

ORIGINAL

TIPO DE INSULINA BASAL Y RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 1: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

BASAL INSULIN TYPE AND RISK OF DIABETIC KETOACIDOSIS IN PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES: A CASE-CONTROL STUDY

Fernando Sebastian-Valles¹; Victor Navas-Moreno¹; Carolina Sager-La Ganga¹; Maria Sara Tapia-Sanchiz¹; Marta Lopez-Ruano¹; Carmen Martinez-Otero¹; Elena Carrillo-López¹; Juan José Raposo-López¹; Selma Amar¹; Sara González Castañar¹; Jose Alfonso Arranz-Martin¹; Mónica Marazuela¹

1. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa)

Palabras clave:

Diabetes tipo 1;
Cetoacidosis diabética;
Insulina basal;
Insulina degludec;
Factores de riesgo.

Keywords:

Type 1 diabetes;
Diabetic ketoacidosis;
Basal insulin;
Insulin degludec;
Risk factors.

Resumen

Introducción. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la asociación de la terapia basal con insulina en domicilio con en el riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) en sujetos con diabetes tipo 1 (DM1).

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles emparejado 1:1, incluyendo pacientes con DM1 atendidos por CAD entre 2011 y 2024 en un hospital terciario. Los casos (n = 97) fueron emparejados por edad, sexo, duración de la diabetes y retinopatía diabética con controles sin antecedentes de CAD (n = 97). Se recopiló información clínica y terapéutica, incluyendo el tipo de insulina basal utilizada. Se construyeron modelos de regresión logística multivariable ajustados por variables relevantes, como HbA1c, índice de masa corporal y tratamiento con inhibidores de SGLT-2.

Resultados. El tratamiento con insulina degludec se asoció inicialmente con un menor riesgo de CAD (OR 0,41; IC 95%: 0,20–0,85; p = 0,016), aunque esta asociación perdió significación tras el ajuste multivariable (OR 0,47; IC 95%: 0,18–1,20; p = 0,114), siendo la HbA1c el principal factor de confusión. El uso de bomba de insulina y de inhibidores de SGLT-2 se asoció con un riesgo significativamente mayor de CAD. Los pacientes con sobrepeso u obesidad presentaron menor riesgo en comparación con aquellos con normopeso.

Conclusiones. Nuestros hallazgos sugieren que el tipo de insulina basal puede influir en el riesgo de CAD, aunque este efecto parece estar condicionado por el grado de control glucémico. La posible protección conferida por insulinas de acción prolongada como degludec requiere confirmación en estudios prospectivos.

Abstract

Introduction: This study aimed to evaluate the association between home basal insulin therapy and the risk of diabetic ketoacidosis (DKA) in individuals with type 1 diabetes (T1D).

Methods: We conducted a retrospective 1:1 matched case-control study including patients with T1D admitted for DKA between 2011 and 2024 at a tertiary hospital. Cases (n = 97) were matched by age, sex, diabetes duration, and diabetic retinopathy with controls without a history of DKA (n = 97). Clinical and therapeutic information was collected, including the type of basal insulin used. Multivariable logistic regression models were constructed and adjusted for relevant variables, such as HbA1c, body mass index, and treatment with SGLT-2 inhibitors.

Results: Treatment with insulin degludec was initially associated with a lower risk of DKA (OR 0.41; 95% CI: 0.20–0.85; p = 0.016), although this association lost significance after multivariable adjustment (OR 0.47; 95% CI: 0.18–1.20; p = 0.114), with HbA1c emerging as the main confounder. Insulin pump therapy and SGLT-2 inhibitor use were significantly associated with a higher risk of DKA. Patients with overweight or obesity presented a lower risk compared with those with normal weight.

Conclusions: Our findings suggest that the type of basal insulin may influence the risk of DKA, although this effect appears to be conditioned by the degree of glycemic control. The potential protective effect of long-acting insulins such as degludec requires confirmation in prospective studies.

Autor para la correspondencia

Fernando Sebastian-Valles

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de la Princesa
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-Princesa)
C/ Diego de León, 62 · 28006 Madrid, Spain
E-Mail: Fernando.sebastian@estudiante.uam.es

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las principales complicaciones agudas de la diabetes tipo 1 (DM1) y representa una causa frecuente de hospitalización y mortalidad, especialmente en adultos jóvenes(1). Aunque su fisiopatología está bien establecida —marcada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina y un exceso de hormonas contrarreguladoras—, los factores que modulan el riesgo de desarrollar CAD en relación con el tipo de insulina basal utilizada en el tratamiento crónico de la diabetes no han sido suficientemente explorados. En los últimos años, la incidencia de la CAD ha aumentado, cobrando importancia debido a la morbilidad y mortalidad asociadas, y al considerable consumo de recursos sanitarios que conlleva (2-4).

Las insulinas basales modernas difieren entre sí en términos de duración de acción, estabilidad farmacocinética y riesgo de hipoglucemia (5). En particular, la insulina degludec se caracteriza por una vida media más prolongada y un perfil de acción más plano y sostenido, lo que teóricamente podría conferir una mayor protección frente a estados de deficiencia insulínica aguda como la CAD (6,7). Actualmente, la mayoría de los estudios disponibles y citados corresponden a la primera generación, mientras que la evidencia sobre la influencia específica de las formulaciones más recientes (degludec, glargina U300) en el riesgo de CAD aún es limitada, pero está en crecimiento, con algunos estudios recientes que comienzan a aportar datos relevantes (8,9).

