

## Paciente con diabetes tipo 2 que, a pesar de estar con dosis elevadas de insulina, tiene un deficiente control metabólico y acude a Urgencias por presentar una hipoglucemia con pérdida de conocimiento

Pilar Martín Vaquero

Unidad de Diabetes. Centro Médico D-Médical. Madrid

### CASO CLÍNICO

Varón de 54 años con diabetes mellitus (DM) de tipo 2, diagnosticada ocho años antes, que acude a Urgencias por haber presentado un cuadro clínico compatible con una hipoglucemia severa.

#### Antecedentes familiares

Padre fallecido a los 68 años de cardiopatía isquémica. Madre hipertensa diagnosticada recientemente de DM tipo 2. Dos hijos sanos.

#### Antecedentes personales

- Médico de profesión.
- Exfumador desde hace 20 años.
- Bebedor de vino en las comidas, toma alguna copa de manera esporádica.
- Está diagnosticado de hipertensión, hiperlipemia mixta, hiperuricemia y DM tipo 2 desde hace ocho años. No había tenido ninguna hipoglucemia severa hasta el momento actual.
- Buena salud habitual. Lleva una vida sedentaria y «odia» el deporte, aunque se esfuerza en ir a caminar diariamente 3 kilómetros.
- Sigue tratamiento con simvastatina 20 mg/día, valsartán 320 mg/día, hidroclorotiazida 12,5 mg/día, alopurinol 100 mg/día, metformina 1.700 mg/día y, desde dos años antes, **insulina en pauta basal-bolos haciendo autocontrol** (se le pautó insulina cuando con tres antidiabéticos orales tenía una hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] de 7,4 %).
- Antes de su ingreso se inyectaba insulina glargina 92 UI/24 h (ajustaba las dosis en función de la glucemia basal de tres días consecutivos) e insulina lispro antes de cada comida según las glucemias del momento y los hidratos de carbono (HC) que iba a

consumir, a razón de 2,5 UI/ración de HC. Utiliza un glucómetro con calculador de bolos. Como las raciones de HC aproximadas que consume diariamente son seis en el desayuno, ocho en la comida y seis en la cena, las dosis mínimas de insulina rápida que se inyecta diariamente son 15-20-15 UI, más los ajustes correspondientes aplicando un factor corrector de 30.

#### Enfermedad actual

En mitad de la noche se despierta su mujer, también médico de profesión, porque nota movimientos anormales y aprecia que el paciente no responde a su llamada. Al constatar su frialdad y sudoración profusa, en cuestión de minutos y antes de hacerle una glucemia capilar, le inyecta una ampolla de glucagón subcutáneo y el paciente recupera la consciencia, pero está con gran desorientación. Le hace entonces una glucemia capilar y comprueba que aún presenta 38 mg/dl. Le da un vaso de leche con 10 g de azúcar y 2 galletas tipo «María». Como su marido continúa confuso, decide llevarlo al hospital. En Urgencias, cuando ya se encuentra bien, recuerda que la glucemia de 2 horas poscena había sido de más de 200 mg y que el día anterior no había hecho nada diferente a lo normal. Comenta que sus HbA<sub>1c</sub> son cada vez más elevadas (en los dos últimos años no han bajado de 8 %) a pesar de inyectarse dosis de insulina crecientes, pues sigue las recomendaciones de autocontrol al pie de la letra. Por lo demás, su salud es buena, pero se encuentra cansado y está subiendo de peso de manera paulatina (8 kilos desde que comenzó con la insulina). Asimismo, dice que no entiende nada del comportamiento de sus glucemias porque él intenta hacerlo bien, pero cada vez su control metabólico es más deficiente. Ha tenido varias hipoglucemias en estos dos años, pero nunca, hasta la actual, habían cursado con pérdida de conciencia, y tiene miedo a que le vuelva a ocurrir.

**Exploración:** peso 104 kg; talla 176 cm; índice de masa corporal 33,6 kg/m<sup>2</sup>; presión arterial (PA) 150/85 mmHg; cintura abdominal 111 cm. Consciente y ya orientado, la exploración neurológica y sistémica es normal, y solo se aprecia

su obesidad global y abdominal, lipohipertrofias en muslos y abdomen, y signos de insuficiencia venosa.

**Analítica:** saturación de O<sub>2</sub> normal. Hemograma normal con leve leucocitosis; glucemia 238 mg/dl; creatinina 1,26 mg/dl; colesterol total 216 mg/dl; triglicéridos 228 mg/dl; colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad 31 mg/dl; ácido úrico 7,5 mg/dl; función hepática sin alteraciones; **HbA<sub>1c</sub> 8,4 %**.

