal, se observa una sobreex-
presión de los cotransportadores de sodio-glucosa
tipo 2 (SGLT-2) encargados de la reabsorción de
la glucosa, lo que contribuye al mantenimiento de
la hiperglucemia en respuesta a la alta carga de

glucosa filtrada por el glomérulo. Las gliflozinas, al inhibir estos cotransportadores, contribuyen a la reducción de la reabsorción de la glucosa.

Se han descrito diversos mecanismos protectores con el uso de los iSGLT-2, los cuales han transformado la comprensión de la interacción cardiorrenal en la DM2¹⁴⁹. Modulan no solo los transportadores SGLT-2, sino también el intercambiador sodio-hidrogenión (NH₃) en el túbulo proximal, promoviendo glucosuria, diuresis osmótica y natriuresis. Esto aumenta la llegada del sodio a la mácula densa generando vasoconstricción en la arteriola aferente y vasodilatación en la eferente, disminuyendo la presión intraglomerular y protegiendo del daño renal¹⁵⁰. Por otra parte, la modulación del intercambiador sodio-hidrogenión (NH₁) a nivel cardíaco ejercería un efecto protector por evitar la sobrecarga del calcio intracelular¹⁵¹. Estos fármacos generan balance energético negativo por glucosuria, promoviendo lipólisis y cetogénesis. La producción de cetonas como el β -hidroxibutirato mejoraría la eficiencia energética cardíaca y renal, reduciendo daño por hipoxia¹⁵². A su vez, incrementan el hematocrito (2-4%) en parte por la mayor liberación de eritropoyetina y, a diferencia de los diuréticos, reducirían fundamentalmente el volumen intersticial (y no el plasmático) manteniendo la volemia sin activación del sistema simpático¹⁵³. Además, se ha propuesto la modulación de una serie de mecanismos intracelulares en respuesta al sensado de pérdida de nutrientes como la activación de la vía de la sirtuina (SIRT-1) y AMP kinasas, y reducción de otras vías como mTOR1, favoreciendo la autofagia y la regeneración celular, impactando favorablemente tanto a nivel de los podocitos y las células del túbulo renal, como también miocardiocitos y células endoteliales, reduciendo el estrés oxidativo y mejorando la función endotelial^{154,155}.

Impacto metabólico

Las gliflozinas promueven en promedio un descenso del 0,6-1% de la HbA1c en términos absolutos. La efectividad en la disminución de los niveles de glucosa depende de la función renal, reduciéndose a medida que disminuye el FG. Por otra parte, se observa una reducción de la presión arterial sistólica y un modesto descenso de peso asociado al uso de estos fármacos^{156,157}.

Dosis y presentaciones

Este grupo terapéutico comparte las características farmacocinéticas de rápida absorción oral y vida media prolongada, por lo que se administran

una vez al día. En la Argentina se disponen de tres fármacos de este grupo: a) dapagliflozina: su dosis es de 10 mg/día administrada en cualquier horario, sin relación con la ingesta; b) empagliflozina: la dosis inicial recomendada es de 10 mg/día; se puede aumentar a 25 mg/día como dosis máxima; c) canagliflozina: la prescripción inicial recomendada es de 100 mg/día, pudiendo incrementarse a 300 mg/día en personas que toleran esta dosis. Este grupo de drogas no presenta interacciones farmacológicas de relevancia clínica.

Seguridad y precauciones

Los iSGLT-2 han demostrado beneficios significativos en el manejo de la DM2, la IC y la ERC. Sin embargo, su perfil de seguridad incluye ciertos eventos adversos que deben considerarse.

Uno de los más frecuentes son las infecciones micóticas genitales. Una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó 816 ensayos clínicos aleatorizados, involucrando a 471038 sujetos y 13 clases terapéuticas, reportó un aumento significativo en el riesgo de infecciones genitales micóticas (OR: 3,30) en comparación con otros grupos farmacológicos. Este riesgo es mayor durante el primer mes de tratamiento y persiste a lo largo de su uso, es más frecuente en mujeres y aunque suele ser leve o moderado, su manejo implica tratamiento antimicótico sin necesidad de suspender el fármaco en la mayoría de los casos¹⁵⁸. Factores como la higiene genital deficiente pueden exacerbar estas infecciones, mientras que parámetros como la HbA1c, el IMC y la TFG no han mostrado una asociación consistente en estudios observacionales.

En cuanto a las infecciones urinarias bacterianas, si bien no se ha establecido una asociación clara entre el uso de iSGLT-2 y un mayor riesgo de infección, se recomienda precaución en personas con antecedentes de infecciones recurrentes o alteraciones del flujo urinario, en especial en la persona con DM2^{159,160}.

Los efectos natriuréticos y diuréticos de los iSGLT-2 pueden inducir síntomas del tracto urinario inferior como poliuria, nocturia, frecuencia y urgencia urinaria^{158,161}. Estos síntomas ocurren al inicio del tratamiento, son más pronunciados en personas con hiperglucemia severa, aunque suelen ser transitorios. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en personas con neuropatía autonómica o en tratamiento concomitante con diuréticos, pueden llevar a la depleción del volumen e hipotensión al inicio del tratamiento.

Otro evento adverso relevante, aunque infrecuente, es la cetoacidosis diabética (CAD) denominada euglucémica, que se define como un estado de cetoacidosis metabólica con niveles de glucemia <250 mg/dl lo cual dificulta muchas veces el diagnóstico precoz. Los iSGLT-2 están asociados con un aumento de 2 a 4 veces mayor de CAD en comparación con otros tratamientos para la DM2, con una incidencia reportada que varía entre 0,3 y 4,9 eventos por cada 1000 personas/año dependiendo del diseño del estudio y la población evaluada, siendo más frecuente en personas con DM2 insulinoopénicas y DM1. Factores como el ayuno prolongado, deshidratación, enfermedades agudas o procedimientos quirúrgicos pueden favorecer la aparición de este cuadro. Los iSGLT-2, debido a la capacidad de elevar cuerpos cetónicos por un lado y reducir los niveles de glucosa mediante la glucosuria por el otro, explicarían este riesgo mayor^{160,162}.

Finalmente, el controvertido aumento en el riesgo de amputaciones observado en el *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) con canagliflozina no ha sido corroborado por otros estudios ni metaanálisis^{161,163}. Aunque no se ha establecido una relación causal clara, se recomienda precaución en personas con enfermedad vascular severa de miembros inferiores, y en especial se sugiere no utilizar en aquellas con isquemia crítica.

Impacto cardiovascular y renal

En múltiples estudios randomizados, los iSGLT-2, más allá del impacto metabólico, mostraron reducir en forma significativa la hospitalización por IC y evitar la aparición o progresión de la ER en personas con DM2, independientemente del control glucémico y del uso de otros fármacos para el tratamiento de la hiperglucemia. Los primeros estudios se realizaron en personas con DM2 con eventos o múltiples factores de riesgo CV, en los que se observaron datos asombrosos, tanto en la reducción de MACE (muerte CV, IAM no fatal y ACV no fatal) como en la internación por IC (Tabla 6).

En un metaanálisis que incluyó estos cinco estudios que exploraron el impacto CV de los iSGLT-2 en 46969 personas con DM2, de los cuales el 66% presentaba enfermedad CV aterosclerótica previa, los iSGLT-2 se asociaron a un menor riesgo de internación por IC, complicaciones renales, MACE y muerte CV¹⁶⁹. Cabe aclarar que el metaanálisis confirmó el impacto en la reducción de MACE y muerte CV en el subgrupo de personas

con DM2 y enfermedad CV previa, mientras que la reducción en la internación por IC como en la protección renal se observó en todas las personas con DM2, independientemente de la presencia o no de antecedentes CV. Por supuesto que a mayor riesgo basal CV o renal, el impacto de los iSGLT-2 en términos absolutos es mayor. Estos hallazgos promovieron la investigación de los iSGLT-2 en personas con IC independientemente de la presencia de DM2, tanto en sujetos con IC con fracción de eyección reducida como preservada.

Los estudios *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF, dapagliflozina)¹⁷⁰ y el *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced, empagliflozina)¹⁷¹ observaron una reducción significativa en el resultado combinado de muerte CV o internación por IC, independientemente de la presencia de DM2, con los iSGLT-2 en personas con IC y fracción de eyección reducida. Un metaanálisis combinando ambos estudios evaluó 8474 participantes, y encontró una reducción del 13% en la mortalidad por todas las causas y del 14% en la mortalidad CV¹⁷². Además, el tratamiento redujo un 31% las hospitalizaciones por IC y 38% el riesgo de eventos renales. Estos efectos fueron consistentes a lo largo de diferentes subgrupos de edad, sexo y función renal.

Los ensayos *Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure* (DELIVER)¹⁷³ y *Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved)¹⁷⁴ analizaron los efectos de los iSGLT-2 en personas con fracción de eyección levemente reducida o preservada. Del análisis conjunto de ambos estudios, que incluyeron unos 12251 sujetos, se observó una reducción significativa del 20% en el compuesto de muerte CV u hospitalización por IC, un 26% de reducción de hospitalización por IC y una tendencia que no alcanzó significancia estadística en la reducción de muerte CV¹⁷⁵. La evidencia conjunta de estos estudios respalda el uso de los iSGLT-2 como terapia central en personas con IC, independientemente de la fracción de eyección y de la presencia de DM2, resultando en la actualidad una herramienta clave para el manejo apropiado de estas personas (Tabla 7).

Los estudios de iSGLT-2 con objetivos primarios CV, previamente descritos, evidenciaron beneficios adicionales en la prevención y progresión

de la ERC, tanto en personas con o sin DM2 como en aquellas con o sin eventos CV o IC.

Para comprender los diferentes efectos sobre la función renal es importante considerar el diagnóstico de ERC, que se define como anomalías en la estructura o función renal. Esta se clasifica según la causa, y tiene en cuenta la TFG_e y la relación albuminuria/creatininuria (RAC) en orina aislada matinal presentes durante más de 3 meses. Estos factores establecen diferentes estadios de riesgo de progresión de la ER, determinando no solo la gravedad, sino también guiando el tipo y momento de intervención (Tabla 8). Mencionaremos entonces las características renales y los objetivos secundarios renales establecidos en los estudios CV y su impacto (Tabla 9).

- *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Removing Excess Glucose (EMPA-REG OUTCOME)*¹⁶⁴. El objetivo secundario del compuesto renal evaluó la incidencia o el empeoramiento renal, la duplicación de la creatinina sérica con TFG_e <45 ml/min/1,73m², terapia de remplazo o muerte renales que resultó en una diferencia significativa del 46% y una de 38% en la progresión de la albuminuria.

- CANVAS¹⁶⁵. En este estudio los objetivos secundarios renales abarcaban la reducción ≥40% de la TFG_e, terapia de reemplazo renal (TRR) (trasplante, diálisis crónica o TFG_e sostenida <15 ml/min/1,73m²) o muerte renal que resultó con un beneficio significativo del 40% y de un 27% de la progresión de la albuminuria.

- *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58)*¹⁶⁶. El compuesto renal se definió por ≥40% de reducción en la TFG_e a <60 ml/min/1,73m², ER terminal (diálisis ≥90 días, trasplante o TFG_e sostenida <15 ml/min/1,73m²), o muerte renal, y la disminución significativa fue de un 47%¹⁷⁷. La consistencia en los resultados beneficiosos renales en estudio CV queda claramente establecido¹⁷⁸.

Cuando se analizaron los estudios de IC en el amplio espectro de preservada a reducida se observaron los siguientes resultados en el objetivo secundario renal cuya definición también variaba en cada estudio¹⁷⁹. DAPA-HF: reducción del 29%, no alcanzó diferencia significancia¹⁷⁰; EMPEROR-Reduced: la reducción del 50% fue significativa¹⁷¹. Al realizar el análisis del criterio de valoración compuesto renal agrupando ambos estudios, se halló claramente un beneficio del 38% sin signos de heterogeneidad¹⁷².