Este estudio tiene como objetivo principal evaluar la asociación entre el tipo de tratamiento basal con insulina y el riesgo de desarrollar CAD en personas con DM1, mediante un diseño de casos y controles emparejado por características clínicas clave. En particular, se explora si el uso de insulina degludec se asocia con un menor riesgo de CAD en comparación con otros tipos de insulina basal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo de casos y controles incluyó a todos los pacientes diagnosticados con CAD diagnosticados previamente de DM1 previamente al evento que fueron tratados en el Departamento de Urgencias de un hospital terciario en España entre 2011 y 2024. El presente estudio consiste en un subanálisis de una cohorte de estudios sobre CAD(10-13). Los casos elegibles debían tener 15 años o más y cumplir los siguientes criterios de CAD: glucosa en sangre > 200 mg/dL, β -hidroxibutirato plasmático \geq 3,0 mmol/L y/o cetonas en orina > 2+, y pH < 7,3 y/o bicarbonato sérico < 15,0 mmol/L (1,14). Los pacientes que no cumplieron estos criterios o tenían información incompleta de antecedentes personales fueron excluidos del estudio. Los controles consistieron

en un grupo de sujetos con DM1 que estaban bajo seguimiento en nuestras clínicas ambulatorias y ninguno de los pacientes había experimentado nunca CAD (ni siquiera al diagnóstico). Se emparejaron con los casos por edad, sexo, duración de la enfermedad y presencia de retinopatía diabética, para lo cual se calculó una puntuación de propensión, como se describe en la sección de métodos estadísticos.

El estudio se adhirió a las pautas de Fortalecimiento de la Notificación de Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE) y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario de La Princesa (Número de estudio: 5554-06/24), de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

Recopilación de datos

Se recopiló un conjunto completo de variables sociodemográficas y clínicas de los historiales médicos de los pacientes, documentadas durante la evaluación inicial en Urgencias. Las variables recopiladas incluyeron edad, sexo, duración de la diabetes (en años), índice de masa corporal (IMC, kg/m²), presencia de retinopatía diabética, cardiopatía isquémica, tabaquismo, dosis de insulina (UI/kg/día) y tratamiento crónico con inhibidores del SGLT-2. Se recogió el tipo de insulina basal, diferenciando, insulina glargina, degludec, detemir, NPH, premezclas, bomba de insulina o ausencia de tratamiento con insulina basal.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se representaron como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC), y las variables categóricas como número de eventos y porcentaje. Para abordar la falta de aleatorización entre los grupos de estudio y minimizar el sesgo de confusión, se empleó el método de emparejamiento de puntuación de propensión del vecino más cercano 1:1 (ancho de calibrador 0,015 de la desviación estándar [DE] de la puntuación de propensión logit (15) para estimar el efecto del tratamiento en el perfil de riesgo de CAD. Las puntuaciones de propensión se estimaron utilizando regresión logística basada en edad, sexo, duración de la diabetes y presencia de retinopatía. El emparejamiento se realizó sin reemplazo, lo que resultó en la exclusión de 20 pacientes tratados para CAD. La muestra emparejada final comprendió 97 individuos en el grupo de CAD, emparejados 1:1 con sujetos del grupo control (n = 97) dentro de una ventana de 6 meses de la fecha del evento para limitar el sesgo de la innovación terapéutica o disponibilidad de distintos tipos de insulina en el mercado. Las diferencias bivariadas entre estos grupos se calcularon mediante pruebas t o pruebas U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, dependiendo de su distribución, y pruebas de Chi-cuadrado para variables categóricas.

Para investigar más a fondo la asociación entre el riesgo de CAD y los distintos tipos de tratamiento con insulina basal, se realizó un modelo de regresión logística, ajustado para las variables de confusión (variables asociadas con CAD en el análisis univariante). Por último se realizó un análisis estratificado del riesgo de CAD en función del tipo de insulina o la modalidad de tratamiento en función las cifras de HbA1c (<7,5%, 7,5-8,5%, >8,5%).

El análisis estadístico se realizó con STATA 17.0 Basic Edition (Lakeway Drive, TX, EE. UU.). La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra inicial consistió en 166 pacientes con diabetes tipo 1 que experimentaron eventos de CAD. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión y eliminar los reingresos, la muestra se redujo a 117 individuos. Tras el emparejamiento por puntuación de propensión, se excluyeron 20 casos, lo que resultó en una muestra final de 97 casos de CAD y 97 controles, lo que resultó en un total de 194 pacientes con diabetes tipo 1. En la figura 1 se presenta un diagrama de flujo que ilustra este proceso.