**Juicio clínico:** hipoglucemia severa.

**Tratamiento:** se le da el alta al paciente recomendándole que acuda a su endocrinólogo y hasta entonces siga con el mismo tratamiento reduciendo las insulinas en aproximadamente un 10-15 %, y con el consejo de que se inyecte en zonas sanas: insulina glargina 80 UI/día y lispro a razón de 2 UI/ración de HC. Debe seguir realizándose autocontrol glucémico.

### Comentarios al caso clínico

Se trata de una persona sedentaria y obesa que está con dosis muy altas de insulina (glargina 92 UI + lispro 15-20-15 UI, más los ajustes). La dosis mínima por kilo de peso que el paciente se inyecta cada día no baja de 1,37 UI/kg de peso. Al tener obesidad, damos por hecho que existe una marcada resistencia a la acción de la insulina íntimamente relacionada con el tejido adiposo y, especialmente, con el depósito abdominal, y con ello podemos explicarnos el control metabólico deficiente que presenta a pesar del autocontrol exhaustivo que realiza. La hipoglucemia severa la justificamos fácilmente al constatar lipohipertrofias en los puntos de inyección: «Se inyectó esa noche la insulina glargina en una zona sin hipertrofia».

Llegados a este punto, podemos darle el alta médica con las recomendaciones que figuran en el tratamiento, pero: ¿Cree realmente que el paciente empezará a tener buen control metabólico con las nuevas dosis de insulina que le hemos pautado? ¿No correrá, en un futuro cercano, la misma suerte? Es decir, que siga haciendo hipertrofias subcutáneas debido a las dosis todavía altas de insulina, que siga ganando peso, empeorando en todos los parámetros de riesgo cardiovascular (CV) y que presente un nuevo episodio de hipoglucemia grave.

### Literatura médica relacionada con el caso

Recientemente, el Grupo ADA/EASD (American Diabetes Association y European Association for the Study of Diabetes) se ha replanteado el algoritmo de tratamiento que proponían para la DM tipo 2<sup>1</sup> a la luz de los resultados de mortalidad global y CV de varios ensayos clínicos que incluían

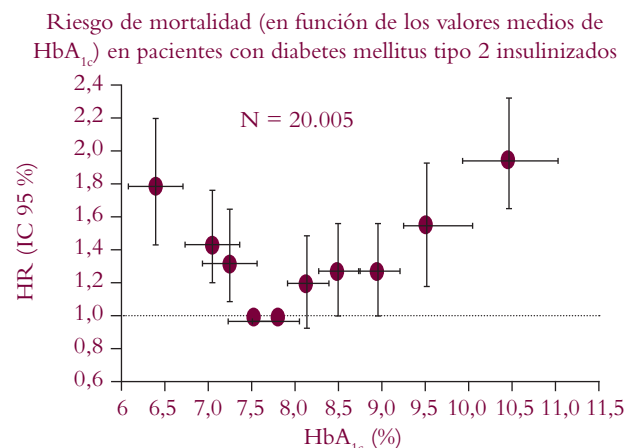
miles de pacientes, ya que la existencia de hipoglucemias graves aumenta dicha mortalidad de manera significativa<sup>2,3</sup> (figura 1).

La nueva guía de práctica clínica (GPC) ADA-EASD<sup>2</sup> se centra en las características de los pacientes para la toma de decisiones y no parte exclusivamente de un valor numérico: el valor de la HbA<sub>1c</sub> (en algoritmos anteriores era prioritario conseguir llegar a 7 %). La HbA<sub>1c</sub> sigue siendo un objetivo terapéutico esencial, pero siempre enmarcada en el perfil clínico del paciente. Es deseable conseguir niveles buenos de HbA<sub>1c</sub>, pero no a costa de hipoglucemias<sup>4</sup>. Es evidente que nuestro paciente ya tenía sobrepeso cuando inició la insulinización dos años antes y que había seguido al pie de la letra los criterios ADA/EASD<sup>1</sup>.

Hemos de reseñar que, a pesar de la importancia de estas dos sociedades (ADA-EASD), otras GPC no compartían el mismo criterio sobre qué cifras de HbA<sub>1c</sub> eran las más idóneas para comenzar la insulinización. La Sociedad de Diabetes Canadiense (CDA) proponía una cifra de HbA<sub>1c</sub> del 9 %<sup>5</sup>, mientras que la Federación Internacional de Diabetes (IDF), del 7,5 %<sup>6</sup>. Todas estaban de acuerdo en insulinar a pacientes muy sintomáticos con pérdida de peso acusada, en presencia de cetonuria, durante la gestación, en descompensaciones metabólicas y en el contexto de una enfermedad intercurrente.