Al considerar los estudios EMPEROR-Preserved¹⁸⁰ y DELIVER¹⁷³, en ambos se observó una ralentización de la tasa de disminución de la TFG_e en comparación con el placebo, además los desenlaces primarios no se vieron influenciados por la función renal basal de la población.

Dadas las observaciones tan consistentes CV y los resultados de las acciones de los iSGLT-2 sobre la disminución del riesgo renal, así como de la albuminuria, se iniciaron ensayos en personas con y sin DM2 con ERC establecida con objetivos renales primarios. Los dos primeros estudios incluyeron poblaciones sobre la base de tener indicado un IECA o un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA), dosis estables máximas tolerables, para recibir la gliflozina o placebo una vez al día. Fueron finalizados observándose evidencias inequívocas de beneficio en este contexto.

- *CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)*¹⁸¹. Fue el primer estudio en la población de personas con DM2 (100%) con objetivo primario renal. Este fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado, con placebo que asignó al azar (n=4401) con TFG_e de 30 a <90 ml/min/1,73 m² y una RAC de 300 a 5000 mg/g. Se indicó canagliflozina 100-300 mg o placebo una vez al día. El resultado primario compuesto fue una combinación del desarrollo de ERC, la duplicación del nivel de creatinina sérica con respecto al valor inicial o la muerte por causas CV o renales. En el seguimiento a 2,6 años se redujo significativamente el criterio de valoración compuesto primario en comparación con placebo en un 30% con un NNT 23.

- *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)*¹⁸². Fue el primer ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (n=4304) con DM2 (67,6%) y sin DM2 (32,4%) cuya etiología abarcaba ER hipertensiva, glomerulopatías, etc., con una TFG_e de 25 a 75 ml/min/1,73m², RAC de 200 a 5000 mg/g, que recibieron dapagliflozina 10 mg o placebo una vez al día. El seguimiento fue a 2,4 años. El resultado primario fue un tiempo hasta el evento compuesto por la primera aparición de una disminución en la TFG_e ≥50%, la aparición de ER en etapa terminal (ESKD) o la muerte por causas CV o renales, la reducción fue de un 39%¹⁸³ con un NNT 19. Esta reducción fue consistente en todos los diferentes subgrupos analizados, con o sin DM2, con diferentes niveles de albuminuria, etc.

• *Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin (EMPA-Kidney)*¹⁸⁴. También fue un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (n=6609) que tuvo la particularidad de ser el primero que incluyó personas sin la condición de tener incorporado IECA o BRA, así como sin albuminuria (<30 mg/g), con una TFGe de 20 a <45 ml/min/1,73m² o 45 a <90 ml/min/1,73m², y con una RAC >200 mg/g para recibir empagliflozina 10 mg o placebo una vez al día, con DM2 (45,8%) y sin DM2 (54,2%) (glomerulopatía, nefropatía hipertensiva, etc.). El resultado primario fue una combinación de la progresión de la ERC (considerando que la TFGe disminuya a <10 ml/min/1,73 m², o ≥40% de su valor basal o muerte por causas renales), la duplicación del nivel de creatinina sérica basal o la muerte CV o renales, con seguimiento 2 años; el objetivo primario resultó con una reducción significativa del 28% y un NNT 27.

Los estudios con objetivos renales mostraron resultados consistentes en diferentes subgrupos más allá de la edad, de la etiología (DM2 o no DM2), de los diferentes estadios de la ER o del nivel de albuminuria (Tabla 10).

Debemos destacar que EMPA-Kidney se interrumpió prematuramente por su eficacia, lo que limitó la confirmación del beneficio en algunos subgrupos preespecificados, especialmente en aquellos de progresión lenta; sin embargo, los datos sobre la pendiente crónica de la TFGe muestra-

ron beneficios consistentes en todos los estadios de ERC y niveles de RAC, pudiendo retrasar la terapia de reemplazo renal entre 2 y 27 años según la TFG basal¹⁸⁵. Un dato importante para destacar, además de su papel en la ERC, es la reducción del 25% en el riesgo de insuficiencia renal aguda con el uso de los iSGLT-2¹⁸⁶.

Finalmente, análisis que combinan los resultados de ensayos clínicos de iSGLT-2 en los diferentes grupos de personas evaluadas (DM2 con alto riesgo CV, IC o ER), observaron una reducción de la mortalidad CV a expensas de la reducción de muerte súbita como de muerte por IC¹⁸⁸. A su vez los estudios de los iSGLT-2 en personas sin DM2 con IC o ER presentaron una menor incidencia de nueva aparición de la DM2^{159,188}.

Sin dudas, la evidencia acumulada a partir de ensayos clínicos con iSGLT-2 modificaron el paradigma de tratamiento de las personas con DM2 al demostrar reducir el riesgo de hospitalización por IC y la aparición o progresión de la ER independientemente del control metabólico. Además, se encontraron efectos beneficiosos en personas con IC, independientemente del estado de la DM o de la fracción de eyección, como así también reducción en el riesgo de progresión de la ER en personas con o sin DM. Caben destacar otros beneficios adicionales mencionados, como menor riesgo de lesión renal aguda, hiperpotasemia e incidencia de DM.

	EMPA-REG Empagliflozina vs. placebo	CANVAS Canagliflozina vs. placebo	DECLARE Dapagliflozina vs. placebo	CREDENCE Canagliflozina vs. placebo
Población (n)	7020	10142	17160	4.401
ECV previa (%)	100	67	40,6	50
HbA1c (%)	8,1	8,2	8,3	8,3
Seguimiento (años)	3,2	3,9	3,9	3,9
MACE (%)	10,5 vs. 12,1	10,1 vs. 9,8	8,8 vs. 9,4	9,8 vs. 12,2
Eventos x 1000 personas/año	37,4 vs. 43,9	26,9 vs. 31,5	22,6 vs. 24,2	38,7 vs. 48,7
MACE HR (IC 95%) (p)	0,86 (0,74-0,99) (p<0,001 inferioridad p=0,04 superioridad)	0,86 (0,75-0,97) (p<0,001 inferioridad p=0,02 superioridad)	0,93 (0,84-1,03) (p=0,17)	0,80 (0,67-0,95) (p=0,01)
Internación IC (%)	2,7 vs. 4,1	2,1 vs. 2,1	2,5 vs. 3,3	4,0 vs. 6,4
Eventos x 1000 personas/año	9,4 vs. 14,5	5,5 vs. 8,7	6,2 vs. 8,5	15,7 vs. 25,3
Internación IC HR (IC 95%) (p)	0,65 (0,50-0,85) (p=0,002)	0,67 (0,52-0,87) (p<0,001 inferioridad p=0,02 superioridad)	0,73 (0,61-0,88) (p<0,005)	0,61 (0,47-0,80) (p<0,001)

EMPA-REG OUTCOME¹⁶⁴, CANVAS¹⁶⁵, DECLARE-TIMI 58¹⁶⁶, CREDENCE¹⁶⁷, VERTIS CV¹⁶⁸. ECV: enfermedad cardiovascular previa; HR: Hazard Ratio.

IC: insuficiencia cardíaca. MACE: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal.

Tabla 6: Principales resultados de los ensayos clínicos randomizados que evaluaron impacto cardiovascular de los iSGLT-2 en diabetes tipo 2.

	DAPA-HF ¹⁷⁰ Dapagliflozina vs. placebo	EMPEROR-Reduced ¹⁷¹ Empagliflozina vs. placebo	EMPEROR-Preserved ¹⁷² Empagliflozina vs. placebo	DELIVER ¹⁷³ Dapagliflozina vs. placebo
Población	IC-FEY reducida	IC-FEY reducida	IC-FEY preservada	IC-FEY preservada
Muerte CV e IC HR (IC 95%) p	0,75 (0,65-0,85) p<0,001	0,75 (0,65-0,85) p<0,001	0,79 (0,69-0,90) p<0,001	0,82 (0,73-0,92) p<0,001
Internaciones por IC HR (IC 95%) p	0,70 (0,59-0,83) p*	0,70 (0,58-0,85) p<0,001	0,73 (0,61-0,88) p<0,001	0,77 (0,67-0,89) p*
Muerte CV HR (IC 95%) p	0,82 (0,69-0,98) p*	0,92 (0,75-1,12) p=ns#	0,91 (0,76-1,09) p=ns#	0,88 (0,74-1,05) p=ns#

CV cardiovascular; IC insuficiencia cardíaca. *Indica que no es aplicable porque los valores de p para los resultados de eficacia se informan solo para los resultados que se incluyeron en las pruebas jerárquicas estratégicas. #p=ns: p no significativa.

Tabla 7: Impacto cardiovascular de los i-SGLT2 en personas con insuficiencia cardíaca.

Riesgo por filtrado y albuminuria KDIGO				Albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeramente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				<30 mg/g	30-299 mg/g	≥300 mg/g
Categoría TFG (ml/min/1,73m ²) Rango y descripción	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Disminución leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada a severa	30-44			
	G4	Disminución severa	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Modificada de referencia 176.

Tabla 8. Riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica según estadio y albuminuria.

Estudios cardiovasculares	TFGe ml/min/1,73m ²	TFGe % ml/min/1,73m ²		RAC* mg/g %		
	Media	>60	<60	<30	30-300	>300
EMPA-REG OUTCOME	74±21	74,1	25,9	59	28,5	11
CANVAS	76,5±20,5	79,9	20,1	69,8	22,6	7,6
DECLARE-TIMI 58	85,2	92,6	7,4	69,13	23,93	6,94

*RAC: albuminuria/ creatininuria.

Tabla 9: Características renales de los estudios cardiovasculares

	CREDENCE DM2 100%, IC 14,8%, ECV 50,4%		DAPA-CKD DM2 67,6%, IC 11%, ECV 37%		Empa-Kidney DM2 46%, IC 10%, ECV 27%	
Compuesto primario HR (IC 95%)	0,70 (0,59-0,82) NNT 23	↓30%	0,61 (0,51-0,72) NNT 19	↓39%	0,72 (0,64-0,82) NNT 27	↓28%
Falla renal HR (IC 95%)	0,68 (0,54-0,86)	↓32%	0,64 (0,50-0,82)	↓36%	0,67 (0,52-0,85)	↓33%
Hospitalización por IC o muerte CV HR (IC 95%)	0,69 (0,57 – 0,83)	↓31%	0,71 (0,55-0,92)	↓29%	0,84 (0,67-1,07)	ns
Muerte CV HR (IC 95%)	0,78 (0,78-1,00)	ns	0,81 (0,58-1,12)	ns	0,84 (0,60-1,19)	ns
Muerte por cualquier causa HR (IC 95%)	0,83 (0,68-1,02)	ns	0,69 (0,53-0,88)	↓31%	0,87 (0,70-1,08)	ns

DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ns: no significativa.

Tabla 10: Datos de resultados de estudios con objetivo primario renales en personas con enfermedad renal crónica¹⁸⁷.

