

# Hiperglucemia inducida por tratamiento con glucocorticoides

María Luisa Fernández López, María Félez Carballada

RESIDENTES DE 4º AÑO DE MEDICINA DE FAMILIA Y COMUNITARIA.  
CENTRO DE SALUD DE ELVIÑA. A CORUÑA.

Cad Aten Primaria  
Año 2015  
Volume 21  
Páx. 117 - 120

## RESUMEN

La hiperglucemia inducida por corticoides es un problema de salud frecuente, que en la práctica clínica habitual puede generar ingresos hospitalarios, prolongación de los mismos y visitas urgentes reiteradas sin una adecuada solución del problema. Aun así sigue siendo un problema infravalorado tanto por lo que refiere al diagnóstico, como sobre todo, al tratamiento. A ello contribuye la diversidad de preparados y pautas de administración de corticoides, y sobre todo la escasa implicación por parte de los profesionales que prescriben corticoides y la ausencia de estudios clínicos y recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento. En espera de estos, la mejor estrategia es el cribado de la diabetes esteroidea y establecer pautas de tratamiento, esencialmente con insulina, que tengan en cuenta el grado y el patrón de hiperglucemia, así como el tipo, la dosis y la pauta de glucocorticoides utilizados. Posteriormente, el tratamiento hipoglucemiante debe ajustarse según las glucemias capilares, y de forma paralela y proporcional a los cambios de las dosis de glucocorticoides.

**Palabras clave:** *hiperglucemia, corticoides, tratamiento, importancia.*

## INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides son compuestos ampliamente utilizados en medicina de los que se dispone multitud de preparados con diferentes vías de administración, diferente farmacocinética y farmacodinamia, así como diferentes pautas de dosificación, tabla 1. Se utilizan tanto en hospitalización como en régimen ambulatorio y para múltiples procesos como enfermedades respiratorias, dermatológicas, reumatológicas, procesos neuroquirúrgicos, en la inducción de quimioterapia para neoplasias, en cuidados paliativos y en la prevención y rechazo del trasplante.

La hiperglucemia es un conocido efecto adverso de los glucocorticoides sistémicos, que afecta a pacientes con diabetes previa o precipita la diabetes esteroidea en los pacientes sin diabetes. La frecuencia de aparición es muy variable y depende de factores relacionados con el tratamiento (dosis, vía, duración y tipo de GC) y con el paciente (edad y situación previa de tolerancia a la glucosa). La prevalencia de la diabetes esteroidea también varía ampliamente en diferentes estudios observacionales, oscilando entre el 5% y más del 25%, pero probablemente está infraestimada debido a los criterios diagnósticos utilizados.

La hiperglucemia inducida por glucocorticoides constituye un problema importante en la práctica clínica por diversos motivos. En primer lugar,

por su elevada prevalencia y por los problemas derivados de la propia hiperglucemia. En segundo lugar, por los posibles efectos deletéreos de la hiperglucemia sobre el pronóstico de la enfermedad de base y el aumento del riesgo de infección que supone la hiperglucemia mantenida. A pesar de ello es un área de la medicina infravalorada por la mayoría de profesionales, tanto por lo que refiere al diagnóstico como al tratamiento. De ello da idea la escasa bibliografía existente sobre la prevalencia y la fisiopatología, pero sobre todo en lo que hace referencia al diagnóstico y el tratamiento.

## FISIOPATOLOGÍA

El principal defecto fisiopatológico por el que se produce hiperglucemia después de la administración de glucocorticoides es la reducción de la captación de glucosa por resistencia a la insulina hepática y periférica y en menor medida por la inhibición de la secreción pancreática de insulina. Ambos efectos son dosis-dependientes, es decir, a más dosis de glucocorticoide más resistencia a la insulina y mayor inhibición de la secreción de la misma, figura 1.

### Correspondencia

MARÍA LUISA FERNÁNDEZ LÓPEZ.

C/JOSÉ PASCUAL LÓPEZ CORTON NÚM. 2,13D. 15008 A CORUÑA.

