

*Caso clínico*

## Disminución de la actividad de la insulina por posible rotura de la cadena de frío

### Decrease in insulin activity due to possible breakage of the cold-chain storage

González-Rodríguez ML

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla. Sevilla. España

\*Correspondencia: malugoro@us.es

Recibido: 09.12.20; aceptado: 21.12.20

**Resumen:** En el presente artículo se pone en evidencia la importancia de la intervención del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico a un paciente que mostraba descompensación de sus valores de glucemia. Se apreció que era debido a la pérdida de la cadena del frío de la insulina con la que se estaba tratando el paciente.

**Abstract:** This paper highlights the importance of the pharmacist's intervention in the pharmacotherapeutic follow-up of a patient who showed decompensation of his glycemic values. It was appreciated that it was due to the loss of the cold chain of the insulin with which the patient was being treated.

**Palabras clave:** Cadena de frío, insulina, diabetes, antihiper glucémico, hipoglucemiante. **Keywords:** Cold-chain storage, insulin, diabetes, antihyperglycemic, hypoglycemic.

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en las últimas décadas en un importante problema de salud pública que afecta en la actualidad a más de 400 millones de personas en todo el mundo [1] y se estima que alcanzará a unos 642 millones en 2040. En un reciente informe, la OMS indica que la diabetes se convertirá en la séptima causa más importante de mortalidad en 2030 [2].

Se trata de un trastorno metabólico crónico que altera los niveles de glucosa en sangre, que puede ser causado por la incapacidad de las células  $\beta$  pancreáticas para producir insulina (DM tipo I) o bien por la producción reducida de insulina por el páncreas o por la acción defectuosa de la insulina (resistencia a la insulina) en los tejidos (DM tipo II). Este trastorno metabólico conduce progresivamente a complicaciones crónicas, tanto microvasculares (retinopatía,

nefropatía y neuropatía) como macrovasculares (enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares), que se traducen en una reducción de la calidad de vida de los pacientes.

La estrategia de tratamiento de los pacientes con DM tipo II se basa en la utilización de antihiper glucémicos orales, siempre combinada con el control de la dieta y la actividad física [3]. En ocasiones también se administra insulina en combinación con estos fármacos. Se propone comúnmente metformina como fármaco de primera elección, el cual aumenta la sensibilidad tisular a la insulina. Los medicamentos de segunda línea utilizados para tratar la DM tipo II incluyen sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (mitiglinida, nateglinida y repaglinida) pero también se pueden recomendar como

medicamentos opcionales de primera línea en caso de que el paciente no sea obeso o sea sensible a la insulina. Las glitazonas, como pioglitazona o rosiglitazona, se pueden utilizar como estrategia de tratamiento de segunda o tercera línea, pero no se utilizan mucho debido a sus efectos secundarios. Los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (acarbose, miglitol y voglibosa) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (lingliptina, sitagliptina, vidagliptina, saxagliptina) constituyen otra clase de antihiperoglucémicos que también se pueden utilizar como terapia de segunda o tercera línea. Las glifozinas (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina y tofogliflozina) son los nuevos y atractivos antihiperoglucémicos disponibles que funcionan mejorando la excreción de glucosa en la orina mediante la prevención de la reabsorción de este azúcar en la sangre por los riñones [4].

RGR es un paciente de 75 años que fue diagnosticado hace 2 años y medio de DM tipo II. El tratamiento inicial con metformina (850 mg dos veces al día) tuvo que ser complementado con aporte de insulina de acción prolongada (Lantus® 100 u/mL) [5] para controlar adecuadamente los niveles de glucemia. Pocas semanas después se tuvo que proceder a la sustitución del antihiperoglucemiante debido a la aparición de reacciones adversas en el paciente, como diarreas y dolor abdominal. Actualmente se trata con sitagliptina (Januvia® 50 mg), dos veces al día, complementado con insulina (Lantus®, 16 u) por la noche después de la cena. Con esta pauta posológica de administración de insulina, el paciente llevaba controlados de forma satisfactoria los niveles de glucemia durante muchos meses.