Recomendaciones

- *Recomendaciones para el uso de los iSGLT-2^{162,234} en personas con DM2^{163,235}*
 - Recomendamos en todas las personas con IC y/o alto o muy alto riesgo CV sin considerar estadio de ER o el nivel albuminuria.
 - Recomendamos en toda persona con DM2 y ERC.
- *Consideraciones en personas con DM2 para el uso de los iSGLT-2*
 - Los iSGLT-2 no necesitan ajuste de dosis por estadio de ERC ni RAC, es una dosis diaria.
 - Pueden iniciarse con TFGe ≥ 20 ml/min/1,73m². Pueden continuarse hasta diálisis.
 - Causan una disminución aguda y transitoria de la TFG (2-4 semanas del inicio).
 - No es necesario realizar análisis frente a dicha disminución (excepto en personas con falla renal aguda previa o con riesgo de depleción de volumen).
 - No debe ser motivo para suspender tratamiento (si la caída >30% del valor inicial y se interrumpió el tratamiento, se puede reiniciar después de la recuperación de la función).
 - No hay inconveniente en asociar con diuréticos, adecuar según estado hemodinámico (titular el mismo solo en caso de riesgo de depleción de volumen).
 - Adecuar dosis de insulina y/o SUs al incorporar iSGLT-2 (HbA1c normal, disminuir aproximadamente 20% insulina, ajustar SUs).
 - Considerar presencia de insulinopenia por riesgo de cetonemia.
 - Recomendar ingesta adecuada hídrica y evitar planes alimentarios cetogénicos.
- *Se recomienda suspender los iSGLT-2:*
 - 24 horas previas a una cirugía.
 - Ante el uso de contraste oral o endovenoso.
 - Evento agudo (infeccioso o gastrointestinal).
 - Deben considerarse como potenciales contraindicaciones infecciones urinarias recidivantes y genitales frecuentes.
 - Se sugiere no utilizar en personas con isquemia crítica de miembros inferiores.

INSULINOTERAPIA EN LA DIABETES TIPO 2

Hay personas con DM2 que requieren eventualmente ser tratadas con insulina. Es necesario explicarles que, a pesar de la administración combinada de fármacos no insulínicos, debido a la naturaleza progresiva de esta enfermedad, muchas veces la producción de insulina endógena no es suficiente para mantener un adecuado control glucémico. La indicación de insulina no es consecuencia de una falla del tratamiento ni una indicación punitiva. Su utilización se requiere cuando

con el conjunto de otros fármacos no se alcanzan los objetivos terapéuticos. Es importante efectuar un entrenamiento adecuado antes de iniciar la insulino-terapia, sobre todo en cuanto a la realización del monitoreo de glucosa y la educación sobre las pautas necesarias para evitar las hipoglucemias.

Insulinas humanas y análogos de la insulina

Existen diferentes tipos de insulinas disponibles actualmente (Tabla 11).

Indicación según etapa evolutiva

La insulino-terapia se indica en las siguientes situaciones clínicas: a) como tratamiento inicial en personas con DM2 de reciente diagnóstico que presentan signos y síntomas de hiperglucemia y/o catabolismo, adelgazamiento y cetosis, o ante glucemias >300 mg/dl en ayunas y/o HbA1c >10%¹⁸⁹; b) como tratamiento complementario en personas tratadas con ejercicio, dieta y/o diferentes fármacos en quienes no se han alcanzado las metas de control individualizado.

Indicación de insulino-terapia transitoria

Se indica en las siguientes situaciones clínicas: a) en personas con signos catabólicos, aún con niveles glucémicos y de HbA1c menores a los mencionados; b) personas con DM2 que presenten descompensación glucémica severa por una situación médica y/o quirúrgica. La evolución del estado clínico o la afección intercurrente determinarán la transitoriedad o permanencia del tratamiento. Ejemplos: embarazo, cirugías, infecciones graves, tratamiento con fármacos hiperglucemiantes, traumatismos graves, quemaduras, desnutrición, IAM, ACV y durante la hospitalización por situaciones críticas o no críticas no mencionadas.

Indicación de insulino-terapia definitiva

Se indica en las siguientes situaciones clínicas: a) como tratamiento en personas tratadas con ejercicio, dieta y diferentes fármacos que no hayan alcanzado las metas de tratamiento individualizado¹⁸⁹; b) ERC dependiendo de su etapa evolutiva, insuficiencia hepática e IC (clase funcional III y IV de la AHA); c) ante situaciones que limiten el uso de los agentes orales como intolerancia, alergia, toxicidad o contraindicaciones.

Tipo de acción	Compuesto	Presentación	Marca comercial
Ultrarrápida	Faster aspart	U100 lapicera	Fiasp®
Rápida	Aspártica	U100 lapicera	NovoRapid®
	Glulisina	U100 lapicera	Apidra®
	Lispro	U100 lapicera	Humalog®
		U200 lapicera	Humalog®
	Regular humana	U100 vial	Humulin R®
		U100 vial, cartucho	Densulin R®
Intermedia	NPH humana	U100 lapicera	Humulin N® Insulatard
		U100 vial, cartucho	Densulin N®
		U100 lapicera	Insuman N Solostar®
Prolongada	Degludec	U200 lapicera	Tresiba FlexTouch®
	Glargina	U100 lapicera	Lantus SoloStar®, Basaglar®, Optisulin SoloStar®, Densulin®, Basalog®
		U300 lapicera	Toujeo®
		U100 cartucho	Lantus®
Premezclas	Aspártica protamina/aspártica 70/30	U100 lapicera	NovoMix 30®
	Lispro protamina/lispro 50/50	U100 lapicera	Humalog Mix 50®
	Lispro protamina/lispro 75/25	U100 Lapicera	Humalog Mix 25®
	NPH/regular 70/30	U100 lapicera	Humulin 70/30®
Combinadas con arGLP-1	Glargina/lixisenatida	U100/50 µg lapicera	Soliqua 10-40 SoloStar®
		U100/33 µg lapicera	Soliqua 30-60 SoloStar®

Modificada de referencia 189.

Tabla 11: Tipos de insulina, formas de presentación y nombre comercial.

Consideraciones adicionales

- Alimentación. Se debe adecuar la ingesta de carbohidratos a la farmacocinética de las insulinas para evitar hipo o hiperglucemias, recomendando el valor calórico adecuado para atenuar el aumento de peso que pueda resultar del uso de insulina.

- AF. La insulino terapia no contraindica el ejercicio, pero se debe tener precaución respecto del sitio de inyección, tipo, farmacocinética y dosis de la insulina o el análogo elegido, en relación con las características de la AF y el horario de su realización.

- Monitoreo de la glucemia capilar. El auto-monitoreo glucémico es la única forma efectiva de ajustar la dosis de insulina. Toda persona con DM2 que inicia la insulino terapia debe tener acceso a este método y a la cantidad suficiente de tiras reactivas para lograr los objetivos terapéuticos. La frecuencia y el momento de las mediciones se determinarán de acuerdo con el esquema elegido.

- Monitoreo continuo de glucosa. Se indicará en personas en tratamiento con esquema de insulina basal/prandial y en aquellas bajo reemplazo basal que presenten hipoglucemias y gran variabilidad glucémica. La indicación del monitoreo continuo de glucosa se hará solo en quienes tengan la capacidad y el entrenamiento para su utilización¹⁹⁰.

Aspectos educativos

Se deben reforzar conceptos respecto de: técnicas de aplicación de insulina y del automonitoreo glucémico; lograr autonomía y eficiencia en la toma de decisiones; prevención, reconocimiento y manejo de los episodios de hipoglucemia; proveer y entrenar en el uso del glucagón y renovar anualmente la provisión.

Situaciones especiales

Existen situaciones sociales y médicas que requieren atención especial. Entre las primeras se deben considerar a las personas institucionalizadas (cárceles, hogares de menores, instituciones geriátricas y psiquiátricas), la conducción de vehículos, los trabajos con horarios rotativos, etc. Entre las segundas, la amaurosis, los trastornos cognitivos y las alteraciones de la conducta alimentaria, entre otras.

Estrategias para la insulinización

En la DM2 se pueden utilizar todas las insulinas y análogos disponibles, ya que todos tienen la misma eficacia en el grado de control glucémico. Una de las fortalezas de los análogos de primera y segunda generación radica en la posibilidad de llegar a iguales objetivos glucémicos con menor riesgo de hipoglucemias.

Insulinización basal

La insulina basal (IB) actúa principalmente inhibiendo la producción hepática de glucosa, disminuye la glucemia en ayunas (GPA) y entre las comidas. La insulinización basal se puede lograr utilizando insulina de acción intermedia (NPH) o los análogos lentos glargina U-100, glargina U-300 o degludec U-200. Es recomendable por costos iniciar con insulina NPH y progresar a análogos lentos en caso de presentarse condiciones o situaciones que determinen su indicación, como la presencia de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, o gran variabilidad glucémica. Los análogos de primera generación (glargina U-100) y biosimilares producen menos hipoglucemias y menor variabilidad glucémica que las NPH, mientras que los análogos de segunda generación (glargina U-300 y degludec U-200) producen menos eventos hipoglucémicos que los análogos de primera generación.

Con relación al aumento de peso observable con la insulinoterapia, no se han demostrado diferencias significativas entre las distintas insulinas que se comercializan actualmente. Es importante evitar la sobrebasalización^{3,4,5} (dosis elevadas de IB) para prevenir el aumento de peso. Se considera que una persona está sobrebasalizada si recibe más de 0,5 UI/Kg de peso real o tiene un ratio glucemia al acostarse/glucemia de ayuno por encima de 50 mg/dl o bien si tiene mucha variabilidad e hipoglucemias, sobre todo nocturnas. También se considera sobrebasalización si una persona supera las 60 UI diarias de IB¹⁹¹⁻¹⁹³.

No existen contraindicaciones para el uso de ningún análogo lento en la DM2, salvo situaciones puntuales como alergia al fármaco. No hay evidencias de diferente eficacia entre la insulina NPH y los análogos lentos. Los estudios realizados con el objetivo de registrar la equivalencia o ensayos de no inferioridad demostraron una eficacia similar; con la ventaja de los análogos de primera y segunda generación se observó menor frecuencia de hipoglucemias nivel 2¹⁹⁴ (glucemias ≤ 55 mg/dl) y nocturnas¹⁹⁵. Por otro lado, evidencias relacionadas con el costo-efectividad de los análogos no son concluyentes, por lo que se estima conveniente precisar las situaciones individuales en las que se los utilice¹⁹⁶. Sin embargo, las insulinas NPH, regular y premezclas tienen un costo menor. Los análogos lentos de aplicación semanal Icodec y Efsitora (aún no autorizadas ni disponibles en la Argentina) constituirán probablemente una forma de insulinización basal muy atractiva y conveniente para personas con DM2^{197,198}.

Respecto del uso de la IB en las embarazadas, la misma puede realizarse de acuerdo con las evidencias con cualquiera de las aprobadas NPH y degludec^{199,200}.

Insulinización basal-bolo (prandial)

Se puede lograr con el empleo de insulina regular o de los análogos rápidos (lispro, aspártica o glulisina) o ultrarrápidos (*faster aspart*). Por costos, es recomendable iniciar con insulina regular y progresar a los análogos rápidos o ultrarrápidos de presentarse condiciones o situaciones que así lo ameriten, tales como hipoglucemias o necesidad de mayor flexibilidad con relación a las ingestas. No existen contraindicaciones para el uso de análogos rápidos o ultrarrápidos en la DM2, salvo situaciones especiales como alergia.

Con respecto a la insulinización prandial en las embarazadas, la misma puede realizarse de acuerdo con las evidencias con insulina regular o el análogo aspártica^{201,202} y *faster aspart*^{203,204}.

Esquema de titulación sugerido

Al iniciar la IB se recomienda mantener la terapia anterior, evaluando cuál de las drogas antidiabéticas se debería reducir o suspender, teniendo especial cuidado con las SUs y las metilglinidas por el riesgo de hipoglucemias. No se recomienda la asociación de insulina con TZD porque se acentúa el riesgo de edemas y aumento de peso, siendo esto de particular importancia en personas con IC²⁰⁵.

El inicio de la insulinoterapia con IB en personas con DM2 puede realizarse con una dosis de insulina NPH antes de dormir (7 a 9 h antes del desayuno), con la precaución de que el horario elegido sea siempre el mismo. De manera individualizada, también se puede iniciar como IB con cualquiera de los análogos de primera y segunda generación cuando la situación así lo requiera y acorde a los monitoreos glucémicos (ver: "Estrategias para la insulinización"). Su objetivo principal es reducir la producción hepática de glucosa nocturna y su dosis se titula considerando el nivel de glucosa de ayuno.