MAIL: MARISA\_FERLO\_08@HOTMAIL.COM

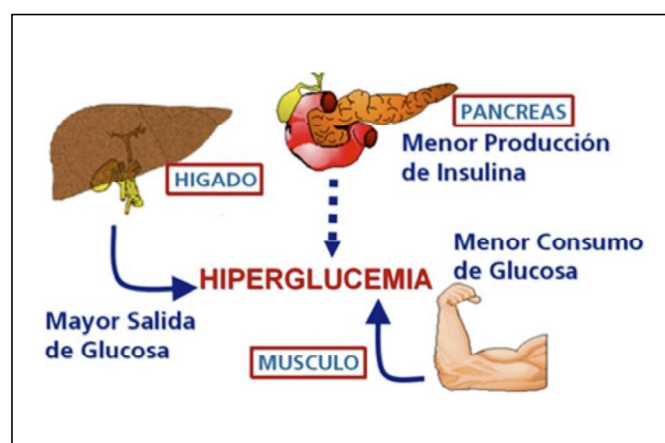


FIGURA 1

El patrón de la hiperglucemia inducida por los glucocorticoides se caracteriza por una hiperglucemia postprandial muy marcada y un efecto escaso sobre la glucemia basal, especialmente en los pacientes no diabéticos y en aquellos con diabetes bien controlada. Este patrón refleja la reducción del consumo de glucosa en el tejido muscular y adiposo inducido por los glucocorticoides y el escaso efecto sobre la gluconeogénesis, y varía ampliamente, dependiendo del tipo de glucocorticoide utilizado. Los preparados de acción intermedia administrados en una sola dosis matutina magnifican este patrón, causando una hiperglucemia postprandial muy marcada especialmente después de la comida con hiperglucemias por la tarde y noche, y la ausencia o mínima elevación de la glucemia basal debido a la finalización del efecto hiperglucemiante durante el ayuno nocturno. El conocimiento de este patrón de hiperglucemia es esencial para seleccionar el tratamiento con efecto hipoglucemiante preferente por la tarde y escaso o nulo en la madrugada, para evitar la hipoglucemia nocturna. Este patrón hiperglucemiante es diferente cuando los glucocorticoides de acción intermedia se administran en 2 o más dosis o se usan glucocorticoides de acción prolongada o cuando la administración es intraarticular. En estos casos el efecto hiperglucemiante se mantiene las 24 h y, aunque sigue siendo predominantemente postprandial, la caída de la glucemia durante el ayuno nocturno no es tan marcada. En consecuencia, el riesgo de hipoglucemia nocturna relacionada con el uso de fármacos hipoglucemiantes con efecto durante las 24 h es menor.

### CRIBADO, DIAGNÓSTICO Y OBJETIVOS DE CONTROL GLUCEMICO

El diagnóstico de la diabetes esteroidea, igual que para la diabetes de otras etiologías, se establece según los criterios establecidos por los comités de expertos: glucemia basal mayor de 126 mg/dl, glucemia en cualquier momento mayor o igual a 200 mg/dl, HbA1c mayor de 6,5% o glucemia a las 2 h de la sobrecarga oral de glucosa mayor de 200 mg/dl. Sin embargo, dada la fisiopatología y el patrón

de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides, se intuye que los criterios establecidos ofrecerán una baja sensibilidad diagnóstica en la mayoría de los pacientes con diabetes esteroidea. El criterio más útil para el diagnóstico de la diabetes esteroidea en la mayoría de los pacientes es la presencia de glucemias  $>200$  mg/dl. La glucemia que ofrece mayor sensibilidad para diagnosticar la hiperglucemia inducida por corticoides, cuando se administran los de acción intermedia en monodosis matutina, es la glucemia postprandial de la comida. La glucemia preprandial de la cena ofrece menor sensibilidad pero es más fácil de estandarizar. Consideramos, por tanto, que en todo paciente en el que se indique tratamiento con glucocorticoides en dosis medias-altas, debería monitorizarse la glucemia postprandial de la comida y, en su defecto, la preprandial de la cena durante los 2-3 primeros días de tratamiento. En los pacientes con diabetes previa o con factores de riesgo de diabetes tipo 2, el cribado debe hacerse incluso cuando se indiquen glucocorticoides a dosis bajas. De igual forma que ocurre en el diagnóstico, no disponemos de estudios para establecer los objetivos terapéuticos en los pacientes con diabetes esteroidea. Por lo que desde el punto de vista práctico, se considera que el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides debe plantearse cuando los valores de glucemia capilar preprandiales son  $>140$  mg/dl y las postprandiales  $>200$  mg/dl. En el caso de tratamientos crónicos con glucocorticoides a dosis más o menos estables, los objetivos de control y la necesidad de tratamiento farmacológico se basarán en los objetivos de control recomendados para la mayoría de pacientes con diabetes mellitus: glucemia preprandial  $<130$  mg/dl, postprandial  $<180$  mg/dl y HbA1c  $<7\%$ .