Durante el periodo de confinamiento a raíz de la pandemia por coronavirus (marzo a junio de 2020), el paciente experimentó un incremento en los valores de glucemia, achacables a la disminución de la actividad física. Pero en el mes de julio, sorprendentemente, se empezaron a disparar notablemente los valores de glucemia alcanzando niveles un 30% más elevados de lo habitual.

En base a esta situación, su médico de atención primaria le incrementó la dosis de insulina pasando de administrarse 18 unidades al día a 22 y controlando también de forma mucho más estricta de lo habitual tanto su alimentación diaria, como el ejercicio físico.

La esperada mejoría en los niveles de glucemia no se producía por lo cual se indagaron otras posibles causas que pudieran explicar la ausencia de disminución de la glucemia tras aplicar las medidas correctoras anteriormente descritas.

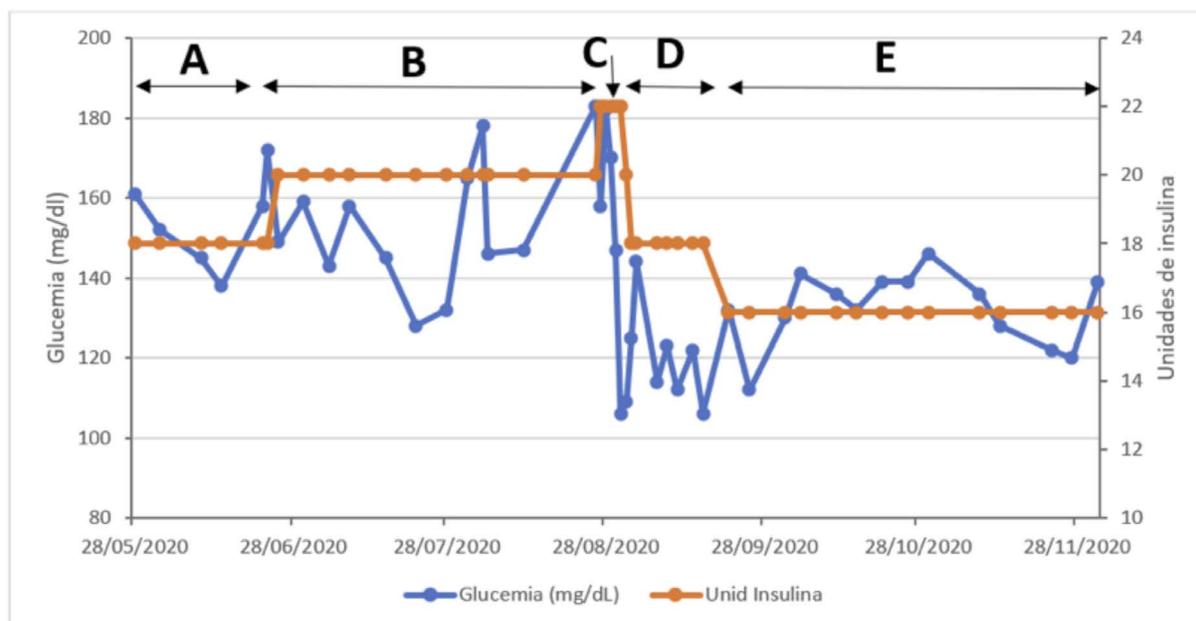
Entre estas posibles causas se indagó sobre el comportamiento del paciente en lo referente a su modo de vida. RGR vive habitualmente en la ciudad, pero con motivo de las vacaciones de verano se desplaza periódicamente con su familia a una casa en el campo.

El desplazamiento entre la ciudad y el campo, unos 115 km, se hacía los fines de semana, saliendo los viernes a las 13,30 h y regresando los domingos a las 18 horas, por lo que la insulina se encontraba fuera del frigorífico unas dos horas en cada uno de los dos trayectos, si bien iba convenientemente protegida en envase isotérmico siguiendo las instrucciones dadas por su farmacéutica. Durante estos dos meses de verano, la temperatura es bastante alta en esta zona, pudiendo alcanzar en algunas ocasiones los 40 grados [6, 7].