La dosis inicial sugerida es de 0,1 a 0,2 UI/kg de peso actual, también se puede iniciar con una dosis de 10 UI/día (Figura 3). Medir la glucemia en ayunas todos los días para ajustar la dosis, proceso conocido como titulación²⁰⁶. El objetivo para la glucemia matinal será alcanzar un rango de entre 80 y 130 mg/dl^{207,208}.

Se propone el siguiente esquema de titulación manteniendo el monitoreo glucémico ma-

tinal diario y ajustando la dosis de IB utilizada cada 3-5 días²⁰⁹:

- Si luego de 3-5 controles sucesivos se registra una GPA >130 mg/dl, sin haberse observado valores <70 mg/dl, se aumentará en 2 UI la dosis de IB nocturna.
- Si se registran promedios de GPA >180 mg/dl, el aumento de la dosis será de 4 UI²⁰⁶.
- En caso de producirse hipoglucemias o GPA <70 mg/dl, se disminuye la IB en 4 UI o en un 10%, si la dosis fuera >60 UI.
- Si las GPA se mantienen entre 80 y 130 mg/dl, se sugiere no modificar la dosis de la IB humana o cualquiera de los análogos.

Si luego de 3 meses se logra el objetivo de la HbA1c, se continuará con el tratamiento instaurado, asumiendo que la persona con DM2 quedará con un reemplazo de insulina solo basal.

Si se logra un buen control de la GPA, pero no se alcanza el objetivo de HbA1c, es necesario intensificar el monitoreo glucémico con el fin de establecer cuál es el momento del día en que se registra el mayor descontrol glucémico. De registrarse glucemias posprandiales >180 mg/dl a las 2 horas posinicio de la ingesta, se recomienda el uso de insulina regular o análogos de acción rápida o ultrarrápida de acuerdo con el siguiente esquema de titulación:

- Comenzar con 2-4 UI (o 10% de la dosis basal) previo a la o las comidas que presentan glucemias posprandiales >180 mg/dl y ajustar la dosis entre 1 UI a 2 UI cada 3-5 días, acorde al resultado del automonitoreo glucémico posprandial hasta lograr glucemias en objetivo.

Se determinará primero si hay una sola comida que presente glucemias posprandiales elevadas o si son varias comidas con hiperglucemia posprandial. En el primer caso, el esquema combinará IB con un solo bolo prandial (basal/plus). En el segundo caso, ya constituye un esquema basal/prandial.

Se recomienda el uso de insulinas humanas o análogos premezclados (70/30 o 75/25) en las siguientes situaciones: a) personas con un estilo de vida ordenado, con poca variación en el contenido y horario de las comidas, que no requieran mayor flexibilización del tratamiento; b) personas que no tienen acceso o no adhieren a un monitoreo frecuente y/o no demuestran capacidad para utilizar un esquema basal/prandial con múltiples monitoreos diarios o monitoreo continuo de glucosa.

Su titulación se deberá hacer según la farmacodinamia del componente lento (NPH). Para el ajuste de la dosis nocturna se considerará la GPA (con

los mismos criterios de titulación que los utilizados para la IB) y para las dosis diurnas (administradas en desayuno o almuerzo) se considerará la glucemia precena. La titulación debe seguir los mismos criterios de ajuste mencionados previamente cada 3-5 días para ambas dosis.

Uso de coformulaciones de insulina y arGLP-1

El uso concomitante de IB con arGLP-1 controla los niveles nocturnos de glucosa, la GPA y las glucemias posprandiales al generar más insulina endógena, frenar la secreción del glucagón, enlentecer el vaciamiento gástrico y disminuir el apetito²¹⁰. Las indicaciones y las dosis varían según el tratamiento previo de la persona, si ya estaba en terapia con IB o con un arGLP-1. Está combinación está indicada: a) cuando se logra el control de la GPA, pero no se alcanza el objetivo de HbA1c y hay que controlar las glucemias posprandiales; b) cuando se llega a la dosis máxima efectiva de IB sin lograr el control de la GPA y de HbA1c deseada.

Se puede utilizar aplicando IB y arGLP-1 en forma separada o como coformulación de IB y arGLP-1 en un mismo dispositivo para aplicar en una sola inyección diaria.

Existen dos tipos de combinaciones de proporción fija: iGlarLixi (insulina glargina U-100/lixisenatida) e IDeg/Lira (insulina degludec U-100/liraglutida). Estas combinaciones tienen alta eficacia, con evidencia reciente en ensayos clínicos que demuestran beneficio para disminuir la HbA1c limitando el aumento de peso asociado al uso de insulina y las hipoglucemias, con la ventaja de disminuir el número de inyecciones al día en comparación con esquemas intensificados de múltiples dosis²¹¹⁻²¹³. La combinación de proporción fija de insulina con arGLP-1 que se comercializa en la Argentina es iGlarLixi (lapiceras de 3 ml de 10-40 UI y 30-60 UI).

Dosis inicial

- Si la persona utiliza arGLP-1, comenzar con 10 a 15 UI iGlarLixi según la GPA.
- Si utiliza IB, tener en cuenta la dosis de IB para elegir la opción de combinación fija correspondiente: iGlarLixi 10/40 para personas que están utilizando hasta 40 UI/día de IB o iGlarLixi 30/60 para quienes requieran dosis mayores.

Tener en cuenta la dosis máxima de IB en las combinaciones fijas y de no lograr objetivo terapéutico indicado, considerar la utilización de es-

quemaduras de asociación de IB con otro arGLP-1 según disponibilidad o bien iniciar insulina prandial para llegar a la meta de GPA y HbA1c.

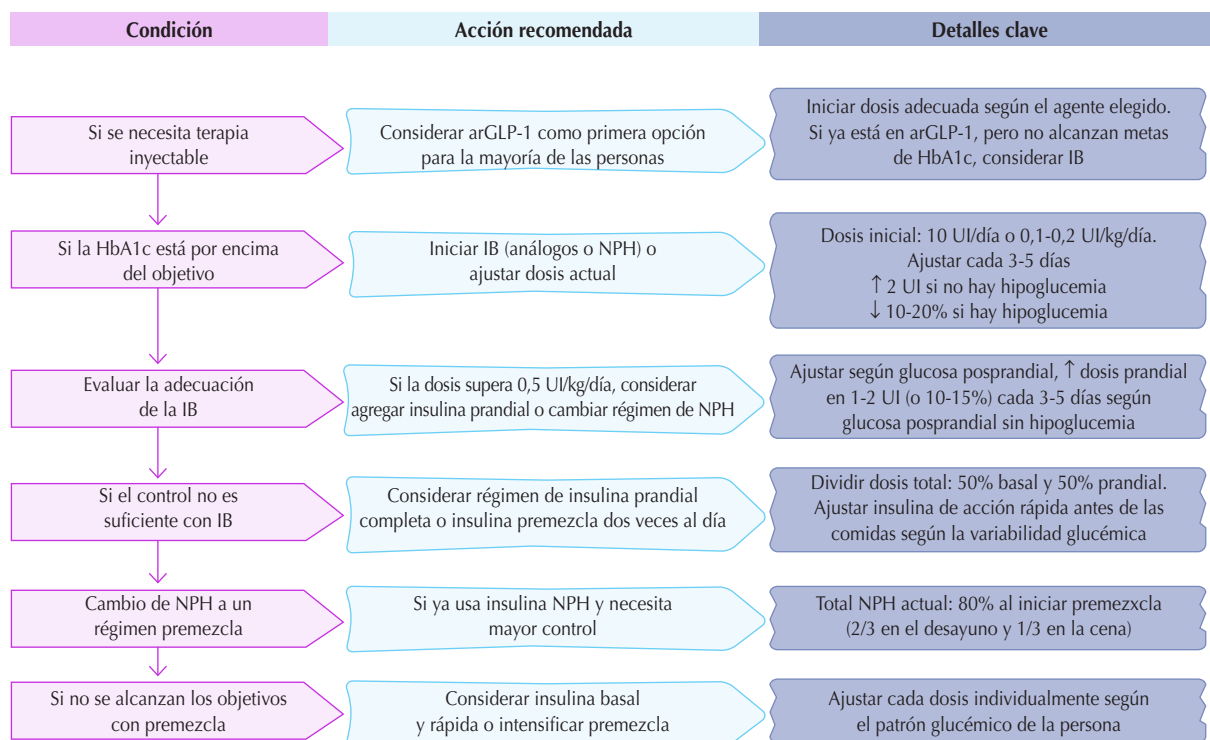
Titulación

Ajustar la dosis en función del objetivo de la GPA y la tolerancia. Se sugiere aumentar la dosis semanalmente: 2 UI si la GPA es entre 100 y 140 mg/dl y aumentar 4 UI si la GPA es >140 mg/dl. En el caso de presentar glucemias <70 mg/dl disminuir 2 UI y de presentar glucemias <54 mg/dl disminuir 4 UI/día.

La dosis diaria máxima de iGlarLixi es de 60 UI (equivalente a 60 UI de insulina glargina y 20 mcg de lixisenatida)²¹⁴. Es clave brindar educación acerca de la técnica adecuada de aplicación, la rotación de los sitios de inyección e hipoglucemia, especialmente durante cambio de dosis, AF y/o ajuste del plan alimentario.

Efectos adversos de la insulinoterapia²¹⁵

Hay que tener en cuenta los posibles efectos adversos asociados al uso de insulinas en el tratamiento de personas con DM2, educar para prevenirlos, diagnosticarlos y tratarlos. Entre los más frecuentes se describen: a) hipoglucemia: es el efecto más frecuente, asociado con dosis excesivas, omisión de comidas o AF intensa. Puede causar síntomas como sudoración, temblores, confusión e incluso coma en casos graves; b) aumento de peso: frecuente en personas con DM2 por el efecto anabólico de la insulina; c) lipodistrofia: lipohipertrofia (acumulación de grasa en el lugar de inyección). En tanto, son efectos adversos menos frecuentes: a) lipodistrofia: lipatrofia (pérdida de grasa); b) reacciones locales: enrojecimiento, hinchazón o dolor en el sitio de aplicación; c) hipersensibilidad: desde reacciones locales hasta anafilaxia, generalmente por excipientes o insulinas animales; d) edema insulínico: retención de líquidos, especialmente al iniciar el tratamiento o corregir una hiperglucemia crónica.



IB: insulina basal. Modificada de referencia 189.

Figura 3: Tratamiento insulínico en personas con diabetes mellitus tipo 2.

Recomendaciones

En cuanto a la insulina como terapia inyectable:

- Como tratamiento inicial en personas con glucemias >300 mg/dl y/o HbA1c >10% con síntomas catabólicos.
- En forma definitiva: como complemento al tratamiento con medicación inyectable no insulínica y/o fármacos orales, si no se hubiera logrado adecuado control glucémico o en presencia de ERC en estadios avanzados, insuficiencia hepática e IC.
- En forma transitoria: enfermedades intercurrentes, en momentos pre y posquirúrgicos, embarazo, desnutrición, imposibilidad transitoria de recibir otros fármacos. La dosis inicial de IB sugerida es de 0,1 a 0,2 UI/kg de peso actual, también se puede iniciar con una dosis de 10 UI/día.
- Se deberá ajustar la dosis cada 3-5 días de forma individualizada; el objetivo es lograr glucemias matinales entre 80 y 130 mg/dl, salvo situaciones especiales.
- Si se logra un buen control glucémico en ayunas, sin alcanzar el objetivo de HbA1c, intensificar el monitoreo glucémico en búsqueda de hiperglucemias posprandiales.

- Comenzar con 2 a 4 UI de insulina prandial (o 10% de la dosis basal) previo a la o las comidas con glucemias posprandiales >180 mg/dl y ajustar la dosis entre 1 a 2 UI cada 3-5 días, acorde al resultado del automonitoreo glucémico posprandial hasta lograr glucemias <180 mg/dl.