### TRATAMIENTO

En la actualidad, no disponemos de evidencia científica sobre qué medidas hipoglucemiantes son más eficaces en el tratamiento de este tipo de hiperglucemia. Por tanto las recomendaciones que se proponen se basan en:

- Grado de intolerancia a la glucosa preexistente del paciente y tratamiento de la misma.
- Tipo, dosis y frecuencia de administración del CC (tratamiento transitorio o de larga duración).
- Mecanismo y perfil de acción de los diferentes fármacos hipoglucemiantes.

#### Hiperglucemia por glucocorticoides transitorios.

Los tratamientos transitorios con glucocorticoides representan una gran proporción de las indicaciones de los glucocorticoides. Se caracterizan por dosis altas iniciales y reducción progresiva de las mismas hasta la supresión y porque generan hiperglucemias moderadas-severas iniciales con cambios bruscos de la glucemia en respuesta a los cambios de dosis de glucocorticoides y al suspender el tratamiento con

glucocorticoides. Por tanto, las medidas hipoglucemiantes ideales para tratar estas situaciones tienen que ser potentes, con inicio de acción inmediato y sin límite de acción hipoglucemiante, para contrarrestar la hiperglucemia habitualmente importante y de instauración rápida. También es importante que sean titulables y con suficiente flexibilidad para adaptar el efecto hipoglucemiante al patrón de hiperglucemia y los cambios de dosis de glucocorticoides. En general, el perfil de acción de los hipoglucemiantes orales a lo largo del día no suele coincidir con el patrón de hiperglucemia inducida por los glucocorticoides y es que la mayoría tienen un inicio de acción lento y/o una titulación muy limitada o nula, lo que les confiere escasa capacidad de adaptación a los importantes cambios de glucemia descritos. Las pautas de manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides que proponemos a continuación tienen en cuenta estos aspectos.

### **Pacientes con glucemias <200 mg/dl**

En los pacientes sin diabetes previa, cuando se administran glucocorticoides a dosis bajas y las glucemias preprandiales son <200 mg/dl, se puede intentar el tratamiento con hipoglucemiantes orales. En los pacientes con glucocorticoides de acción intermedia en dosis matutina, los preparados con acción incretina y las glinidas son preferibles a las sulfonilureas por razones de seguridad, ya que el tratamiento con sulfonilureas conlleva un importante riesgo de hipoglucemia nocturna, figura2. Los fármacos con efecto incretina, sobre todo los inhibidores de la DPP-4 por su buena tolerancia y comodidad, son los de primera elección por su inicio de acción inmediato, efecto predominante sobre la glucemia postprandial y la ausencia de riesgo de hipoglucemia al ser su efecto hipoglucemiante glucosa-dependiente. Las glinidas permiten una mínima titulación de dosis, tienen un inicio de acción inmediato y corta duración de efecto, lo que facilita la adaptación al perfil hiperglucemiante de los corticoides y reduce el riesgo de hipoglucemias en la madrugada. El papel de la metformina y sobre todo de la pioglitazona en estas situaciones es muy limitado por su inicio de acción lento.

En pacientes con diabetes tipo 2 bien controlada con medidas higiénico-dietéticas solas o con medidas higiénico-dietéticas e hipoglucemiantes orales se añadiría al tratamiento habitual, el fármaco hipoglucemiante seleccionado, considerando aquellos con efecto sinérgico e indicación aceptada.

En los casos de hiperglucemia inducida por glucocorticoides de acción intermedia en 2 o más dosis diarias, preparados de larga duración como la dexametasona o por glucocorticoides intraarticulares, las sulfonilureas podrían ser una opción terapéutica, ya que al mantenerse el efecto hiperglucemiante las 24 h el riesgo de hipoglucemia nocturna es menor. Sin embargo, el riesgo de hipoglucemia aparece cuando se reduce las dosis de glucocorticoide y se eleva el riesgo cuando se retira la dosis nocturna.

