



### Dr. Santiago Tofé Povedano

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Son Espases, Profesor Asociado Facultad de Medicina, Universidad de las Illes Balears, Palma de Mallorca

## Caso clínico 2 DIABETES TIPO 1

# Disminución del riesgo de hipoglucemia en un paciente con DM1 y buen control habitual

### Antecedentes

Varón de 24 años diagnosticado a los 16 años tras ingreso hospitalario con hiperglucemia en situación de cetosis y acidosis metabólica.

En el ingreso inicial se confirmó la presencia de anticuerpos GAD/IA2 y bajo nivel de péptido C.

Entre los antecedentes familiares del paciente figura la presencia de un primo hermano con debut diabético a los 7 años y una tía materna (madre del paciente anterior) con hipotiroidismo primario autoinmune.

El paciente fue sometido a educación diabetológica básica (conceptos generales de la enfermedad, aprendizaje de la técnica de inyección de insulina y de la técnica de realización de glucemia capilar y manejo de la hipoglucemia) y posteriormente acudió al hospital de día del Servicio de Endocrinología para completar su educación (conceptos avanzados, recuento de raciones y autoajuste de dosis de insulina).

Durante su seguimiento en consultas externas de Endocrinología el paciente presentó un excelente control glucémico, incluyendo la fase de "luna de miel" durante los primeros 8 meses desde el debut, donde precisó dosis bajas de insulina glargina 100 U/ml (Gla-100) (10-14 UI/día) y excepcionales ajustes de insulina rápida aspart para mantener los controles dentro del rango (glucemia capilar en ayunas de 80-120 mg/dl y glucemia preprandial de 80-140 mg/dl) sin hipoglucemias.

A partir del año de seguimiento el paciente precisó incrementar la insulina basal a 0,6 UI/kg (72 kg, 42 UI/día) y la prandial a 0,3 UI/kg (22 UI/día), repartidas en tres comidas principales (desayuno, comida y cena: 6-8-8 UI) con ajustes.

En marzo de 2014 el paciente presentó un episodio de hipoglucemia grave que precisó asistencia médica en el domicilio e ingreso hospitalario. Su HbA<sub>1c</sub> en ese momento era del 6,7 %. Durante su ingreso se constató que presentaba frecuentes episodios de hipoglucemia a los que no daba excesiva importancia y que consideraba “normales” y necesarios para mantener un control glucémico adecuado a largo plazo. El test de Clarke resultó negativo para hipoglucemia inadvertida.

### Evolución

Desde el alta hospitalaria se identifica en el paciente la necesidad de mantener glucemias lo más próximas a la normalidad aun a pesar de la presencia de frecuentes episodios de hipoglucemia sintomática (en torno a 5-10 episodios de diferente intensidad por semana según los registros de glucemia capilar que aporta el paciente a las revisiones médicas y de enfermería). Se llega a plantear incluso un abordaje mediante psicoterapia conductual al reconocer el paciente que cuando su glucemia es elevada desarrolla síntomas de ansiedad y sentimientos de frustración y miedo ante la posibilidad de desarrollar complicaciones crónicas de la diabetes, pero el paciente lo rechaza.

Desde octubre de 2014 el paciente es portador del sistema de monitorización Flash de glucosa FreeStyle Libre, lo que permite identificar la presencia de frecuentes episodios de hipoglucemia (definida por la presencia de lecturas < 70 mg/dl) sintomática que se concentran predominantemente en el período nocturno y en los posprandiales.