La edad media de la muestra fue de $47,4 \pm 17,7$ años, siendo 109 (55,6%) mujeres. La duración media de la diabetes fue de $21,9 \pm 12,6$ años. La HbA1c media fue de $8,8 \pm 2,3\%$, con un promedio del 7,6% en el grupo control en comparación con el 9,9% en el grupo DKA ($p < 0,001$). El tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa-2 (SGLT2i) fue más prevalente entre los pacientes con DKA (10,3% frente al 2,1% en los controles, $p = 0,017$). Los pacientes con DKA tenían dosis diarias de insulina más altas y un IMC ligeramente inferior ($23,4 \pm 4,5$ frente a $25,0 \pm 4,3$ kg/m^2 , $p = 0,011$). No se observaron diferencias significativas en el índice de privación ni en el hábito de fumar entre los casos y los controles. En relación con la modalidad de tratamiento y el tipo de insulina basal de cada grupo, se observó una distribución diferente del tipo de tratamiento con insulina basal entre los sujetos con y sin antecedentes de cetoacidosis diabética (CAD). Entre los participantes sin CAD ($n = 97$), la mayoría utilizaba insulina glargina (48,5%) o insulina degludec (36,1%), mientras que el uso de mezclas, NPH o detemir fue menos frecuente (12,4%). El empleo de bomba de insulina y la ausencia de tratamiento basal fueron poco comunes en este grupo (2,1% y 1,0%, respectivamente). En contraste, entre los sujetos con antecedentes de CAD ($n = 97$), el uso de insulina glargina fue similar (50,5%), pero la proporción de pacientes tratados con insulina degludec fue marcadamente inferior (15,5%). En este grupo se observó un mayor uso de premezclas/NPH/detemir (15,5%) y

una proporción considerablemente mayor de pacientes en tratamiento con bomba de insulina (9,3%) o sin insulina basal prescrita (9,3%). Las características basales restantes de la muestra se presentan en la Tabla 1.

Se compararon los niveles de HbA1c al ingreso según el tipo de tratamiento basal con insulina mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La mediana de HbA1c fue más alta en los pacientes que no recibían insulina basal (mediana: 10,6%; rango intercuartílico [RIC]: 8,2-13,0), en comparación con quienes utilizaban otros tipos de insulina. En los pacientes tratados con insulina glargina, la mediana de HbA1c fue de 8,3% (RIC: 7,0-10,4), similar a los que utilizaban insulina degludec (7,85%; RIC: 6,95-9,1), premezclas/NPH/detemir (7,9%; RIC: 6,9-10,4), o bomba de insulina (8,0%; RIC: 7,1-8,4) (Figura 2).

La comparación global mediante el test de Kruskal-Wallis mostró una diferencia marginalmente significativa entre los grupos ($\chi^2 = 9,42$; $p = 0,051$), lo que sugiere una posible variación en el control glucémico basal en función del tipo de tratamiento insulínico, con valores más elevados entre aquellos sin insulina basal.

Riesgo de CAD en función del tipo de insulina

Se evaluó la asociación entre el tipo de tratamiento basal con insulina y la presencia de CAD en un modelo de regresión logística. Tomando como referencia a los pacientes tratados con insulina glargina, se observó que el uso de insulina degludec se asoció con una menor probabilidad de presentar CAD (OR 0.41; IC 95%: 0.20-0.85; $p = 0,016$). En contraste, el uso de premezclas, insulina NPH o detemir no mostró una asociación significativa con la presencia de CAD (OR 1.20; IC 95%: 0.51-2.83; $p = 0,679$).

Por otro lado, el tratamiento con bomba de insulina mostró una tendencia hacia una mayor probabilidad de CAD (OR 4.32; IC 95%: 0.89-21.03; $p = 0,070$), aunque esta asociación no alcanzó significación estadística. Finalmente, los pacientes que no recibían insulina basal presentaron un riesgo significativamente mayor de CAD en comparación con aquellos tratados con insulina glargina (OR 8.63; IC 95%: 1.05-70.81; $p = 0,045$). (Figura 3).

En el modelo multivariable ajustado para evaluar la asociación entre diversos factores clínicos y la CAD, se incluyeron el tipo de tratamiento basal con insulina, el uso de inhibidores de SGLT-2, las categorías de IMC y los niveles de HbA1c al ingreso. El modelo explicó un 34,3% de la variabilidad (Pseudo $R^2 = 0,343$) y fue estadísticamente significativo en su conjunto ($p < 0,001$).

En el análisis no ajustado, el tratamiento con insulina degludec se había asociado con una reducción significativa del riesgo de CAD. Sin embargo, tras ajustar por el resto de covariables,