### **Pacientes con glucemias >200 mg/dl**

Ésta será la situación que nos encontraremos la mayoría de ocasiones, tanto si se trata de una diabetes esteroidea como de una descompensación hiperglucémica en pacientes con diabetes previa. La insulina será el fármaco de elección. La dosis inicial o el incremento de la dosis de insulina la obtendremos a partir de dos variables que sabemos que aumentan la resistencia insulínica: el peso del paciente y la dosis de corticoide. Posteriormente, la dosis de insulina se ajustará según las glucemias capilares, con incrementos/reducciones en torno al 20%. Los cambios en la dosis de glucocorticoide requieren ajustes paralelos y proporcionales de las dosis de insulina. La elección del tipo y pauta de insulina vendrá determinado por la pauta hipoglucemiante previa del paciente y por el tipo y pauta de glucocorticoide instaurada.

En los pacientes con glucocorticoides de acción intermedia en monodosis matutina y sin tratamiento previo con insulina, la dosis de insulina estimada se administrará en una única dosis de insulina NPH/NPL/Mezcla antes del desayuno, manteniendo los hipoglucemiantes orales, figura2. Estos preparados de insulina son los de elección, ya que su perfil de acción hipoglucemiante (pico de acción a las 4-6h y duración del efecto de 12-15h) es el que mejor mimetiza el perfil de acción hiperglucemiante de los corticoides de acción intermedia. El

**Tabla 1**

Compuesto	Dosis equivalente	Potencia antiinflamatoria	Potencia de retención de Na	Vida media
<b>Acción corta</b>				
Cortisona	25	0,8	0,8	8 - 12
Hidrocortisona	20	1	1	8 - 12
<b>Acción intermedia</b>				
Prednisona	5	4	0,8	12 - 16
Prednisolona	5	4	0,8	12 - 16
Metilprednisolona	4	5	0,5	12 - 16
Deflazacort	7,5	4	0,5	12 - 16
Fludrocortisona	2	10	125	12 - 24
Triamcinolona	4	5	0	12 - 24
<b>Acción prolongada</b>				
Betametasona	0,75	25	0	20 - 36
Dexametasona	0,75	25	0	20 - 36
<b>Administración intraarticular</b>				
Triamcinolona	4	5	0	36-72

\*GC inhalados: efecto hiperglucemiante clínicamente poco relevante

objetivo en la mayoría de pacientes será alcanzar y mantener glucemias precena <140 mg/dl sin hipoglucemias prealmuerzo. En los pacientes tratados con 2 o más dosis de glucocorticoides de acción intermedia, el total de la dosis de insulina estimada se repartirá como 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena. Para la titulación de la dosis de la mañana se considerará la glucemia precena y para la titulación de la dosis de la noche la glucemia antes del desayuno. Las modificaciones de la dosis de glucocorticoide administrada por la mañana afectaran a la dosis de insulina antes del desayuno, y los cambios de la dosis de glucocorticoide de la noche a la insulina de antes de la cena. Cuando se utilizan glucocorticoides de acción prolongada o intraarticulares, los análogos de insulina basal (glargina o detemir) serán el tratamiento hipoglucemiante de elección por la ausencia de pico de acción y la duración más prolongada (su perfil hipoglucemiante se adapta mejor al perfil de hiperglucemia de estos preparados de glucocorticoides y también se asocian con menor riesgo de hipoglucemia). La dosis de insulina estimada se administrará en una dosis de insulina glargina o en 1 o 2 de insulina detemir. Para la titulación de la dosis debemos tener en cuenta la glucemia basal o la preprandial de la cena. En los pacientes con glucocorticoides administrados por vía intraarticular, la retirada de la insulina o la vuelta a las dosis previas se realizará 2-3 días después de la última infiltración.

En los pacientes tratados previamente con insulina, lo más práctico es modificar la pauta habitual. El incremento de la dosis habitual de insulina diaria se estimará considerando el peso corporal y tipo/dosis de glucocorticoide y se sumará a la dosis total habitual del paciente, distribuyéndola en las distintas administraciones de insulina en función de la pauta de insulina habitual y la pauta de glucocorticoide.