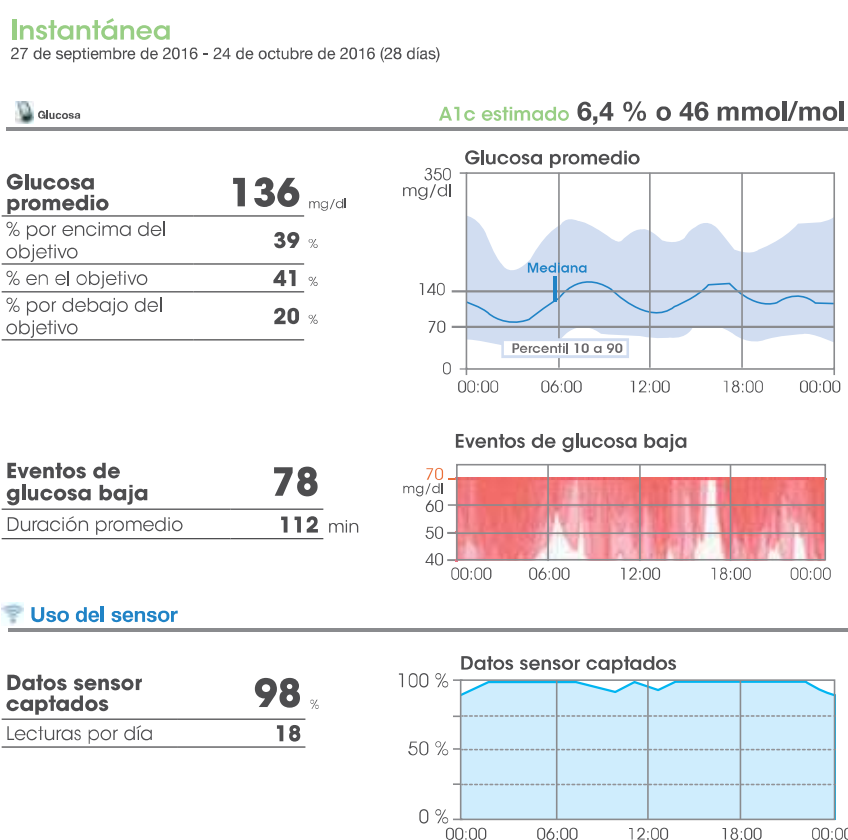
En este tiempo el paciente trabaja como recepcionista de hotel, con turno de trabajo fijo diurno. En las visitas de control reconoce que el uso del sistema *flash* le ha permitido reducir la incidencia de hipoglucemias, pero reconoce asimismo que la presencia de niveles elevados de glucemia (especialmente posprandial) le estimula a utilizar bolos de rescate de insulina rápida que en ocasiones le conducen a un nuevo episodio de hipoglucemia.

La figura 1 muestra el patrón medio del perfil glucémico (Average Glucose Profile [AGP]), donde cabe destacar una baja glucemia media (136 mg/dl) y un tiempo en rango del 41 %. No obstante, cabe destacar que el paciente se ha configurado el sistema para considerar como rango glucémico deseado valores de 70-140 mg/dl en

## Disminución del riesgo de hipoglucemia en un paciente con DM1 y buen control habitual

vez del estándar de 70-180 mg/dl. Durante las 4 semanas cubiertas por el reporte el paciente ha presentado 78 episodios de glucemia < 70 mg/dl con una duración media de 112 min, concentrados durante las horas centrales de la noche y los períodos posprandiales.

Figura 1. Perfil de glucosa media diaria anterior al cambio a insulina Gla-300.



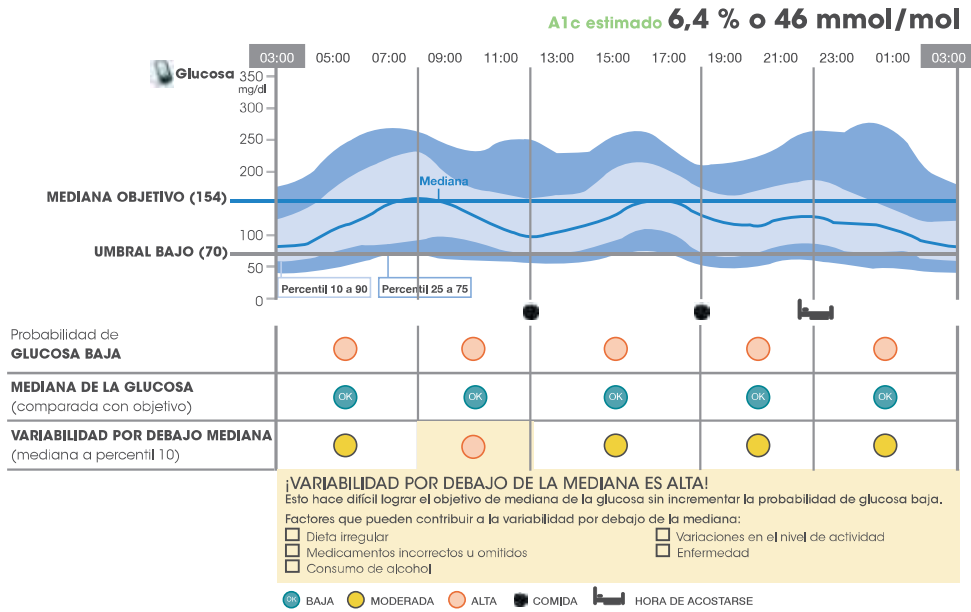
La captura de datos es superior al 80 % y la frecuencia de escaneo óptima (18 escaneos/día). Los datos relativos al uso de insulina basal y prandial no son fiables ya que el paciente no siempre registra las dosis de insulina administradas.

La figura 2 muestra el rango intercuartil como medida de la dispersión glucémica. En ese momento no se dispone de coeficiente de variación (CV), aunque se asume que es > 36 % dada la amplitud del rango, y se observa que el riesgo de hipoglucemia medido por la variabilidad por debajo de la mediana es elevado.