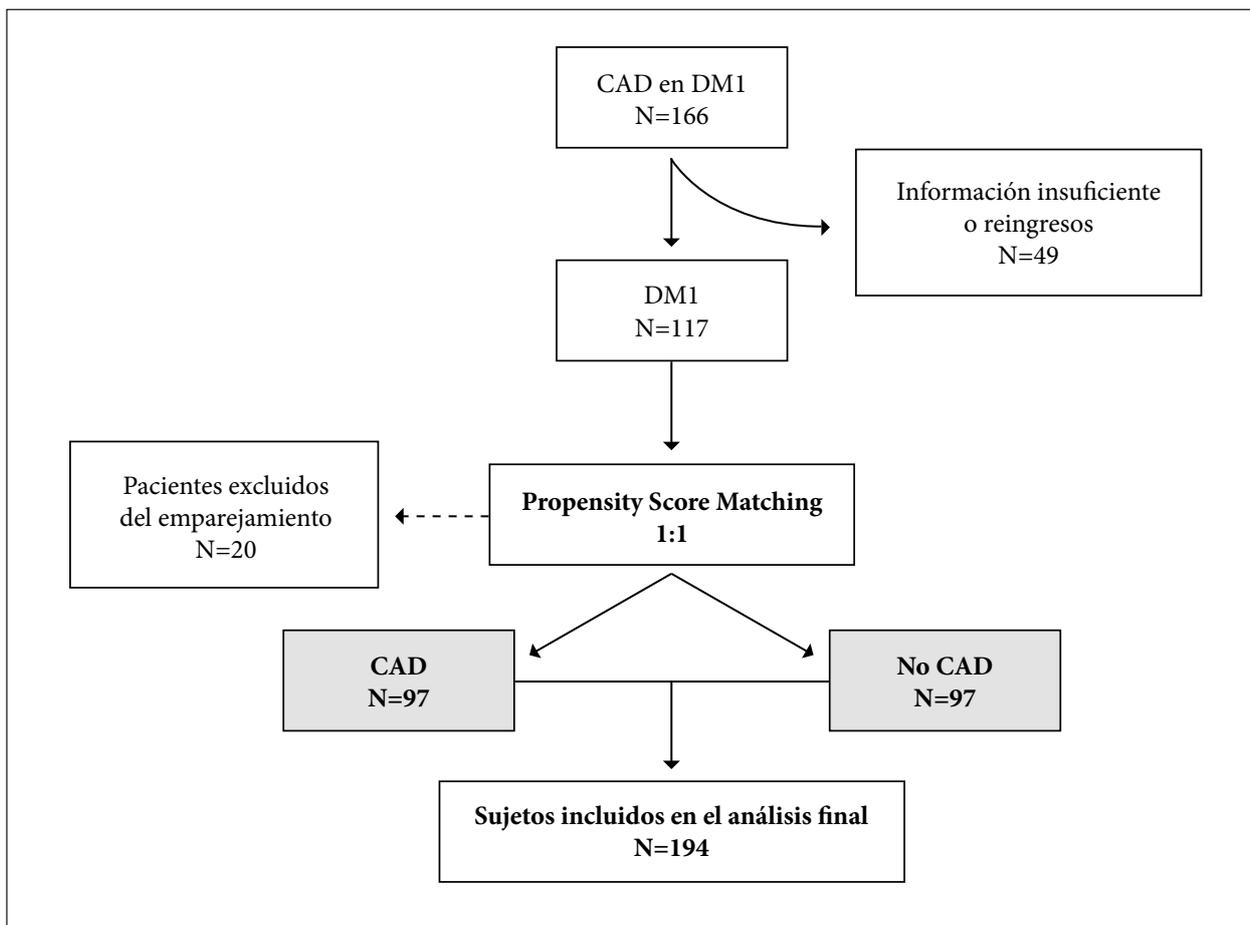


Figura 1. Diagrama de flujo

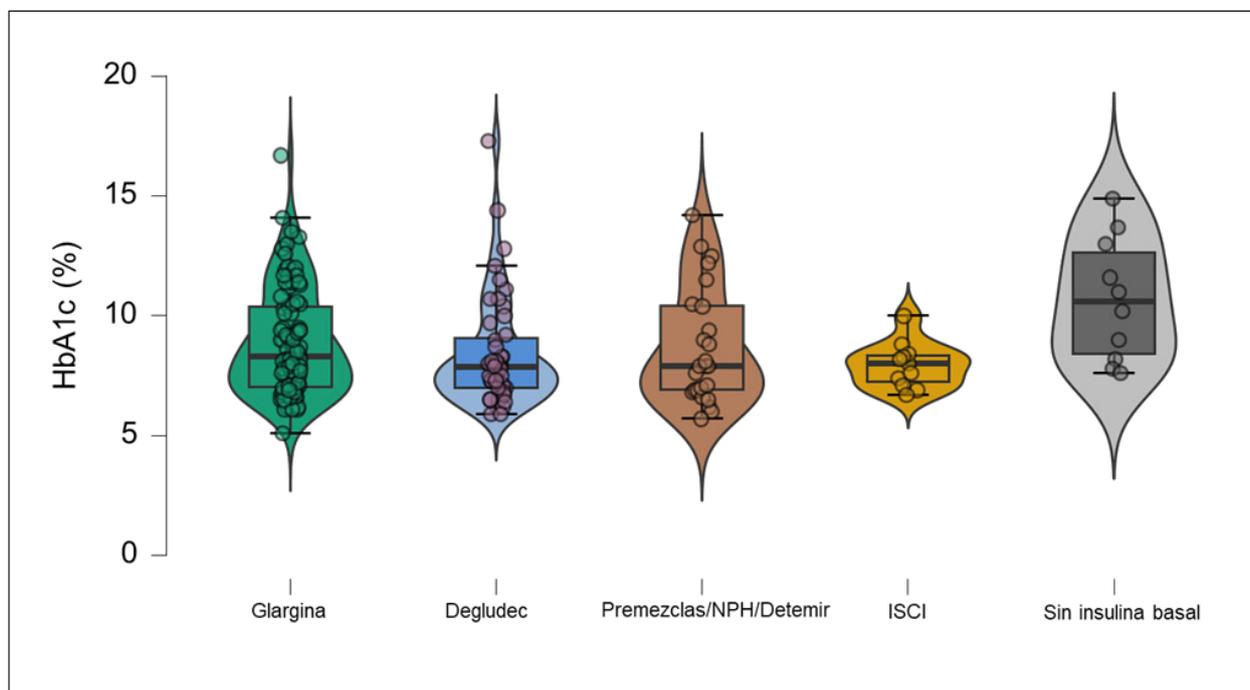


Figura 2. Cifras de hemoglobina glicada al ingreso en función del tipo de tratamiento habitual. ISCI: Infusión subcutánea continua de insulina. Se observó una tendencia a unas cifras mayores de HbA1c en los sujetos que controlaban su diabetes solo con insulina rápida respecto los sujetos con estrategias bolo-basal, premezclas o bomba de insulina.

Tabla 1. Características de la muestra

Variable	Observación n=194	Sin CAD n=97	CAD=97	Valor p
Edad (años)	47,4 ± 17,7	47,3 ± 17,4	47,4 ± 18,2	0,978
Sexo (mujer)	109 (55,6%)	56 (57,7%)	52 (53,6%)	0,563
Duración de la diabetes (años)	21,9 ± 12,6	21,8 ± 11,6	22,2 ± 13,8	0,797
HbA1c (mmol/mol/)	8,8 ± 2,3	7,6 ± 1,5	9,9 ± 2,3	< 0,001
Cardiopatía isquémica (%)	9 (4,6%)	2 (2,1%)	6 (6,3%)	0,140
IMC (Kg/m ²)	24,2 ± 4,4	25,0 ± 4,3	23,4 ± 4,5	0,011
Retinopatía diabética (%)	35 (17,9%)	17 (17,5%)	18 (18,6%)	0,852
Tabaquismo (%)	35 (17,9%)	20 (20,6%)	29 (29,9%)	0,137
Dosis de insulina (UI/kg/día)	0,66 ± 0,28	0,58 ± 0,23	0,77 ± 0,30	< 0,001
Inhibidores de SGLT-2	12 (6,1%)	2 (2,06%)	10 (10,3%)	0,017

HbA1c: Hemoglobina glicosilada. IMC: Índice de masa corporal. SGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

esta asociación perdió significación estadística (OR 0,47; IC 95%: 0,18–1,20; $p = 0,114$). Por el contrario, el uso de bomba de insulina se asoció con un riesgo significativamente mayor de CAD en comparación con insulina glargina (OR 9,15; IC 95%: 1,71–48,97; $p = 0,010$), mientras que el uso de inhibidores de SGLT-2 mostró una fuerte asociación independiente con la presencia de CAD (OR 14,44; IC 95%: 2,07–100,52; $p = 0,007$). Por último, los pacientes con mayor índice de masa corporal presentaron un riesgo significativamente menor de CAD en comparación con los de peso normal, observándose una asociación inversa en los grupos con sobrepeso (OR 0,17; $p = 0,042$) y obesidad (OR 0,06; $p = 0,009$). Los niveles de HbA1c al ingreso se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de CAD (OR 2,01 por cada punto de HbA1c; IC 95%: 1,58–2,57; $p < 0,001$) de forma independiente al resto de covariables.

Adicionalmente, se realizó un análisis estratificado del riesgo de CAD según el tipo de insulina basal

empleada, utilizando tres categorías de tratamiento: insulina glargina (referencia), insulina degludec y otros regímenes (que incluyen NPH, mezclas, bomba de insulina o ausencia de basal), y estratificando por el grado de control glucémico (HbA1c <7,5%, 7,5–8,5% y >8,5%). Se aplicó la prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenszel para evaluar la existencia de una tendencia dosis-respuesta en el riesgo de CAD a lo largo de las categorías ordenadas de tratamiento basal. El análisis global mostró una tendencia marginalmente significativa ($\text{Chi}^2 = 3,46$; $p = 0,063$), aunque con evidencia de desviación de la linealidad ($p = 0,0003$), lo que sugiere que la relación entre el tipo de insulina basal y el riesgo de CAD no es estrictamente lineal. Por estratos de HbA1c, la tendencia fue más pronunciada en el grupo con HbA1c entre 7,5% y 8,5% ($\text{Chi}^2 = 1,94$; $p = 0,16$), con una odds ratio para insulina degludec frente a glargina de 0,20 (IC 95%: 0,04–1,11), mientras que en los otros estratos la asociación fue más débil y no significativa (Tabla 2).

