Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Rev Clin Esp. 2010;**210(8)**:397–403

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce

ACTUALIZACIÓN CLÍNICA/UN PROBLEMA CLÍNICO FRECUENTE

Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides

I. Saigí[a] y A. Pérez[b,*]

[a]*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona, España*
[b]*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Ciber de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*

Recibido el 4 de diciembre de 2009; aceptado el 1 de marzo de 2010
Disponible en Internet el 27 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE
Glucocorticoides;
Hiperglucemia;
Diabetes esteroidea;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen
La hiperglucemia inducida por corticoides es un problema 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. Aún así sigue siendo un problema infravalorado tanto por lo que refiere al diagnóstico, como sobretodo, 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 este artículo revisamos la fisiopatología de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides y proponemos unas estrategias para su manejo, basadas en la situación clínica y el patrón de hiperglucemia previsible según el tipo y pauta de administración de los glucocorticoides.
© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Glucocorticoids;
Hyperglycemia;
Steroid diabetes;
Diagnosis;
Treatment

Management of glucocorticoid induced hyperglycemia

Abstract
Glucocorticoid-induced hyperglycemia is a frequent problem. In the general clinical practice, it may generate hospital admissions, their prolongation and repeated emergency visits without obtaining an adequate solution to the problem. Even so, this problem continues to be undervalued in terms of diagnosis, and especially, treatment. The diversity of preparations and dosing schedules of corticosteroids, and above all, the low level of involvement by the professionals who prescribe steroids and the absence of clinical studies and specific recommendations for diagnosis and treatment, contribute to this.
In this paper we review the pathophysiology of glucocorticoid-induced hyperglycemia and propose some strategies for their management, based on the clinical situation and the

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: aperez@santpau.cat (A. Pérez).

0014-2565/$ - see front matter © 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.rce.2010.03.006

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

predictable pattern of hyperglycemia according to the type and schedule of glucocorticoids administration.
© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Hombre de 74 años que acudió a urgencias por agudización de su enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El paciente era exfumador y presentaba EPOC (Gold II) sin hospitalizaciones previas. Tenia hipertensión arterial tratada con 2 fármacos, obesidad grado I y diabetes tipo 2 bien controlada (HbA_{1c} 6,6%, unos 3 meses antes del ingreso) en tratamiento con dieta y 2 antidiabéticos orales. Dos meses antes del ingreso presenta disnea de moderados esfuerzos con fiebre y aumento de la tos con expectoración purulenta. Fue tratado con amoxicilina-clavulánico, prednisona 30 mg/d en pauta decreciente de 6 días y salbutamol inhalado a demanda. Tras mejoría clínica, el cuadro clínico recidivó a las 4 y 6 semanas, por lo que recibió nuevos ciclos de antibiótico y corticoides orales. Una semana más tarde acudió a urgencias por empeoramiento de su disnea, febrícula, poliuria y polidipsia intensas y glucemias basales entre 130–160 mg/dl. A su ingreso en urgencias se constató broncoespasmo con insuficiencia respiratoria normocápnica y glucemia de 417 mg/dl. Se inició tratamiento con levofloxacino 500 mg/d, metilprednisolona 20 mg/8 h y broncodilatadores inhalados.

Con relación a la hiperglucemia ¿Qué estrategia de manejo se debería haber seguido durante el periodo de tratamiento ambulatorio y qué tratamiento se debe instaurar en urgencias?

El problema clínico

Los corticoides o glucocorticoides son ampliamente utilizados en medicina, tanto en hospitalización como en régimen ambulatorio, para el tratamiento de múltiples procesos como el asma, urgencias neuroquirúrgicas, prevención y rechazo del transplante, inducción de quimioterápia en procesos neoplasicos, tratamientos paliativos, así como en procesos inflamatorios, reumatológicos y del tejido conectivo. Existen multitud de compuestos de glucocorticoides con diferente farmacocinética y farmacodinámica, así como diferentes pautas de dosificación, en muchas ocasiones dinámicas, dependiendo del proceso por el cual han sido indicados.

Uno de los efectos adversos más conocidos de la terapia con corticoides es su efecto deletéreo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, exacerbando la hiperglucemia en la práctica totalidad de los pacientes con diabetes previa[1,2] o precipitando la «diabetes esteroidea» en los pacientes sin diabetes previa. En un metanálisis[3], la «odds ratio» para el desarrollo de diabetes mellitus esteroidea fue de 1,7 (IC95%,1,12–2,16; $p=0,02$). La prevalencia de la diabetes esteroidea es en diferentes estudios observacionales[4–8] muy variable, afectando entre el 5% y más del 25% de los pacientes, pero probablemente está infradiagnosticada por los criterios diagnósticos utilizados.