Figura 2. Variabilidad glucémica y rango intercuartil anterior al cambio a insulina Gla-300.

**Visualización del patrón glucosa**

27 de septiembre de 2016 - 24 de octubre de 2016 (28 días)  
 CONFIGURACIÓN DE TOLERANCIA DE GLUCOSA BAJA: medio  
 CONFIGURACIÓN DE MEDIANA OBJETIVO: 154 mg/dl (A1c: 7,0 % o 53 mmol/mol)



Tras evaluar la situación con el paciente se proponen las siguientes medidas correctoras dirigidas fundamentalmente a reducir el riesgo de hipoglucemia, que en este momento es elevado:

1. Modificar las métricas del monitor *flash* para adaptar el tiempo en rango al estándar aceptado de 70-180 mg/dl.
2. Limitar el uso de bolos correctores de insulina rápida a situaciones de hiperglucemia posprandial sostenida y como mínimo > 250 mg/dl.
3. Cambiar insulina Gla-100 por insulina Gla-300 con el objetivo de reducir el riesgo de hipoglucemia nocturna y reducir la variabilidad glucémica.

En este momento el paciente está utilizando 0,4 UI/kg de peso de insulina Gla-100 (78 kg, 30 UI/día) y 0,4 UI/kg de peso de insulina aspart (28 UI, repartidas en desayuno, comida y cena: 8-10-10), aunque con frecuencia usa bolos correctores de 2-4 UI.

Se inicia tratamiento con 30 UI de insulina Gla-300 y se aconseja disminuir la dosis de insulina rápida en 2 UI, limitando el uso de bolos de rescate a 2 UI máximo

## Disminución del riesgo de hipoglucemia en un paciente con DM1 y buen control habitual

con glucemia sostenida > 250 mg/dl. Se cita al paciente en un mes para evaluar los resultados.

Las figuras 3 y 4 muestran la evolución del caso. El paciente ha vuelto a cambiar el rango a 70-140 mg/dl (dice sentirse más seguro) pero reconoce haber utilizado menos bolos correctores. La glucosa promedio y la estimación de HbA<sub>1c</sub> se mantienen estables y el tiempo en rango ha subido un 5 %, al mismo tiempo que se ha reducido el tiempo en hipoglucemia.

Figura 3. Perfil de glucosa media diaria posterior al cambio a insulina Gla-300.

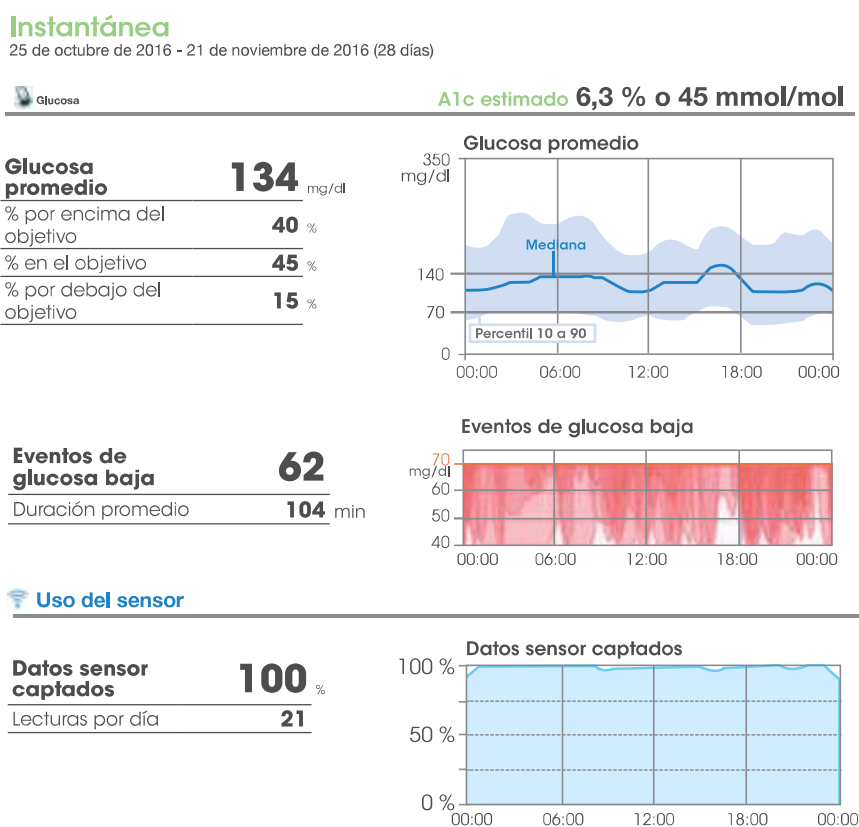
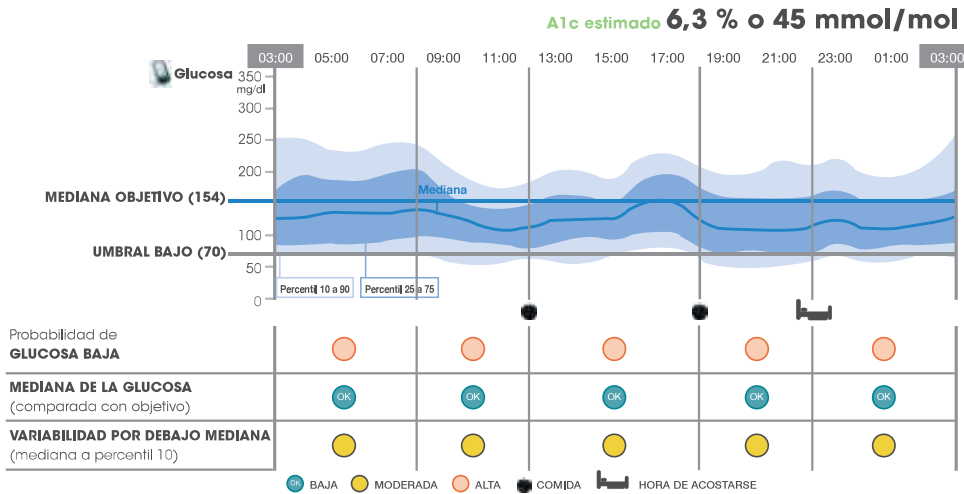