En cuanto al uso de IB asociada a arGLP-1:

- Cuando se logra el control de la GPA, sin alcanzar el objetivo de HbA1c y se busca controlar las glucemias posprandiales.
- Cuando se llega a la dosis máxima efectiva de IB (>60 UI/día) sin lograr adecuado control de la GPA y de la HbA1c.
- Se puede utilizar IB y arGLP-1 en forma separada o como coformulación en un mismo dispositivo para aplicar diariamente.
- Si la persona utiliza arGLP-1, comenzar con 10 a 15 UI de iGlarLixi según la GPA.
- Si utiliza IB, tener en cuenta la dosis de IB para elegir la opción de combinación fija correspondiente.
- Ajustar la dosis en función del objetivo de la GPA y la tolerancia.

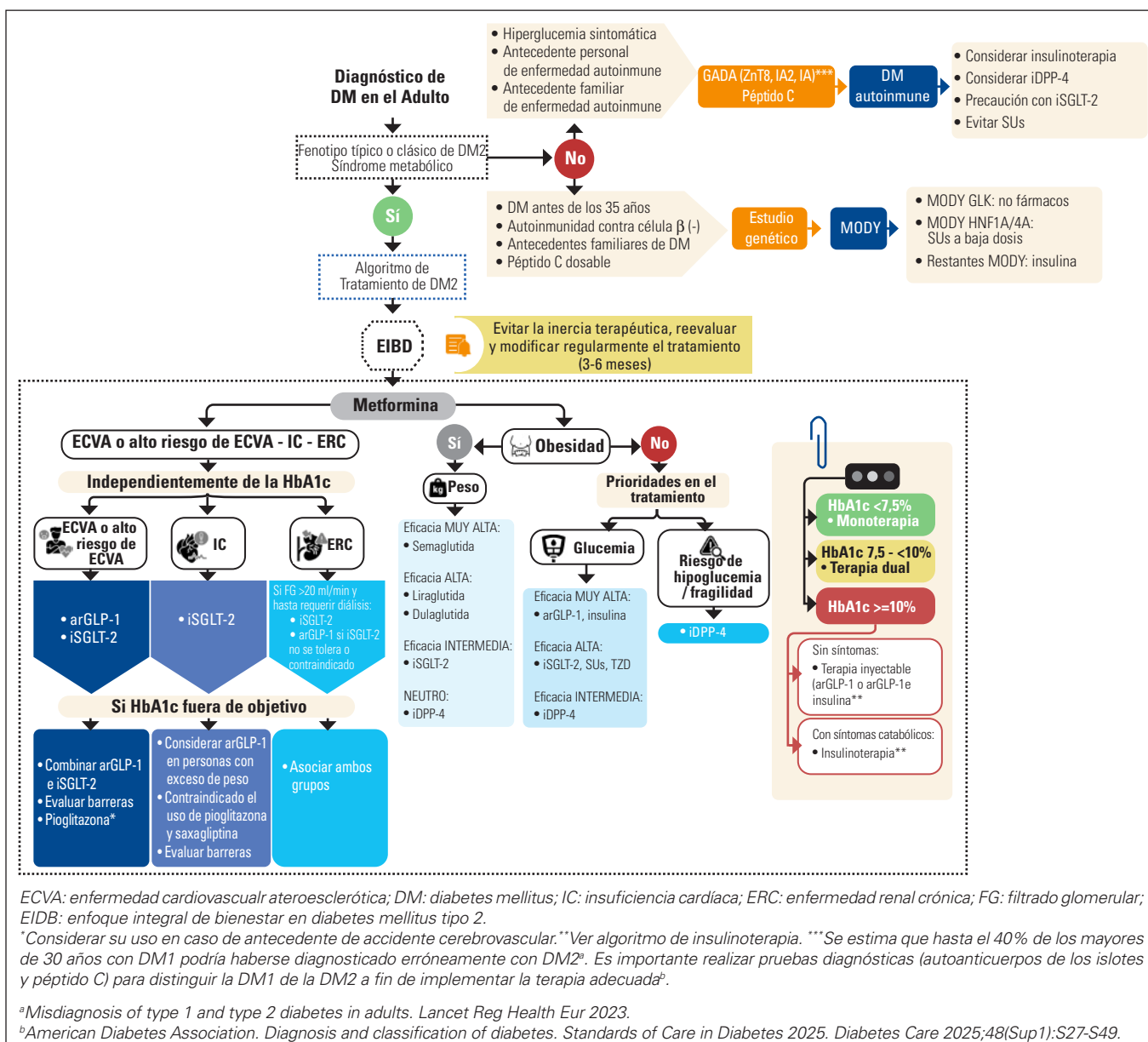


Figura 4: Algoritmo de tratamiento no farmacológico y farmacológico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

TFG	>60 ml/min	60-45 ml/min	<45-30 ml/min	<30-15 ml/min	<15 ml/min	Díálisis
Metformina	500 a 3000 mg/día (2 a 3 tomas)	Máx 2000 mg/día (sí ya se inició) Máx 1.000 mg/día (sí se inicia)	Máx 1000 mg/día (sí ya se inició) No iniciar	Contraindicada		
Pioglitazona	15 a 45 mg/día					Contraindicada
Gliclazida	30 a 120 mg/día			No recomendada		
Glimepirida	1 a 4 mg/día	Precaución 1 a 4 mg/día	1 mg/día (sí ya se inició)	No recomendada		
Repaglinida	0,5 a 4 mg/día (3 tomas)					
Sitagliptina	100 mg/día		50 mg/día	25 mg/día		
Vildagliptina	50 mg cada 12 h	50 mg/día				
Linagliptina	5 mg/día					
Evogliptina	5 mg/día					No recomendada
Teneligliptina	20 mg/día					
Saxagliptina	5 mg/día		2,5 mg/día			No recomendada
Liraglutida	1,2 a 1,8 mg/día				No recomendada*	
Semaglutida SC	0,25 a 1 mg/día				No recomendada*	
Semaglutida VO	3 a 14 mg/día				No recomendada*	
Dulaglutida	0,7 a 1,5 mg/día				No recomendada*	
Dapagliflozina	10 mg/día			No recomendada iniciar con TFG <25 ml/min**		
Empagliflozina	10 a 25 mg/día	10 mg/día			No recomendada iniciar con TFG <20 ml/min**	
Canagliflozina	100 a 300 mg/día	100 a 300 mg/día		No recomendada iniciar con TFG <30 ml/min**		
Insulina						
Insulina+lixisenatida	Lixisenatida 10 a 20 mcg/día			No recomendada		

Modificado de redGDPS Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con DM2 2024²¹⁶.

VO: vía oral; SC: subcutánea; TFG: tasa de filtrado glomerular; SC: subcutánea.

*Si la persona con DM2 las tiene indicadas previamente, puede continuar hasta tratamiento renal sustitutivo (diálisis o trasplante).

Tabla 12: Dosis de fármacos según la tasa de filtrado glomerular.

CIRUGÍA METABÓLICA

Los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad -conocidos como cirugía bariátrica, cirugía para bajar de peso, cirugía metabólica o cirugía metabólica/bariátrica- se han unificado en el término “cirugía metabólica” (CM) cuando se realiza específicamente para abordar las complicaciones de la obesidad^{217,218}. La CM promueve una pérdida de peso significativa y duradera, además de mejorar el control de la DM2 por lo que se considera una opción de tratamiento para esta enfermedad²¹⁷.

Las técnicas quirúrgicas aceptadas para el tratamiento de la DM2 son mínimamente invasivas (vía laparoscópica), e incluyen a la gastrectomía vertical en manga (GVM) y el *bypass* gástrico en Y de Roux (BGYR), esta última considerada como la primera opción quirúrgica en personas con diagnóstico de DM2²¹⁹.

Mecanismo de acción

El mecanismo fisiopatológico de la CM responsable del mejor control glucémico es multifactorial y no depende de una técnica quirúrgica específica. Cada tipo de cirugía gastrointestinal tiene mecanismos de acción y efectos diferentes. La GVM disminuye la ghrelina y aumenta los niveles endógenos de GLP-1, insulina, PYY y oxintomodulina posprandiales. Por otro lado, el BGYR añade a estos efectos: a) aumento del metabolismo de la glucosa; b) cambios en la señalización de los ácidos biliares y en la detección de nutrientes que mejoran la sensibilidad a la insulina; c) disminución del transporte de glucosa en el intestino (SGLT-1) y aminoácidos circulantes; d) modificación de la microbiota intestinal²²⁰. Estos cambios son la razón por la cual el BGYR es considerado la cirugía de elección o *gold standard* para personas con enfermedad metabólica²¹⁹.

Indicaciones

La CM es una opción de tratamiento para la DM2 en personas con un diagnóstico de la enfermedad de más de 2 años y un IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ (o $>27,5 \text{ kg/m}^2$ para individuos asiáticos) que presentan un control insuficiente de la glucemia ($\text{HbA1c} >8\%$) a pesar de recibir el tratamiento médico adecuado^{219,221,222}. Los beneficios son similares entre las personas con DM2 y un IMC preoperatorio de $30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ que en aquellas que tienen un IMC $>35 \text{ kg/m}^2$.

La CM debe realizarse en centros con experiencia en el manejo de la DM, la obesidad y la cirugía gastrointestinal, con equipos interdisciplinarios que evalúen y optimicen el equilibrio entre los beneficios y los riesgos, identifiquen y aborden los problemas médicos, nutricionales y psicológicos, y preparen a las personas adecuadamente para la intervención²¹⁷.

Resultados a largo plazo

Los datos disponibles sobre los resultados a largo plazo provienen de estudios de grandes cohortes observacionales y de ensayos clínicos controlados aleatorizados, los cuales han comparado los procedimientos bariátricos con intervenciones médicas y cambios del estilo de vida en personas con DM2 y obesidad, demostrando que la CM logra un manejo glucémico superior con un impacto significativo en la reducción del riesgo CV²¹⁷.

A largo plazo la CM demostró ser efectiva y duradera para lograr un mejor control de la glucemia en personas con sobrepeso u obesidad. Esto incluye una reducción del uso de fármacos para la DM y tasas más elevadas de remisión de la DM2 luego de 7-12 años de seguimiento, además de una disminución de los eventos CV y renales evidenciado en el estudio *Alliance of Randomized Trials of Medicine Versus Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes* (ARMMS-T2D), un ensayo de seguimiento observacional de cuatro estudios aleatorizados (*Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently* [STAMPEDE], *Surgery or Lifestyle With Intensive Medical Management in the Treatment of Type 2 Diabetes* [SLIMM-T2D], *Randomized Trial to Compare Surgical and Medical Treatments for Type 2 Diabetes* [TRIABETES], *Calorie Reduction Or Surgery: Seeking to Reduce Obesity And Diabetes Study/ Swedish Obese Subjects* [CROSSROAD/SOS])²²³⁻²²⁵.

En personas con DM2 sometidas a CM se observó prevención del desarrollo de complicaciones microvasculares y mejoría de la nefropatía diabética preexistente²²⁶, así como una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas^{227,228} y de complicaciones macrovasculares, especialmente enfermedad coronaria^{227,229}.

En personas con DM2 y esteatohepatitis con disfunción metabólica, la CM puede mejorar los resultados hepáticos incluidos los hallazgos por biopsia²²². Asimismo, en el grupo sometido a CM se ha observado mejoría en la calidad de vida^{230,232} y disminución del riesgo de cáncer^{225,233}.