Por todo ello, se pensó que una posible rotura de la cadena de frío de la insulina pudiera haber ocasionado una pérdida parcial de su actividad. Se le propone al paciente tirar el envase remanente de insulina en un punto SIGRE, sustituir la pluma de Lantus® por otra nueva y extremar las precauciones de conservación.

Este estudio se ha podido llevar a cabo gracias a la excelente labor de recopilación de datos que ha efectuado el paciente desde que se le diagnosticó la enfermedad, quedando registrados las dosis administradas, así como los valores de glucemia en una hoja de Excel y en un grupo de WhatsApp que tiene con la familia.

Los valores que disponemos permiten diferenciar las etapas que se muestran en la Figura 1:



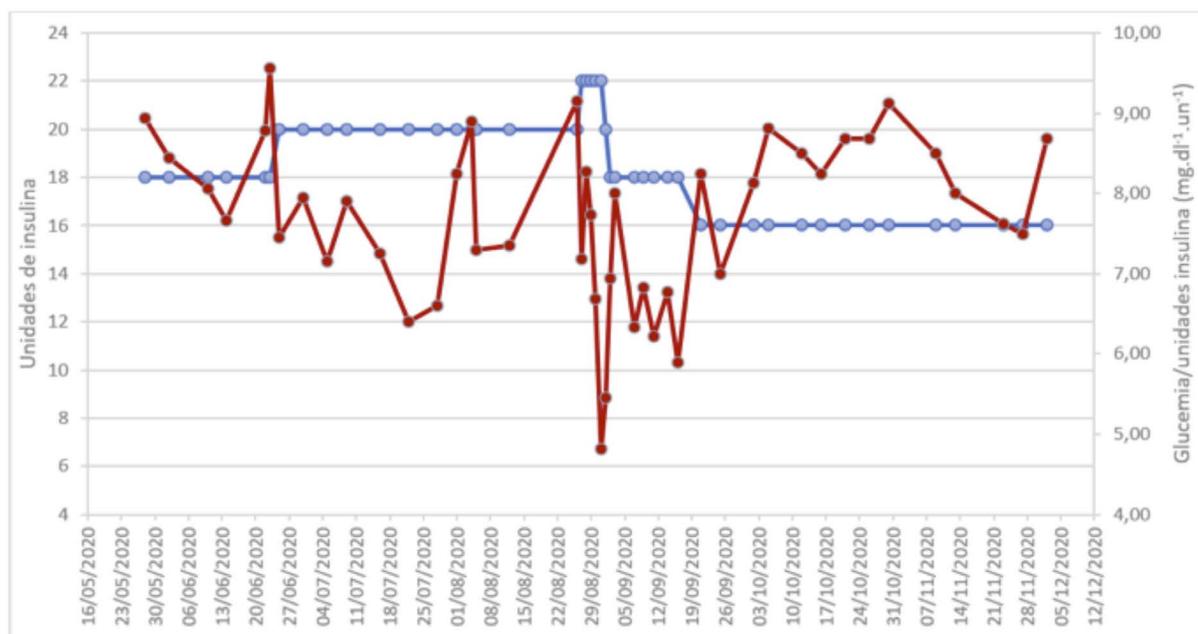
**Figura 1.** Dosis administradas de Lantus® (unidades) y valores de glucemia (mg/dl) en el periodo estudiado. A) Glucemia controlada, aunque con valores un poco altos, debido a la realización de menos ejercicio físico debido al confinamiento. B) El 23 de junio se alcanza un valor de glucemia de 172, por lo que se aumenta de 18 a 20 unidades. Con esta corrección se mantienen los valores controlados, durante unos 2 meses, entre 128 y 159. C) El 26 de agosto sube a 183, por lo que se aumenta a 22 unidades, bajando la glucemia el 27 de agosto a 158. D) El 30 de agosto se compra un envase nuevo de insulina y el 31 de agosto se aprecia una bajada brusca hasta 106. Por lo tanto, el 1 de septiembre se disminuye de 22 a 20 unidades, y posteriormente el día 3, hasta 18. Los valores de glucemia se sitúan entre 106-123. E) El 21 de septiembre se vuelve a bajar de 18 a 16 unidades, encontrándose el paciente controlado hasta la fecha (5 de diciembre) con valores comprendidos entre 112 y 140.