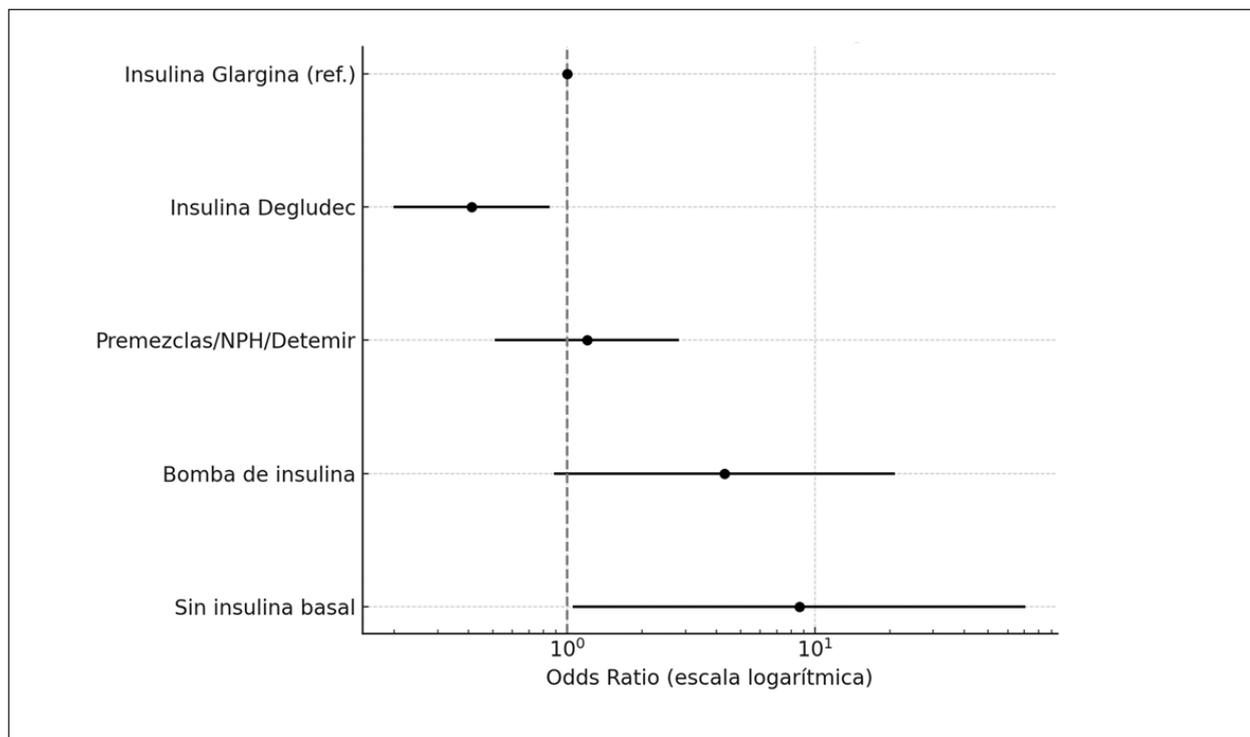


Figura 3. Asociación del riesgo de cetoacidosis diabética según el tipo de tratamiento habitual

Tabla 2. Análisis estratificado con tres tipos de insulina

Estrato HbA1c	OR degludec (IC 95%)	OR otros tipos (IC 95%)	p tendencia lineal
<7.5%	1.10 (0.22–5.57)	3.47 (0.76–15.87)	0.12
7.5–8.5%	0.20 (0.04–1.11)	4.00 (0.86–18.64)	0.16
>8.5%	0.48 (0.14–1.63)	1.71 (0.42–7.02)	0.66

OR: odds ratio. IC interval de confianza. Otros tipos de insulina incluyen Premezclas, detemir, NPH, bomba de insulina y múltiples dosis de insulina sin insulina basal

Como análisis de sensibilidad, se repitió el análisis excluyendo a los pacientes tratados con otras modalidades de insulina no comparables directamente (es decir, se restringió la comparación a glargina vs degludec). En este subanálisis, se observó una tendencia similar, con una reducción del riesgo de CAD asociada al uso de degludec en el estrato de HbA1c 7,5–8,5% (OR 0,20; IC 95%: 0,04–1,11; p de tendencia = 0,057), lo que refuerza la hipótesis de un posible efecto diferencial vinculado al perfil farmacocinético de esta insulina en situaciones de control glucémico subóptimo (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio observacional de casos y controles fue establecer la influencia del tipo de tratamiento habitual en el riesgo de CAD en sujetos con DM1. Nuestros resultados mostraron que el uso de insulina degludec se asoció con una menor probabilidad de CAD en comparación con insulina glargina. Sin embargo, esta asociación se atenúa ostensiblemente tras ajustar por factores de confusión clínicos relevantes, como el control glucémico, el IMC y el uso concomitante de inhibidores

Tabla 3. Análisis estratificado excluyendo otros tipos de insulina (glargina vs degludec)

Estrato HbA1c	OR degludec (IC 95%)	p tendencia lineal
<7.5%	1.10 (0.22–5.57)	0.91
7.5–8.5%	0.20 (0.04–1.11)	0.057
>8.5%	0.48 (0.14–1.63)	0.24

OR: odds ratio. IC interval de confianza. Otros tipos de insulina incluyen Premezclas, detemir, NPH, bomba de insulina y múltiples dosis de insulina sin insulina basal

del SGLT-2. Este estudio aporta evidencia novedosa en un área poco explorada hasta ahora: la posible asociación entre el tipo de insulina basal utilizada en la práctica clínica habitual en adultos y el riesgo de desarrollar CAD, comparando distintos principios activos y modalidades de tratamiento.