La seguridad de la insulina en el tratamiento de la DM tipo 2 se está viendo sometida a un minucioso escrutinio<sup>7,8</sup>, debido no

**Figura 1.** Efectos adversos de la insulina en régimen de intensificación desde la terapia oral



HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

Gráfico adaptado de Currie CJ et al.<sup>3</sup>. Valoran retrospectivamente 20.005 historias clínicas del Centro Cardiff (United Kingdom), entre los años 1986-2008, en pacientes que habían sido incluidos en regímenes terapéuticos con insulina. Tras un análisis multivariante, la menor mortalidad por todas las causas se correspondía con cifras de HbA<sub>1c</sub> media de 7,5 %, y la mayor, con cifras de 6,4 % (hazard ratio [HR] ajustada de 1,52 [IC 95 %, 1,32-1,76]) y de 10,5 % (HR ajustada de 1,79 [IC 95 %, 1,56-2,06]).

solo a que complica el manejo de la DM tipo 2 social, médica y económicamente (requiere inyecciones subcutáneas, hace imprescindible la automonitorización de la glucemia capilar, se asocia a ganancia de peso, hipoglucemias graves y mayores costes), sino porque no ha demostrado beneficio en términos de enfermedad CV frente a otros fármacos<sup>7-9</sup> y se la ha relacionado con un incremento del riesgo de complicaciones crónicas de la diabetes (infartos, eventos cardíacos mayores, ictus, nefropatía, neuropatía y retinopatía), cánceres y mayores cifras de mortalidad global<sup>3,7,8</sup>.

Currie CJ et al.<sup>7</sup>, valorando retrospectivamente a 84.622 pacientes con DM tipo 2 (años 2000-2010), observaron que el grupo que estaba con insulina en monoterapia tenía una *hazard ratio* ajustada más elevada para la mortalidad por cualquier causa (2,197, IC 95 % 1,983-2,434) y también para el riesgo de cáncer (1,437, IC 95 % 1,234-1,674), además de lo ya comentado sobre las complicaciones crónicas de la diabetes.

La insulina es, sin duda, el hipoglucemiante mejor conocido y el más potente. En general, no existe un límite de dosis y puede considerarse un medicamento barato. En la memoria colectiva de los profesionales sanitarios, la insulina es un fármaco capaz de vencer la glucotoxicidad y, de esa manera, hacer perdurar el mayor tiempo posible la función de la célula  $\beta$ . Pero los resultados del UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS)<sup>9</sup> han puesto en duda esa conjetura, pues los pacientes insulinizados de inicio también perdían su reserva de insulina. Los defensores de la insulinización más temprana en los pacientes con DM tipo 2 alegan efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y antiaterogénicos demostrados en modelos experimentales, con independencia de sus efectos hipoglucemiantes<sup>10</sup>.

En términos de seguridad a largo plazo, ningún tratamiento puede compararse con la insulina. Ahora bien, no podemos obviar los datos en contra que se van sucediendo, y la posibilidad de dar lugar a hipoglucemias graves es quizás su aspecto negativo más relevante, pues predisponen a declinación de las funciones cognitivas y a demencia<sup>11</sup>, y han demostrado aumentar la mortalidad global<sup>7,8</sup> también en pacientes críticos<sup>12</sup>.

Los datos relativos a los episodios graves de hipoglucemia en los pacientes tratados con insulina en la DM tipo 2 son muy discrepantes en los distintos estudios dependiendo de la duración de la DM y del tratamiento. Los porcentajes de hipoglucemia graves encontrados en los estudios ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial)<sup>13</sup>, ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)<sup>14</sup> y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)<sup>15</sup>, en función de que los pacientes estuviesen con terapia intensiva o convencional, fueron: 16,2 % frente a 5,1 %; 2,7 % frente a 1,5 %, y 21 % frente a 10 %, respectivamente. Según la base de datos de

Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland/Medicines Monitoring Unit Collaboration (DARTS-MEMO)<sup>16</sup>, la tasa fue de 7,3 % paciente/año, muy parecida a la tasa señalada por el UK Hypoglycaemia Study Group, de 7 %<sup>17</sup>. Sin embargo, en el estudio UKPDS, el 2,3 % de los pacientes/año de aquellos tratados con insulina presentaron uno o más episodios de hipoglucemia grave, mientras que la incidencia de cualquier episodio de hipoglucemia fue de 36,5 %/año<sup>9</sup>. De cualquier forma, son cifras de hipoglucemia importantes y que tenemos que tener en cuenta a la hora de tratar a nuestros pacientes.

**Dosis crecientes de insulina, mal control metabólico, aumento de peso paulatino con empeoramiento de todos los factores de riesgo cardiovascular y posibilidad de presentar nuevos episodios de hipoglucemia grave. ¿Podemos romper ese círculo malévolo?**

Desgraciadamente, este caso clínico no es una excepción y, con variantes, lo observamos en demasiadas ocasiones en nuestros pacientes con diabetes.