En la práctica clínica, la hiperglucemia inducida por glucocorticoides es un problema importante y muy prevalerte. Con frecuencia genera ingresos hospitalarios, prolongación de los mismos y visitas urgentes reiteradas sin que dispongamos de una solución perfecta para este problema. Por otra parte, el control de la hiperglucemia durante la hospitalización se relaciona con una disminución de la mortalidad y de la tasa de complicaciones, lo que implica un mejor pronóstico[9,10]. Las fluctuaciones de la glucosa en plasma también se han relacionado con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular[11]. Pero quizá por considerarla transitoria, con frecuencia pasa inadvertida, y la hiperglucemia inducida por corticoides es a menudo seriamente infravalorada en lo que se refiere al diagnóstico y sobre todo a su tratamiento. Prueba de ello es la escasa bibliografía existente, esencialmente artículos de opinión y en el contexto de revisiones del manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización. Tampoco disponemos de recomendaciones específicas, tanto para el cribado y diagnóstico de la hiperglucemia inducida por corticoides, como para su tratamiento[12–15].

Diagnóstico y tratamiento

En la actualidad no disponemos de información suficiente sobre qué glucemia a lo largo del día ofrece mayor rendimiento para diagnosticar una hiperglucemia inducida por corticoides, ni a partir de qué niveles de glucemia aparecen las complicaciones. Tampoco disponemos de información sobre la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos hipoglucemiantes en el manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides.

En ausencia de estudios en los que apoyarse, así como la ausencia de recomendaciones o guías para el manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides, creemos que la mejor propuesta para el cribado-diagnóstico y tratamiento de esta situación, es la que se basa en la fisiopatología del proceso, el mecanismo y perfil de acción de los diferentes fármacos hipoglucemiantes, y la experiencia clínica[16].

Fisiopatología de la hiperglucemia inducida por los glucocorticoides

El mecanismo predominante responsable de la hiperglucemia después de la administración de corticoides es la reducción de la captación de glucosa por resistencia a la insulina hepática y periférica[17,18], pero también por inhibición de la secreción de la insulina[19,20], lo que condiciona sobretodo hiperglucemia postpandrial. A pesar de la amplia experiencia con el uso de corticoides, sorprendentemente, disponemos de escasa información respecto al patrón de la hiperglucemia inducida por los mismos. El patrón varía ampliamente, dependiendo del tipo de glucocorticoide utilizado así como de la dosis y frecuencia de la administración. Los corticoides de acción intermedia (prednisona y metilprednisolona) tienen un pico

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

de acción a las 4–8 h y una duración de acción de aproximadamente 12–16 h[21]. En los pacientes sin diabetes, y en aquellos con diabetes bien controlada, la hiperglucemia inducida por glucocorticoides de acción intermedia en dosis matutina se caracteriza por una ausencia o mínima elevación de la glucemia en ayunas. Por tanto, las glucemias basales son normales o mínimamente elevadas, pero se produce un aumento exagerado de las glucemias postpandriales, especialmente después de la comida, lo que determina hiperglucemias por la tarde y noche. En estos casos deberemos seleccionar las medidas terapéuticas con efecto hipoglucemiante preferente por la tarde y escaso o nulo en la madrugada para evitar la hipoglucemias. Cuando estos preparados corticoideos se utilizan a dosis de dos o más veces al día, la hiperglucemia dura las 24 h, pero mantiene un predominio postpandrial.

Los glucocorticoides de acción prolongada, como la dexametasona, tienen un efecto hiperglucemiante más prolongado. En voluntarios sanos se ha cuantificado en alrededor de 20 h[22], pero que en la práctica clínica parece ser superior. En este caso el perfil de hiperglucemia suele prolongarse más de 24 h, es predominantemente postpandrial con un ligero descenso de la glucemia durante el ayuno nocturno. Por tanto, el riesgo de hipoglucemia nocturna relacionada con el uso de fármacos hipoglucemiantes con efecto durante las 24 h es menor.

Cribado y diagnóstico de la hiperglucemia inducida por corticoides

El diagnóstico adecuado y precoz de la hiperglucemia inducida por corticoides es esencial. Representa un problema perjudicial en base a la evidencia científica surgida de otras situaciones de hiperglucemia limitada[9–11], la depleción de volumen secundaria a diuresis osmótica y el aumento de la susceptibilidad a la infección entre los pacientes con diabetes y mal control glucémico[23]. Además, disponemos de tratamientos seguros y eficaces para contrarrestarla.