Los resultados obtenidos muestran un claro descenso en la glucemia del paciente el día que sustituyó, por indicación de su farmacéutica, el envase de insulina por uno nuevo (etapa D), ya que ella presuponía, como explicación a los valores anómalos obtenidos, una posible rotura de la cadena de frío, con la consiguiente disminución en la actividad de la insulina.

Como es bien sabido, la insulina, al igual que otras proteínas, posee propiedades específicas como elevado peso molecular, características anfipáticas, plegamiento, estabilidad conformacional, etc., que hacen que pierda la

estabilidad debido a múltiples factores, entre ellos la temperatura [8], por lo que se hace crítico mantener unas estrictas condiciones de almacenamiento y transporte [9].

Cuando se representa la relación de valores de glucemia/unidades de insulina y se analiza juntamente con las unidades administradas, se aprecia un descenso significativo de este parámetro en la fecha en que se produjo la sustitución del envase. Con ello se pone en evidencia la efectividad de la insulina, retornando de nuevo el paciente a la relación entre 7 y 10 mg.dl<sup>-1</sup>.unidad<sup>-1</sup>, aproximadamente.



**Figura 1.** Representación de los valores de glucemia/unidades de insulina (Glu/Uni) y unidades de insulina en el periodo de estudio.

Como conclusión, ponemos en evidencia el papel del fármaco en el seguimiento y control del tratamiento de los pacientes. También destacamos la importancia de registrar los datos de salud relacionados con su enfermedad y medicación con el fin de optimizar los tratamientos, máxime cuando se trata de pacientes polimedicados y

tratamientos algo complejos como este caso. Asimismo, hay que fomentar en el paciente su interés por registrar sus datos con el fin de que todo esté bien documentado a la hora de detectar cualquier problema en la evolución de su enfermedad y tratamiento.

### Referencias bibliográficas

1. Khursheeda R, Singha SK, Wadhwa S, Kapoora B, Gulatia M, Kumara R, Ramanunnya AK, Awasthia A, Dua K. Treatment strategies against diabetes: success so far and challenges ahead. *Eur J Pharmacol.* 2019;862:172625. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172625>
2. Ng LC, Gupta M. Transdermal drug delivery systems in diabetes management: a review. *Asian J Pharm Sci.* 2020;15:13-25. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.04.006>
3. Smyth A, Jenkins M, Dunham M, Kutzer Y, Taheri S, Whitehead L. Systematic review of clinical practice guidelines to identify recommendations for sleep in type 2 diabetes mellitus management. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 (en prensa). <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108532>
4. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Lantus, INN-insulin glargine. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00134033/FT\\_00134033.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/00134033/FT_00134033.pdf) (consultado 05.12.20).
6. Agencia Estatal de Meteorología. Avance climatológico mensual (abreviado). Mes de julio de 2020 en Extremadura. Disponible en [http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia\\_clima/resumenes\\_climat/cca/extremadura/avance\\_climat\\_ext\\_jul\\_2020.pdf](http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia_clima/resumenes_climat/cca/extremadura/avance_climat_ext_jul_2020.pdf) (consultado 04.12.20).

7. Agencia Estatal de Meteorología. Avance climatológico mensual (abreviado). Mes de agosto de 2020 en Extremadura. Disponible en [http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia\\_clima/resumenes\\_climat/cca/extremadura/avance\\_climat\\_ext\\_ago\\_2020.pdf](http://www.aemet.es/documentos/es/serviciosclimaticos/vigilancia_clima/resumenes_climat/cca/extremadura/avance_climat_ext_ago_2020.pdf) (consultado 04.12.20).
8. Wang W. Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals. *Int J Pharm.* 1999;185:129-88. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(99\)00152-0](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(99)00152-0)
9. Chauhana VM, Zhangb H, Dalby PA, Aylott JW. Advancements in the co-formulation of biologic therapeutics. *J Control Release.* 2020;327:397-405. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.08.013>.

Este trabajo debe ser citado como:

González-Rodríguez ML. Disminución de la actividad de la insulina por posible rotura de la cadena de frío. *Rev Esp Cien Farm.* 2020;1(2):210-4.