Desde mi punto de vista, el paciente, cuando se le da el alta médica, continúa con una dosis muy elevada de insulina ( $> 1$  UI/kg de peso), y es muy probable que la primera actuación médica propuesta le sirva para muy pocos días y en breve se encuentre en la misma tesitura: sin lograr un buen control glucémico ni de los factores de riesgo CV y, además, con pánico a tener un nuevo episodio de hipoglucemia grave, lo que le restará actuaciones a la hora de su autocontrol.

Aunque se trate de una persona sedentaria y obesa, es inteligente, capaz y está motivado para seguir cualquier indicación que él comprenda que le lleva al buen control y a evitar un nuevo episodio de hipoglucemia grave. **Es el momento ideal para que realice una dieta exhaustiva y tome como bandera el ejercicio físico**, pues es muy probable que aún mantenga una reserva de insulina suficiente para intentar comenzar de nuevo: es joven (54 años), tiene solo ocho años de evolución, se le insulizó con una HbA<sub>1c</sub> de 7,4 % y ya estaba muy obeso.

### **Nuevo tratamiento**

Debemos pautarle una dieta pobre en grasas animales (saturadas), en proteínas (0,8-1 g/kg/día) y en sal ( $< 1,5$  g/día)<sup>4</sup>. En la práctica clínica, donde las prisas presiden muchas veces nuestra actuación, puede resultar eficaz valorar someramente la ingesta previa que hace el paciente y hacerle ajustes sobre sus propias costumbres dietéticas, para lograr una dieta mediterránea y equilibrada que aborde nuestros objetivos. De esa manera, el paciente no tendrá que pesar los alimentos y se le hará más fácil su cumplimiento. Suprimir el segundo plato de una de las dos comidas

principales puede ayudar a descender fácilmente la ingesta calórica, de proteínas, grasas y sal. Las verduras en las dos comidas principales (a una hora en ensalada y a otra cocinadas) serán el comodín perfecto para saciar en parte el apetito con pocas calorías. Mantener un buen plato de hidratos (legumbres, pastas, patatas) cocinadas con poca grasa y tan solo en una de las dos comidas principales, también lo considero imprescindible. El ejercicio regular ha demostrado mejorar el control de la glucemia, disminuir el riesgo CV, contribuir a la pérdida de peso y mejorar el bienestar psíquico. En este paciente recomendaría, además de su caminata diaria de tres kilómetros, la realización de 15-30 minutos/diarios de ejercicio de intensidad leve, siempre realizado a la misma hora (por ejemplo, hacer bicicleta estática antes de la ducha diaria), e ir *in crescendo* a medida que vaya logrando objetivos.

Si estoy segura de que mis indicaciones en materia dietética y de ejercicio físico van a ser seguidas, entonces realizo un descenso de la insulina mucho mayor del recomendado en las

GPC<sup>1,2</sup>. Concretamente, en este caso, pondría: insulina glargina 62 UI (0,6 UI/kg de peso), metformina dos comprimidos diarios, un inhibidor del DPP-4 y repaglinida en dosis diferentes según ingesta (1 mg antes del desayuno, 2 mg cuando vaya a comer los HC fuertes y 0,5 si solo ingiere verduras con proteínas por la noche).

Evidentemente, debe seguir con los controles de glucemia de seis puntos (ideal que sea de manera diaria cuando hay un cambio tan brusco de tratamiento) y regularse las dosis de insulina basal como venía haciendo. El paciente debe tener una conexión directa con el equipo que le trata para comentar sus controles e ir haciendo los ajustes necesarios en el tratamiento oral e insulínico.

En mi experiencia, los pacientes que caen en el contexto de este caso clínico llegan a no necesitar insulina cuando pierden más de 10 kilos de peso, presentando un control excelente de las glucemias, sin las temidas hipoglucemias graves.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;36:490-8.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11.
- Bhattacharyya OK, Estey EA, Cheng AY. Update on the Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines. *Can Fam Physician* 2009;55:39-43.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 2006;23:579-93.
- Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:668-77.
- Lebovitz HE. Insulin: potential negative consequences of early routine use in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(2):S225-9.
- UK Prospective Diabetes Study Group. 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;352:837-53.
- Chaudhuri A, Dandona P, Fonseca V. Cardiovascular benefits of exogenous insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3079-91.
- Messier C, Gagnon M. Cognitive decline associated with dementia and type 2 diabetes: the interplay of risk factors. *Diabetologia* 2009;52:2471-4.
- Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. VADT. *N Engl J Med* 2009;360:1-11.
- Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. For the DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diab Med* 2005;22:749-55.
- UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140-7.