### Manejo de la hiperglucemia inducida por el tratamiento permanente con glucocorticoides

La indicación de glucocorticoides de forma indefinida o por tiempo prolongado es frecuente como tratamiento antiinflamatorio por ejemplo en procesos reumatológicos o como tratamiento inmunosupresor en los trasplantes de órganos. La pauta de administración más frecuente es glucocorticoides de acción intermedia en una sola dosis matutina, generalmente a dosis bajas y a menudo en asociación con otros fármacos inmunosupresores, que también afectan el metabolismo de los hidratos de carbono. En este contexto, la hiperglucemia es menos prevalente, menos marcada y más estable. Estas características de la hiperglucemia junto a su carácter permanente o prolongado condicionan objetivos de control y un abordaje terapéutico distinto al planteado por los tratamientos con glucocorticoides transitorios. Los objetivos de control serán los recomendados para la mayoría de pacientes con diabetes mellitus: glucemia preprandial <130 mg/dl, postprandial <180 mg/dl y HbA1c <7%<sup>14</sup>. En cuanto a las medidas terapéuticas, la metformina y en caso de intolerancia o contraindicación, la pioglitazona son útiles y de primera elección

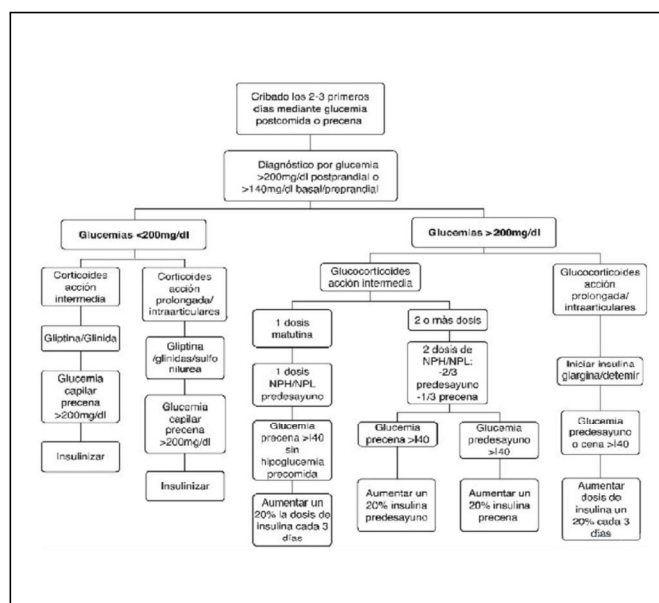


FIGURA 2

en los tratamientos crónicos con dosis bajas de glucocorticoides de acción intermedia por la mañana. Las características consideradas para su selección incluyen su efecto insulinosensibilizador, que no aumentan el riesgo de hipoglucemia y, en el caso de la metformina, el bajo costo. En segunda línea, podemos indicar la pioglitazona, una sulfonilurea, una glinida, un inhibidor de la DPP4, exenatida o la insulino terapia, valorando su perfil de acción, tolerancia, costos y el riesgo de hipoglucemia, especialmente durante la noche. A diferencia de la mayoría de pacientes con diabetes tipo 2, la pauta inicial de insulina suele ser la monodosis de insulina NPH/NPL antes del desayuno, manteniendo los insulinosensibilizadores y suspendiendo el resto de fármacos hipoglucemiantes orales. El tratamiento con insulina suele ser inaplazable cuando la hiperglucemia es el resultado de los efectos combinados de la insulinoresistencia provocada por los glucocorticoides y la inhibición en la biosíntesis y liberación de la insulina inducida por inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus.

### BIBLIOGRAFIA

1. I. Saigó Ullastre I, A. Pérez Pérez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011. doi:10.1016/j.semreu.2011.04.004.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care* Volumen 37, Supplement 1, January 2014.
3. G. E. Umpierrez, R. Hellman, M. T. Korytkowski, M. Kosiborod, G.A. Maynard, V. M. Montori, J. J. Seley, and G. Van den Berghe. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab,* January 2012, 97(1):16–38.
4. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2009;28:749–56.
5. F. Vázquez San Miguel. Manejo de la hiperglucemia secundaria a corticoides. *Av Diabetol.* 2006; 22(3): 194-199.