Seguimiento

Se recomienda un control clínico, metabólico y nutricional de rutina. El seguimiento posoperatorio debe incluir la suplementación con micronutrientes a largo plazo, la valoración del cambio de peso corporal, el monitoreo de las enfermedades relacionadas con la obesidad y el ajuste de la terapia, el estado nutricional, la densidad mineral ósea, así como las complicaciones a corto y largo plazo. La aparición (o reaparición) de problemas relacionados con el estado de ánimo, la imagen corporal y el consumo de alcohol y sustancias se ha asociado significativamente con la cirugía bariátrica en comparación con los tratamientos no quirúrgicos para la obesidad^{218,219}.

Complicaciones

La CM es segura. La mortalidad perioperatoria es muy baja, oscilando entre el 0,1% y el 0,5%, similar a la de otros procedimientos quirúrgicos abdominales como la colecistectomía o la histerectomía²²².

El riesgo y tipo de complicaciones relacionadas con la CM en las personas con DM2 no son significativamente diferentes a las observadas en personas sin DM, aunque algunas infecciones son más prevalentes en quienes tienen DM. Las complicaciones principales ocurren en el 2%-6%, una tasa que se compara favorablemente con la de otras operaciones electivas²²². En todos los ensayos controlados aleatorizados, la incidencia de complicaciones ha sido comparable entre la BGYR y la GVM²¹⁸.

Las complicaciones a largo plazo incluyen principalmente déficit nutricional, hernias, estenosis de la anastomosis y desórdenes emocionales. Los déficits nutricionales deben prevenirse con suplementos multivitamínicos y minerales. El riesgo de hipoglucemia observado en la población no diabética después del BGYR y atribuido a la nesidioblastosis, no parece afectar a las personas con DM.

Es probable que un enfoque de atención multimodal (combinación de CM y tratamiento médico/de estilo de vida intensivo) sea la estrategia más eficaz para controlar la DM en personas con obesidad.

Recomendaciones

- La CM está recomendada en personas con DM2 y un IMC:
 - $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ($> 37,5 \text{ kg/m}^2$ en los asiáticos), independientemente del nivel del control de la glucemia o la complejidad de tratamiento.
 - $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ ($32,5\text{-}37,4 \text{ kg/m}^2$ en asiáticos) con hiperglucemia inadecuadamente controlada ($\text{HbA1c} > 8\%$) a pesar de los cambios del estilo de vida y el tratamiento médico óptimo.
- Considerar la CM en personas con DM2 con IMC:
 - $35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ ($32,5\text{-}37,4 \text{ kg/m}^2$ en asiáticos) con adecuado control glucémico.
 - $30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ ($27,5\text{-}32,4 \text{ kg/m}^2$ en los asiáticos) con hiperglucemia inadecuadamente controlada ($\text{HbA1c} > 8\%$) a pesar del tratamiento médico óptimo, ya sea oral o inyectable (incluyendo la insulina).
- Las intervenciones quirúrgicas demuestran superioridad en los ensayos clínicos aleatorizados, sobre todas las variables glucémicas y los objetivos metabólicos frente a las intervenciones no quirúrgicas para la DM2.
- Estudios observacionales a largo plazo demuestran consistentemente que la CM se asocia con reducción de todos los factores de riesgo CV, eventos CV, complicaciones microvasculares de la DM, cáncer y muerte.

CONCLUSIONES

El manejo de la DM2 requiere un enfoque integral que combine cambios en el estilo de vida, el manejo de los factores de riesgo, tratamiento farmacológico adecuado, programas de educación diabetológica, junto con el monitoreo de las comorbilidades. La alimentación saludable, la actividad física regular y el control del peso son pilares fundamentales para mejorar la calidad de vida y reducir las complicaciones a largo plazo. A su vez generar la adherencia al tratamiento y un seguimiento médico frecuente son aspectos esenciales para mantener niveles óptimos de glucosa en sangre y prevenir complicaciones asociadas a la enfermedad. Con una estrategia personalizada y un compromiso constante, es posible lograr un buen control metabólico y mejorar el bienestar de las personas con DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marrero DG, Ard J, Delamater AM, et al. Twenty-first century behavioral medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2013;36(2):463-470. doi:10.2337/DC12-2305.
2. Rutten GEHM, Van Vugt H, De Koning E. Person-centered diabetes care and patient activation in people with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8(2). doi:10.1136/BMJ-DRC-2020-001926.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 2820/2022. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolucion/C3%B3n-2820-2022-375042/texto>. Acceso enero 2024.
4. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition. Practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults. Systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for Integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(10):1659-1679. doi:10.1016/J.JAND.2017.03.022.
5. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Venkat Narayan KM, Ali MK. Global diabetes prevention interventions. A systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care* 2018;41(7):1526-1534. doi:10.2337/DC17-2222.
6. Taylor R, Ramachandran A, Yancy WS, Forouhi NG. Nutritional basis of type 2 diabetes remission. *BMJ* 2021;374(9). doi:10.1136/BMJ.N1449.
7. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(5):344-355. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
8. American Diabetes Association. 5. Facilitating positive health behaviors and well-being to improve health outcomes. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024;47(Supplement_1):S77-S110. doi:10.2337/DC24-S005.
9. American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S113-S124. doi:10.2337/DC22-S008.
10. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012;308(23):2489-2496. doi:10.1001/JAMA.2012.67929.
11. Churuangsu C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia* 2021;65(1):14-36. doi:10.1007/S00125-021-05577-2.
12. Sainsbury E, Kizirian N V, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239-252.
13. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5(1). doi:10.1136/BMJ-DRC-2016-000354.
14. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ* 2021;372. doi:10.1136/bmj.m4743
15. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(3):285-293. doi:10.1001/ARCHINT.166.3.285
16. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015;31(1):1-13. doi:10.1016/J.NUT.2014.06.011.

17. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes. A consensus report. *Diabetes Care* 2019;42(5):731-754. doi:10.2337/DC19-0014.
18. Hassanein M, Afandi B, Yakoob Ahmedani M, et al. Diabetes and Ramadan. Practical guidelines 2021. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;185:109185.
19. Grajower MM. Management of diabetes mellitus on Yom Kippur and other Jewish fast days. *Endocr Pract* 2008;14(3):305-311. doi:10.4158/EP.14.3.305.
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections 2022.
21. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(8). doi:10.1002/DMRR.2924.
22. Pan Y, Li LG, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):660-666. doi:10.1093/AJCN/88.3.660.
23. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2022;102(5):974-989. doi:10.1016/j.kint.2022.08.012.
24. Viguiouk E, Stewart SE, Jayalath VH, et al. Effect of replacing animal protein with plant protein on glycemic control in diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2015;7(12):9804-9824. doi:10.3390/NU7125509.
25. Khunti K, Boer IH de, Rossing P. Chronic kidney disease in diabetes. Guidelines from KDIGO. *Am Fam Physician* 2021;103(11):698-700. Acceso enero 2024.
26. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378(25). doi:10.1056/NEJMOA1800389.
27. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(2):215-220. doi:10.2337/DC08-0687.
28. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association. Recommendations for patient-centered management of dyslipidemia. Part 2. *J Clin Lipidol* 2015;9(6 Suppl):S1-S122.e1. doi:10.1016/J.JACL.2015.09.002.
29. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(4):861-866. doi:10.2337/DC10-1722/-/DC1
30. Lennon SL, DellaValle DM, Rodder SG, et al. 2015 Evidence analysis library evidence-based nutrition practice guideline for the management of hypertension in adults. *J Acad Nutr Diet* 2017;117(9):1445-1458.e17. doi:10.1016/J.JAND.2017.04.008.
31. Kazemi A, Ryul Shim S, Jamali N, et al. Comparison of nutritional supplements for glycemic control in type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;191. doi:10.1016/J.DIABRES.2022.110037.
32. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(4):1754-1761. doi:10.1210/JC.2015-3754.
33. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency. An association to bear in mind. *World J Diabetes* 2021;12(7):916. doi:10.4239/WJD.V12.I7916.
34. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, et al. Association of low- and no-calorie sweetened beverages as a replacement for sugar-sweetened beverages with body weight and cardiometabolic risk. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5(3). doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.2092.
35. Jeong SM, Yoo JE, Park J, et al. Smoking behavior change and risk of cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22(1):1-11.
36. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus. A meta-analysis and systematic review. *Circulation* 2015;132(19):1795-1804. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926/-/DC1.
37. Chiang CH, Lu CW, Han HC, et al. The relationship of diabetes and smoking status to hepatocellular carcinoma mortality. *Medicine* 2016;95(6):e2699. doi:10.1097/MD.0000000000002699.
38. Kar D, El-Wazir A, Nath M, et al. Relationship of cardiorenal risk factors with albuminuria based on age, smoking, glycaemic status and BMI: a retrospective cohort study of the UK Biobank data. *BMJ Public Health* 2023;1(1):e000172. doi:10.1136/BMJPH-2023-000172
39. Liao D, Ma L, Liu J, Fu P. Cigarette smoking as a risk factor for diabetic nephropathy. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2019;14(2). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0210213.
40. Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2015;30(8):1193-1203. doi:10.1007/S11606-015-3354-Y.
41. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, et al. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2020;69(5):1000-1010. doi:10.2337/DB19-1046.
42. Bertona C, Cicchitti A, González J, Trinajstić E, Rodríguez M. Tabaquismo en adultos con DM1. *Rev Soc Arg Diab* 2018;52(sup2).
43. Rietz M, Lehr A, Mino E, et al. Physical activity and risk of major diabetes-related complications in individuals with diabetes. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2022;45(12):3101-3111. doi:10.2337/DC22-0886.
44. Yerramalla MS, Fayosse A, Dugravot A, et al. Association of moderate and vigorous physical activity with incidence of type 2 diabetes and subsequent mortality: 27 year follow-up of the Whitehall II study. *Diabetologia* 2020;63(3):537-548. doi:10.1007/S00125-019-05050-1.
45. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Doulas M, Kheirbek R, Nylen E. BMI mortality paradox and fitness in African American and Caucasian men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(5):1021. doi:10.2337/DC11-2407.
46. The K. G. Jebsen Center of Exercise in Medicine at the Norwegian University of Science and Technology. The Cardiac Exercise Research Group. Disponible en: <https://www.ntnu.edu/ceerg/about>. Acceso febrero 2025.
47. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, et al. Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities. *Diabetes Care* 2016;39(6):964-972. doi:10.2337/DC15-2336.
48. Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. *Diabetologia* 2021;64(11):2367-2377. doi:10.1007/S00125-021-05541-0.
49. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2015;38(3):529-537. doi:10.2337/DC14-2073.
50. Chaput JP, Biswas RK, Ahmadi M, et al. Sleep irregularity and the incidence of type 2 diabetes. A device-based prospective study in adults. *Diabetes Care* 2024;47(12):2139-2145. doi:10.2337/DC24-1208.
51. Xu L, Xie J, Chen S, et al. Light-to-moderate alcohol consumption is associated with increased risk of type 2 diabetes in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. A nine-year cohort study. *Am J Gastroenterol* 2020;115(6):876-884. doi:10.14309/AJG.0000000000000607.