La posible asociación protectora observada entre el uso de insulina degludec y un menor riesgo de CAD puede explicarse por sus propiedades farmacocinéticas. A diferencia de otras insulinas basales, la insulina degludec presenta una duración de acción superior a las 42 horas, con una vida media efectiva cercana a las 25 horas, lo que le otorga una cobertura basal más prolongada y estable en comparación con otras insulinas de uso común como glargina, detemir o NPH(6). Además, degludec muestra una variabilidad intraindividual significativamente menor, con coeficientes de variación inferiores al 25%, en comparación con glargina o detemir (7), lo que reduce el riesgo de fluctuaciones insulínicas que podrían comprometer el equilibrio metabólico en situaciones de estrés o enfermedad. Esta farmacocinética más predecible y sostenida confiere a la insulina degludec un perfil especialmente robusto frente a omisiones puntuales de dosis o retrasos en la administración, situaciones que se asocian estrechamente con el desarrollo de CAD (11). En escenarios clínicos como infecciones, vómitos, trastornos de la conducta alimentaria o errores de dosificación —todos ellos reconocidos desencadenantes de CAD—, la prolongada duración de acción de degludec puede ofrecer una cobertura metabólica adicional frente al déficit agudo de insulina, en comparación con insulinas de acción más corta o con mayor variabilidad farmacocinética.

No obstante, en nuestro estudio, la asociación entre degludec y un menor riesgo de CAD se atenuó y perdió significación estadística tras el ajuste multivariable, siendo la HbA1c el principal factor de confusión. Este hallazgo

es coherente con el hecho de que el control glucémico crónico, más que el tipo específico de insulina basal, constituye el determinante más potente del riesgo de CAD(16). De hecho, los resultados de un subanálisis de un estudio prospectivo que incluyó a 10.682 niños y adolescentes con DM1 mostraron que el tipo de insulina basal utilizada (incluidas las de acción prolongada, si bien no degludec) no se asociaba con un menor riesgo de CAD, sugiriendo que factores como la adherencia al tratamiento y el control glucémico mantenido podrían ser determinantes más relevantes (17).

Por otro lado, el uso de bomba de insulina mostró una fuerte asociación con un mayor riesgo de CAD en el análisis multivariado. Aunque a primera vista esto podría parecer paradójico por la solidez del beneficio que aportan al control glucémico (18,19), este hallazgo es coherente con la literatura existente en el pasado, que ha documentado ampliamente la vulnerabilidad de los sistemas de infusión continua de insulina a interrupciones técnicas, desconexiones accidentales o fallos en el catéter, especialmente en el contexto de bombas de asa abierta (20). A diferencia de los esquemas de insulina basal-bolus con múltiples inyecciones, donde una parte significativa de la insulina basal se administra en forma de insulina de acción prolongada, los sistemas CSII utilizan exclusivamente insulina rápida o ultrarrápida. Esto implica que cualquier interrupción en el suministro —incluso durante pocas horas— puede precipitar un estado de deficiencia absoluta de insulina, generando rápidamente una cascada de lipólisis, cetogénesis y acidosis metabólica. Por este motivo, históricamente, las guías clínicas han insistido en la educación del paciente sobre la monitorización frecuente de cetonas en sangre o en orina, especialmente en situaciones de hiperglucemia inexplicada, enfermedad o síntomas de alerta (21). No obstante, actualmente, dada la mejoría general del control glucémico y los nuevos sistemas de infusión han reducido el riesgo de CAD a contextos de fallos técnicos o atención

insuficiente, pero actualmente no se observa un riesgo superior en los entornos clínicos actuales con soporte adecuado (22). Igual que en el caso de las bombas de insulina, el uso de inhibidores del SGLT-2 se asoció con un riesgo aumentado de CAD, en línea con advertencias regulatorias y estudios previos que describen casos de CAD euglicémica en este contexto terapéutico (23,24), lo cual ha llevado que la propia empresa proveedora del fármaco no recomiende su uso en DM1 (25).

Este estudio presenta varias limitaciones. Su diseño retrospectivo impide establecer relaciones causales, y aunque se utilizó emparejamiento por puntuación de propensión, no puede descartarse la presencia de confusión residual. Además, el número reducido de pacientes que no utilizaban insulina basal o que usaban bomba limita la precisión de las estimaciones. Asimismo, no se diferenciaron las presentaciones de insulina glargina (U100 frente a U300) ni las distintas modalidades de terapia con bomba (como sistemas de asa abierta o cerrada), lo cual podría haber introducido una mayor heterogeneidad y reducir aún más la precisión de los resultados. Tampoco se pudieron evaluar variables como la adherencia al tratamiento, infecciones o errores en la administración, que podrían mediar el riesgo de CAD (26, 27). Finalmente, dado que los datos provienen de un único centro, su generalización a otras poblaciones debe realizarse con cautela.