Figura 4. **Variabilidad glucémica y rango intercuartil posterior al cambio a insulina Gla-300.**

**Visualización del patrón glucosa**

25 de octubre de 2016 - 21 de noviembre de 2016 (28 días)  
 CONFIGURACIÓN DE TOLERANCIA DE GLUCOSA BAJA: medio  
 CONFIGURACIÓN DE MEDIANA OBJETIVO: 154 mg/dl (A1c: 7,0 % o 53 mmol/mol)



Han disminuido sobre todo los episodios de hipoglucemia nocturna y los posprandiales de desayuno y comida. El número de eventos de glucosa baja ha descendido de 78 a 62 y su duración promedio de 112 a 104 min.

Asimismo, ha mejorado el rango intercuartil, aunque el riesgo de hipoglucemia sigue siendo bajo. El paciente ha incrementado la dosis de insulina Gla-300 a 34 UI/día administradas por la noche después de la cena y ha mantenido la dosis de insulina actrapid en 6-10-8 UI.

**Conclusión**

Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de DM1 en la adolescencia en el que un ingreso por hipoglucemia grave pone de manifiesto la presencia de frecuentes hipoglucemias producidas en gran medida por el miedo del paciente a mantener niveles de hiperglucemia potencialmente peligrosos para el desarrollo de complicaciones a largo plazo.

El uso de insulina Gla-300, con un perfil farmacocinético más estable y duradero en comparación con Gla-100<sup>1</sup>, ha permitido reducir el riesgo de hipoglucemia nocturna en este paciente, junto con la menor necesidad de utilización de bolos correctores de insulina, dada la menor variabilidad glucémica asociada a insulina Gla-300.

## Disminución del riesgo de hipoglucemia en un paciente con DM1 y buen control habitual

---

La insulina Gla-300 representa una innovación respecto a su antecesora, insulina Gla-100. El programa de desarrollo clínico de insulina Gla-300 ha demostrado la disminución del riesgo de hipoglucemia durante 24 h<sup>2,3</sup> y la tendencia a menor riesgo de hipoglucemia nocturna<sup>3</sup> en pacientes con DM2 frente al uso de insulina Gla-100, sin grandes diferencias frente al empleo de otras insulinas basales de nueva generación, como insulina degludec<sup>4</sup>.

Finalmente, el riesgo de hipoglucemia continua siendo elevado, por lo que es necesario seguir insistiendo en medidas de reeducación diabetológica encaminadas a reducir el componente emocional (miedo a la hiperglucemia) que persiste en este paciente.

### Bibliografía

1. Clements JN, Threatt T, Ward E, Shealy KM. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Insulin Glargine 300 U/mL. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:449-58.
2. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle, Riddle MC. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes care*, 37(12), 3235-3243.
3. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemer M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(4), 386-394
4. Roussel R, Ritzel R, Boëlle-Le Corfec E, Balkau B, Rosenstock J. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL in T2DM. *Diabetes Metab.* 2018;44:402-9.