52. Blomdahl J, Nasr P, Ekstedt M, Kechagias S. Moderate alcohol consumption is associated with advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and shows a synergistic effect with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2021;115. doi:10.1016/J.METABOL.2020.154439.
53. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB. The relationship of depression and diabetes: Pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36(9):1276-1286. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2011.03.005.
54. Semenkovich K, Brown ME, Svrakic DM, Lustman PJ. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs* 2015;75(6):577-587. doi:10.1007/S40265-015-0347-4.
55. Basiri R, Seidu B, Rudich M. Exploring the interrelationships between diabetes, nutrition, anxiety, and depression. Implications for treatment and prevention strategies. *Nutrients* 2023;15(19):4226. doi:10.3390/NU15194226.
56. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline. Developing a diabetes mellitus comprehensive care plan 2022 update. *Endocr Pract* 2022;28(10):923-1049. doi:10.1016/J.EPRAC.2022.08.002.
57. Jensen MH, Kjolby M, Hejlesen O, Jakobsen PE, Vestergaard P. 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 users. *Diabetes Care* 2020;43(6):1209-1218. doi:10.2337/dc19-2535.
58. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes* 2000;49(12):2063-2069. doi:10.2337/DIABETES.49.12.2063.
59. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2021;12. doi:10.1177/2042018820980225.
60. Bahne E, Sun EWL, Young RL, et al. Metformin-induced glucagon-like peptide-1 secretion contributes to the actions of metformin in type 2 diabetes. *JCI Insight* 2018;3(23). doi:10.1172/jci.insight.93936.
61. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-549. doi:10.1056/NEJM199508313330902.
62. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. Wood AJJ, ed. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-579. doi:10.1056/NEJM199602293340906.
63. Brackett CC. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *Journal of the American Pharmacists Association* 2010;50(3):407-410. doi:10.1331/JAPhA.2010.08090.
64. Curriá MI, Gómez J V, Bejarano López A, et al. Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 y factores asociados en pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento con metformina. *Revista Argentina de Medicina* 2019;7(3):168-173.
65. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* 2016;59(3):426-435. doi:10.1007/s00125-015-3844-9.
66. Koslover J, Bruce D, Patel S, Webb AJ. Metformin BRAINS & AIMS pharmacological/prescribing principles of commonly prescribed (Top 100) drugs: Education and discussion. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89(3):931-938. doi:10.1111/bcp.15653.
67. Moschandrea K, Kondylis V, Evangelakos I, et al. Mitochondrial dysfunction abrogates dietary lipid processing in enterocytes. *Nature* 2023;625(7994):385-392. doi:10.1038/s41586-023-06857-0.
68. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: the MET-REMODEL trial. *Eur Heart J* 2019;40(41):3409-3417. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ203.
69. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, et al. Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *J Intern Med* 2014;275(1):59-70. doi:10.1111/joim.12128.
70. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-865. doi:10.1016/S0140-6736(98)07037-8.
71. Hamidi-Shishavan M, Henning RH, Van Buiten A, Goris M, Deelman LE, Buikema H. Metformin improves endothelial function and reduces blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats independent from glycemia control, comparison to vildagliptin. *Sci Rep* 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-11430-7.
72. Júnior VC, Fuchs FD, Schaan BD, Moreira LB, Fuchs SC, Gus M. Effect of metformin on blood pressure in patients with hypertension: a randomized clinical trial. *Endocrine* 2019;63(2):252-258. doi:10.1007/S12020-018-1722-1.
73. Sun L, Xie C, Wang G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med* 2018;24(12):1919-1929. doi:10.1038/S41591-018-0222-4.
74. De Marañón AM, Canet F, Abad-Jiménez Z, et al. Does metformin modulate mitochondrial dynamics and function in type 2 diabetic patients? *Antioxid Redox Signal* 2021;35(5):377-385. doi:10.1089/ARS.2021.0019.
75. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol* 2023;19(8):460-476. doi:10.1038/s41574-023-00833-4.
76. Luo S, Schooling CM, Wong ICK, Au Yeung SL. Evaluating the impact of AMPK activation, a target of metformin, on risk of cardiovascular diseases and cancer in the UK Biobank: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2020;63(11):2349-2358. doi:10.1007/s00125-020-05243-z.
77. Au Yeung SL, Luo S, Schooling CM. The impact of GDF-15, a biomarker for metformin, on the risk of coronary artery disease, breast and colorectal cancer, and type 2 diabetes and metabolic traits: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2019;62(9):1638-1646. doi:10.1007/s00125-019-4913-2.
78. Sirtori CR, Castiglione S, Pavanetto C. Metformin: from diabetes to cancer to prolongation of life. *Pharmacol Res* 2024;208. doi:10.1016/J.PHRS.2024.107367.
79. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* 2014;20(6):953-966. doi:10.1016/j.cmet.2014.09.018.
80. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60(9):1620-1629. doi:10.1007/s00125-017-4337-9.
81. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1). doi:10.1186/S12933-019-0900-7.
82. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Manejo del paciente con diabetes mellitus y patología cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2020;88(9).
83. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of metformin use in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020;21(12):1-16. doi:10.3390/ijms21124239.
84. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81(3):492-542. doi:10.1016/J.JHEP.2024.04.031.
85. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):656-669. doi:10.1093/HUMUPD/DMU022.
86. Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metabolism and Disposition* 2010;38(5):833-840. doi:10.1124/dmd.109.031245.
87. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024;47:S1-S322. <https://diabetesjournals.org/care>.

88. Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between metformin, folate and vitamin b12 and the potential impact on fetal growth and long-term metabolic health in diabetic pregnancies. *Int J Mol Sci* 2021;22(11). doi:10.3390/ijms22115759.
89. Al Neyadi SS, Adem A, Amir N, Ghattas MA, Abdou IM, Salem AA. Novel thiazolidinedione and rhodanine derivatives regulate glucose metabolism, improve insulin sensitivity, and activate the peroxisome proliferator-activated γ receptor. *ACS Omega* 2024;9(5):5463-5484. doi:10.1021/acsomega.3c07149.
90. Wei S, Lin LF, Yang CC, et al. Thiazolidinediones modulate the expression of β -catenin and other cell-cycle regulatory proteins by targeting the F-box proteins of Skp1-Cul1-F-box protein E3 ubiquitin ligase independently of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Mol Pharmacol* 2007;72(3):725-733. doi:10.1124/mol.107.035287.
91. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(23):2427-2443.
92. Kairos. Precios de Medicamentos. Disponible en: <https://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=4356>. Acceso enero 2025.
93. Rizos CV, Elisaf MS, Mikhailidis DP, Liberopoulos EN. How safe is the use of thiazolidinediones in clinical practice? *Expert Opin Drug Saf* 2009;8(1):15-32. doi:10.1517/14740330802597821.
94. Wilding J. Thiazolidinediones, insulin resistance and obesity: finding a balance. *Int J Clin Pract* 2006;60(10):1272-1280. doi:10.1111/J.1742-1241.2006.01128.X.
95. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet* 2009;373:2125. doi:10.1016/S0140.
96. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: the forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2019;16(2):133-143. doi:10.1177/1479164118825376.
97. Lecka-Czernik B. PPARs in bone. The role in bone cell differentiation and regulation of energy metabolism. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8(2):84-90. doi:10.1007/s11914-010-0016-1.
98. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes. An analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31(5):845-851. doi:10.2337/DC07-2270.
99. Smith C, Wallis S, Katsas G, Dincarslan O, Dawson J, Cameron A. Impact of European Stroke Organisation secondary prevention guideline for ischaemic stroke / transient ischaemic attack. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2024;33(12). doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.108034.
100. Sim R, Chong CW, Loganadan NK, et al. Comparative effectiveness of cardiovascular, renal and safety outcomes of second-line antidiabetic drugs use in people with type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med* 2022;39(3). doi:10.1111/DME.14780.
101. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-1289. doi:10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
102. Lee M, Saver JL, Liao HW, Lin CH, Ovbiagele B. Pioglitazone for secondary stroke prevention. A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48(2):388-393. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013977.
103. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165(5):305-315. doi:10.7326/M15-1774.
104. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, et al. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;178. doi:10.1016/j.diabres.2021.108984.
105. Cho YK, Kim KS, Lee BW, et al. Efficacy and safety of pioglitazone add-on in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and dapagliflozin. A multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2024;46(9):662-669. doi:10.1016/j.clinthera.2024.06.023.
106. Lebovitz HE. Oral antidiabetic agents: 2004. *Medical Clinics of North America*. 2004;88(4):847-863. doi:10.1016/j.mcna.2004.05.002.
107. Costello RA, Samar N, Shivkumar A. Sulfonylureas. In: *StatPearls*. The National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2023.
108. Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement. Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2023 update. *Endocrine Practice* 2023;29(5):305-340. doi:10.1016/j.eprac.2023.02.001.
109. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th Edition*; 2021. Disponible en: www.diabetesatlas.org.
110. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) 2019. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2020-09/guia-nacional-practica-clinica-diabetes-mellitus-tipo2_2019.pdf.
111. Aquilante CL. Sulfonylurea pharmacogenomics in type 2 diabetes. The influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(3):359-372. doi:10.1586/erc.09.154.
112. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, et al. Disproportionately elevated proinsulin in pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990;70(5).
113. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322(12):1155-1166. doi:10.1001/jama.2019.13772.
114. Lachin JM, Bebu I, Burch HB, et al; GRADE Study Research Group. Glycemia reduction in type 2 diabetes. Microvascular and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2022;387(12):1075-1088. doi:10.1056/NEJMoa2200436.
115. Tayek J. SUR receptor activity vs. incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(11):1128-1129. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00928.x.
116. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269.
117. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355(23):2427-2443.
118. Clin M, August P, York Hospital Queens N, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503-2515.
119. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-853. doi:10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
120. Milner Z, Akhondi H. Repaglinide continuing education activity. In: *StatPearls*. The National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2023.
121. Rosenstock J, Hassman DR, Maddar RD, et al. Repaglinide vs. nateglinide monotherapy. A randomized, multicenter study *Diabetes Care* 2004;27(6).

122. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE- β Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005;28:2093-2099.
123. Ma J, Liu LY, Wu PH, Liao Y, Tao T, Liu W. Comparison of metformin and repaglinide monotherapy in the treatment of new onset type 2 diabetes mellitus in China. *J Diabetes Res.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/294017.
124. McLeod JF. Clinical pharmacokinetics of nateglinide. A rapidly-absorbed, short-acting insulinotropic agent. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(2):97-120. doi:10.2165/00003088-200443020-00003.
125. Kairos. Precios de Medicamentos. Disponible en: <https://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=4213>. Acceso enero 2025.
126. Azimova K, Juan ZS, Mukherjee D. Cardiovascular safety profile of currently available diabetic drugs. *Ochsner J* 2014;616-632.
127. Grespan E, Guolo A, Muscelli E, Ferrannini E, Mari A. Loss of the incretin effect in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2022;107(7):2092-2100. doi:10.1210/clinem/dgac213.
128. Saini K, Sharma S, Khan Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM - hype or hope? an analysis based on the current literature. *Front Mol Biosci* 2023;10. doi:10.3389/fmolb.2023.1130625.
129. Ahrén B. DPP-4 inhibition and the path to clinical proof. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(JUN). doi:10.3389/fendo.2019.00376.
130. Oh H, Nguyen HD, Yoon IM, Kim MS. Efficacy and tolerability of evogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis with bayesian inference through a quality-management system. *Clin Ther* 2021;43(8):1336-1355. doi:10.1016/j.clinthera.2021.06.001.
131. Ceriello A, De Nigris V, Iijima H, Matsui T, Gouda M. The unique pharmacological and pharmacokinetic profile of teneligliptin. Implications for clinical practice. *Drugs* 2019;79(7):733-750. doi:10.1007/S40265-019-01086-0.
132. Ray CY, Wu VCC, Wang CL, et al. Hypoglycemia associated with drug. Drug interactions in patients with type 2 diabetes mellitus using dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Front Pharmacol* 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.570835.
133. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;14(3):1317-1343. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
134. Kawanami D, Takashi Y, Takahashi H, Motonaga R, Tanabe M. Renoprotective effects of dpp-4 inhibitors. *Antioxidants*. 2021;10(2):1-17. doi:10.3390/antiox10020246.
135. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE. A multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2015;385(9982):2067-2076. doi:10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
136. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232-242. doi:10.1056/nejmoa1501352.
137. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk. The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269.
138. VanDeKoppel S, Choe HM, Sweet BV. Managed care perspective on three new agents for type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* 2008;14(4):363-380. doi:10.18553/JMCP.2008.14.4.363.
139. Sorli C, Harashima S, Ichi, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(4):251-260. doi:10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
140. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2,4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10278):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
141. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003;144(12):5149-5158. doi:10.1210/en.2003-0323.
142. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-2257. doi:10.1056/nejmoa1509225.
143. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* 2016;54(9):101.
144. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31271-1.
145. Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, et al. Multisociety clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2024;20(12):1183-1186. doi:10.1016/J.SOARD.2024.08.033
146. Marso SP, Bain SC, Consoi A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/nejmoa1607141.
147. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019;394(10193):131-138. doi:10.1016/S0140-6736(19)31150-X.
148. Girard J. The incretins: from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: Incretins: concept and physiological functions. *Diabetes Metab* 2008;34(6):550-559. doi:10.1016/J.DIABET.2008.09.001.
149. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome. Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(16):E840-E878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664.
150. Duo Y, Gao J, Yuan T, Zhao W. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on the rate of decline in kidney function. A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes* 2023;15(1):58-70. doi:10.1111/1753-0407.13348.
151. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, et al. Direct cardiac actions of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors target pathogenic mechanisms underlying heart failure in diabetic patients. *Front Physiol* 2018;9. doi:10.3389/fphys.2018.01575.
152. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39(7):1108-1114. doi:10.2337/DC16-0330.
153. Tian Q, Guo K, Deng J, Zhong Y, Yang L. Effects of SGLT-2 inhibitors on haematocrit and haemoglobin levels and the associated cardiorenal benefits in T2DM patients. A meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2022;26(2):540-547. doi:10.1111/JCMM.17115.
154. Tuttle KR. Digging deep into cells to find mechanisms of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *J Clin Invest* 2023;133(5). doi:10.1172/JCI167700.
155. Liu Z, Ma X, Ilyas I, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics* 2021;11(9):4502-4515. doi:10.7150/THNO.54498.
156. Wanner C. EMPA-REG OUTCOME: The nephrologist's point of view. *Am J Med* 2017;130(6S):S63-S72. doi:10.1016/J.AMJMED.2017.04.007.
157. Chilton RJ. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(1):16-29. doi:10.1111/DOM.13854.