En conclusión, este estudio sugiere que el tipo de tratamiento basal con insulina puede influir en el riesgo de CAD en personas con DM1. No obstante el impacto global del tratamiento basal no es independiente del control glucémico lo que destaca la necesidad de estudios prospectivos que exploren el posible efecto protector vinculado a su perfil farmacocinético.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dhatariya KK. Defining and characterising diabetic ketoacidosis in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;155:107797. doi:10.1016/j.diabres.2019.107797
2. Stougaard EB, Amadid H, Søndergaard E, et al. Time Trends in the Incidence of Diabetic Ketoacidosis Leading to Hospital Admission Among Adults With Type 1 Diabetes: A Nationwide Danish Register Study. *Diabetes Care.* 2023; 46(11):1897–1902. https://doi.org/10.2337/dc23-0475
3. Li L, Andrews EB, Li X, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis and its trends in patients with type 1 diabetes mellitus identified using a U.S. claims database, 2007–2019. *J Diabetes Complications.* 2021; 35(7):107932. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107932
4. Kamrath C, Eckert AJ, Lignitz S, et al. Wave in Pediatric Type 1 Diabetes Incidence After the Emergence of COVID-19: Peak and Trough Patterns in German Youth—A Population-Based Study From the Prospective Multicenter DPV Registry. *Diabetes Care.* 2025; 48(4):e47–e48. https://doi.org/10.2337/dc24-2026
5. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Hermanski L, Böttcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(8):1193–1201. doi:10.1517/17425255.2015.1058779
6. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(10):944–950. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01638.x
7. Vora J, Heise T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(8):701–712. doi:10.1111/dom.12087
8. Alsofiani W, Alessa B, Alsabaan F, Althemery A, Ghith A, Alfaifi A. Effects of ultra-long-acting insulin compared to long-acting insulin on diabetic ketoacidosis incidence in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:733–739. doi:10.2147/DMSO.S351155
9. Schmitt J, Scott ML. Insulin degludec in adolescents with type 1 diabetes: Is newer better? A retrospective self-control case series in adolescents with a history of diabetic ketoacidosis. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(3):179–185. doi:10.1159/000504707
10. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1147–1154. doi:10.2337/dc18-2316
11. Karges B, Kapellen T, Neu A, et al. Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: A prospective study of 10,682 patients from 271 institutions. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1031–1033. doi:10.2337/dc09-2249
12. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55(1):77–84. doi:10.1007/s12020-016-1039-x
13. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA.* 2017;318(14):1358–1366. doi:10.1001/jama.2017.13994

14. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835–856. doi:10.1111/pedi.13406
15. Moran A, Pillay K, Becker D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):64–74. doi:10.1111/pedi.12732
16. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA (2013) Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 56(11):2392–2400. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3007-9>
17. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(5):e003666. doi:10.1136/bmj-drc-2023-003666
18. Umapathysivam MM, Morgan B, Inglis JM, et al. SGLT2 inhibitor-associated ketoacidosis vs type 1 diabetes-associated ketoacidosis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e242744. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.2744
19. Mahase E. Type 1 diabetes drug was withdrawn because of a "commercial conflict of interest," charity argues. *BMJ*. 2022;376:o373. doi:10.1136/bmj.o373
20. Takahashi K, Uenishi N, Sanui M, et al. Clinical profile of patients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome in Japan: A multicenter retrospective cohort study. *Acta Diabetol*. 2024;61(1):117–126. doi:10.1007/s00592-023-02181-1
21. Eledrisi MS, Alkabbani H, Aboawon M, et al. Clinical characteristics and outcomes of care in patients hospitalized with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;192:110041. doi:10.1016/j.diabres.2022.110041
22. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA (2013) Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 56(11):2392–2400. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3007-9>
23. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(5):e003666. doi:10.1136/bmj-drc-2023-003666
24. Umapathysivam MM, Morgan B, Inglis JM, et al. SGLT2 inhibitor-associated ketoacidosis vs type 1 diabetes-associated ketoacidosis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e242744. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.2744
25. Mahase E. Type 1 diabetes drug was withdrawn because of a "commercial conflict of interest," charity argues. *BMJ*. 2022;376:o373. doi:10.1136/bmj.o373
26. Takahashi K, Uenishi N, Sanui M, et al. Clinical profile of patients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome in Japan: A multicenter retrospective cohort study. *Acta Diabetol*. 2024;61(1):117–126. doi:10.1007/s00592-023-02181-1
27. Eledrisi MS, Alkabbani H, Aboawon M, et al. Clinical characteristics and outcomes of care in patients hospitalized with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;192:110041. doi:10.1016/j.diabres.2022.110041

Si desea citar nuestro artículo:

Marazuela M, Navas-Moreno V, Sager-La Ganga C, Tapia-Sanchiz MS, Lopez-Ruano M, Martinez-Otero C, Carrillo-López E, Raposo-López JJ, Amar S, González Castañar S, Arranz-Martin JA, Sebastian-Valles F. Tipo de insulina basal y riesgo de cetoacidosis diabética en personas con diabetes tipo 1: un estudio de casos y controles. *An RANM*. 2025;142(02): 163–171. DOI: 10.32440/ar.2025.142.02.org01