158. Shi Q, Nong K, Vandvik PO, et al. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2023;381. doi:10.1136/bmj-2022-074068.
159. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, et al. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(1):24-34. doi:10.1016/S2213-8587(21)00295-3.
160. Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and management of genital mycotic infections in the setting of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy* 2021;55(4):543-548. doi:10.1177/1060028020951928.
161. Chandrashekar M, Philip S, Nesbitt A, Joshi A, Perera M. Sodium glucose-linked transport protein 2 inhibitors: An overview of genitourinary and perioperative implications. *International Journal of Urology* 2021;28(10):984-990. doi:10.1111/iju.14624.
162. Morace C, Lorello G, Bellone F, et al. Ketoacidosis and SGLT-2 inhibitors. A narrative review. *Metabolites* 2024;14(5). doi:10.3390/metabo14050264.
163. Huang CY, Lee JK. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and major adverse limb events: A trial-level meta-analysis including 51 713 individuals. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(12):2348-2355. doi:10.1111/dom.14159.
164. Zinman B, Wanner C, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):17-18. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
165. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/nejmoa1611925.
166. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/nejmoa1812389.
167. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
168. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(15):1425-1435. doi:10.1056/nejmoa2004967.
169. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6(2):148-158. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511.
170. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
171. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/nejmoa2022190.
172. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet* 2020;396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
173. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. A prespecified analysis of the DELIVER randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2023;8(1):56-65. doi: 10.1001/jamacardio.2022.4210.
174. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
175. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *The Lancet* 2022;400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
176. International Society of Nephrology. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):117-314. doi:10.1016/s0085-2538(24)00110-8.
177. Mosenson O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 2021;44(8):1805-1815. doi:10.2337/DC21-0076.
178. Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME trials. A systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2018;19(2):41-49. doi:10.31083/j.rcm.2018.02.907.
179. van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. *Nat Rev Nephrol* 2022;18(5):294-306. doi:10.1038/s41581-022-00535-6.
180. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/nejmoa2107038.
181. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/nejmoa1811744.
182. Wheeler DC, Stefánsson B V, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(1):22-31. doi:10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
183. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/nejmoa2024816.
184. The EMPA-KIDNEY collaborative group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
185. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ, Ortiz A. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT-2 inhibitors. *Clin Kidney J* 2023;16(8):1187-1198. doi:10.1093/ckj/sfad082.
186. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(11):845-854. doi:10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
187. Maxson R, Starr J, Sewell J, Lyas C. SGLT2 Inhibitors to slow chronic kidney disease progression. A review. *Clin Ther* 2024;46(1):e23-e28. doi:10.1016/j.clinthera.2023.10.014.
188. Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20(1). doi:10.1186/s12933-021-01293-8.
189. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. Standards of Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024;47:S158-S178. doi:10.2337/dc24-S009.
190. Litwak LE, Querzoli I, Musso C, et al. Monitoreo continuo de glucosa. Utilidad e indicaciones. *Medicina (Buenos Aires)*. 2019;79(1):44-52.
191. Davidson MB. The clinical definition of overbasalization. *Clinical Diabetes* 2021;39(4):411-414. doi:10.2337/cd21-0025.
192. Cowart K. Overbasalization: addressing hesitancy in treatment intensification beyond basal insulin. *Clinical Diabetes* 2020;38(3):304-310. doi:10.2337/cd19-0061.
193. Cowart K, Franks R, Pane O, Murphy E, Oldziej K. Addressing overbasalization to achieve glycemic targets. *ADCS in Practice* 2022;2:30-35. doi: 10.1177/2633559X211068884.
194. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. Ultra-long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;2020(11). doi:10.1002/14651858.CD005613.pub4.
195. Cefalu WT, Dawes DE, Gavlak G, et al. Insulin access and affordability working group: Conclusions and recommendations. *Diabetes Care* 2018;41(6):1299-1311. doi:10.2337/dci18-0019.
196. Medicare. Insulin coverage. Disponible en: <https://www.medicare.gov/coverage/insulin>. Acceso enero 2025.

197. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, et al. Weekly icodex versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. *N Engl J Med* 2023;389(4):297-308. doi:10.1056/NEJMOA2303208.
198. Bue-Valleskey JM, Kazda CM, Ma C, et al. Once-weekly basal insulin Fc demonstrated similar glycemic control to once-daily insulin degludec in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. A phase 2 randomized control trial. *Diabetes Care* 2023;46(5):1060-1067. doi:10.2337/dc22-2396.
199. Mathiesen ER, Alibegovic AC, Corcoy R, et al. Insulin degludec versus insulin detemir, both in combination with insulin aspart, in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes (EXPECT): an open label, multinational, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(2):86-95. doi:10.1016/S2213-8587(22)00307-2.
200. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018;320(1):53-62. doi:10.1001/jama.2018.7993.
201. Hod M, Damm P, Kaaja R, et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):186.e1-186.e7. doi:10.1016/j.AJOG.2007.08.005.
202. Persson B, Swahn ML, Hjerberg R, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:115-121.
203. Nørgaard SK, Søholm JC, Mathiesen ER, et al. Faster-acting insulin aspart versus insulin aspart in the treatment of type 1 or type 2 diabetes during pregnancy and post-delivery (CopenFast): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(11):811-821. doi:10.1016/S2213-8587(23)00236-X.
204. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(1):57-87. doi:10.1016/j.ecl.2012.03.001.
205. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(1):53-59. doi:10.1111/j.1463-1326.2008.00934.x.
206. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes* 2013;5(4):482-491. doi:10.1111/1753-0407.12060.
207. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014;37(4):1048-1051. doi:10.2337/DC13-2173.
208. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 6. Glycemic targets. *Standards of Care in Diabetes* 2023. *Diabetes Care* 2022;46(Suppl 1):S97. doi:10.2337/DC23-S006.
209. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, JaxT, Heise T. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015;38(4):637-643. doi:10.2337/DC14-0006.
210. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: A systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(6):485-502. doi:10.1111/dom.12025.
211. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41(12):2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033.
212. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, et al. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes. Clinical outcomes with iGlarLixi vs. Premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2021;44(10):2361-2370. doi:10.2337/DC21-0393.
213. Meneghini L, Doshi A, Gouet D, et al. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) maintains glycaemic control and improves clinical outcomes, regardless of pre-trial insulin dose, in people with type 2 diabetes that is uncontrolled on basal insulin. *Diabet Med* 2020;37(2):267-276. doi:10.1111/DME.14178.
214. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin. The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39(11):1972-1980. doi:10.2337/dc16-1495.
215. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Standards of Medical Care in Diabetes* 2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S111-S124. doi:10.2337/dc21-S009.
216. redGDPS. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad renal crónica en personas con DM2 2024. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-enfermedad-renal-cronica-en-personas-con-dm2-2024>.
217. Cummings DE, Rubino F. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in obese individuals. *Diabetologia* 2018;61(2):257-264. doi:10.1007/s00125-017-4513-y.
218. Lingvay I, Cohen R V, Roux CW le, Sumithran P. Obesity in adults. *The Lancet* 2024;404(10456):972-987. doi:10.1016/S0140-6736(24)01210-8.
219. Asociación Argentina de Cirugía, Sociedad Argentina de Cirugía de la Obesidad, Sociedad Argentina de Cardiología, et al. Consenso Argentino Intersociedades de Cirugía Bariátrica y Metabólica 2019. Disponible en: <https://aac.org.ar/consensoba.pdf>.
220. American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Standards of Care in Diabetes* 2024. *Diabetes Care* 2024;47:S145-S157. doi:10.2337/dc24-S008.
221. Gentileschi P, Bianciardi E, Benavoli D, Campanelli M. Metabolic surgery for type II diabetes: an update. *Acta Diabetol* 2021;58(9):1153-1159. doi:10.1007/s00592-021-01722-w.
222. American Diabetes Association. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Standards of Care in Diabetes* 2025. *Diabetes Care* 2025;48(Supplement_1):S167-S180. doi:10.2337/DC25-S008.
223. Kirwan JP, Courcoulas AP, Cummings DE, et al. Diabetes remission in the alliance of randomized trials of medicine vs. metabolic surgery in type 2 diabetes (ARMMS-T2D). *Diabetes Care*. 2022;45(7):1574-1583. doi:10.2337/DC21-2441.
224. Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, et al. Long-term outcomes of medical management vs. bariatric surgery in type 2 diabetes. *JAMA* 2024;331(8):654-664. doi:10.1001/JAMA.2024.0318.
225. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351(26):2683-2693.
226. Billeter AT, Scheurlen KM, Probst P, et al. Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *British Journal of Surgery* 2018;105(3):168-181. doi:10.1002/bjs.10724.
227. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 2019;322:1271-1282. doi:10.1001/jama.2019.14231.
228. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al. Association of metabolic bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *The Lancet* 2021;397(10287):1830-1841. doi:10.1016/S0140-6736(21)00591-2.
229. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA* 2018;320(15):1570-1582. doi:10.1001/jama.2018.14619.
230. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes. 5 year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376(7):641-651.

231. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes. 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2015;386(9997):964-973. doi:10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
232. Aminian A, Kashyap SR, Wolski KE, et al. Patient-reported outcomes after metabolic surgery versus medical therapy for diabetes. Insights from the STAMPEDE Randomized Trial. *Ann Surg* 2021;274(3):524-532. doi:10.1097/SLA.0000000000005003.
233. Sjöström L, Gummesson A, David Sjöström C, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncology* 2009;10:653-662. doi:10.1016/S1470.
234. Agarwal A, Zeng X, Li S, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors for adults with chronic kidney disease: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2024;387:e080257. doi:10.1136/bmj-2024-080257.
235. Roddick AJ, Wonnacott A, Webb D, et al. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibition in adults with kidney disease 2023 update. *BMC Nephrol* 2023;24(1). doi:10.1186/s12882-023-03339-3.