El diagnóstico de la diabetes esteroidea se establece, como para la diabetes de otras etiologías, en base a los criterios establecidos por los comités de expertos de la ADA en 1997 y de la OMS en 1998[24,25]. Teniendo en cuenta el mecanismo fisiopatológico y el patrón de hiperglucemia, esta estrategia puede ser adecuada en los pacientes que están bajo efecto glucocorticoideo las 24 h; sin embargo, en los pacientes que reciben una única dosis matutina de glucocorticoides de acción intermedia, la determinación de la glucemia basal y el test de tolerancia oral a la glucosa no parecen las estrategias más adecuadas ya que claramente infravaloran la hiperglucemia característica inducida por esta pauta de corticoides. En estas situaciones, probablemente, la glucemia que ofrece mayor sensibilidad para diagnosticar la hiperglucemia inducida por corticoides de acción intermedia en monodosis matutina es la glucemia postpandrial de la comida y la prepandrial de la cena, siendo esta última más fácil de estandarizar. Consideramos, por tanto, que en todo paciente en el que se indique tratamiento con dosis medias-altas de glucocorticoides de acción intermedia por la mañana, debería monitorizarse la glucemia capilar antes de la cena durante los 2–3 primeros días de tratamiento. En los pacientes con riesgo de presentar diabetes tipo 2, el cribado mediante la determinación de la glucemia basal, debería realizarse antes de iniciar la terapia con glucocorticoides.

El diagnóstico de la diabetes esteroidea se establecerá si la glucemia basal es superior a 126 mg/dl o si la glucemia en cualquier momento es mayor o igual a 200 mg/dl. No disponemos de información sobre los niveles de glucemia antes de la cena para establecer el diagnóstico de diabetes esteroidea. Desde el punto de vista práctico, consideramos que el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides debe plantearse cuándo los valores de glucemia capilar prepandriales son mayores de 140 mg/dl. Este punto de corte es el propuesto como objetivo en el manejo de la hiperglucemia en contexto de la hospitalización[9,15].

Tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides

Además de la situación clínica del paciente y del grado de tolerancia a la glucosa preexistente, se debe considerar el tipo, dosis y frecuencia del corticoide indicado, su mecanismo de acción, así como la farmacocinética y farmacodinamia de los distintos hipoglucemiantes disponibles. En general, la eficacia de los hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides es limitada. Ello obedece tanto a la limitada potencia hipoglucemiante, que no permite corregir la hiperglucemia en muchas situaciones, como a la duración y perfil hipoglucemiante a lo largo de las 24 h. Es difícil adaptar los hipoglucemiantes orales al perfil de la hiperglucemia inducida por corticoides. Los requerimientos terapéuticos son muy variables cuando los corticoides se utilizan en pautas cortas y cambiantes para tratar agudizaciones de distintas enfermedades. También debemos tener en cuenta que muchas de las situaciones que requieren corticoides representan una contraindicación formal para la utilización de hipoglumiantes orales. En la tabla 1 se resumen las ventajas e inconvenientes potenciales de los diferentes agentes orales para el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides. Por tanto, el uso de agentes orales para el manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides quedaría reservado para las hiperglucemias leves ($<$200 mg/dl) en pacientes sin diabetes conocida o con diabetes conocida y adecuadamente controlada con medidas higiénico-dietéticas o agentes orales. En el resto de las situaciones, la insulina suele ser el tratamiento de elección en la hiperglucemia inducida por glucocorticoides por razones de eficacia y seguridad. Las pautas de manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides que proponemos a continuación, tienen en cuenta estos aspectos.

En los pacientes sin diabetes y en aquellos con diabetes bien controlada con dieta y/o agentes orales, cuando se administran glucocorticoides a dosis bajas y las glucemias son inferiores a 200 mg/dl, se puede intentar el tratamiento con hipoglucemiantes orales solos o en combinación. Aunque no disponemos de estudios que comparen diferentes estrategias, en los pacientes con glucocorticoides de acción intermedia en dosis matutina, las glinidas y posiblemente los preparados con acción incretina son preferibles a las sulfonilureas, sobretodo por razones de seguridad. Las

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1 Agentes orales disponibles. Ventajas e inconvenientes en la hiperglucemia inducida por corticoides

Agentes orales	Ventajas	Inconvenientes
Metformina	• Mecanismo de acción (Insulinsensibilizador) • No hipoglucemia • Elevada seguridad	• Inicio de acción lento • Efecto predominante sobre glucemia basal • Necesidad de titulación de dosis inicial (tolerancia) • Efecto hipoglucemiante poco predecible y no modificable • Contraindicada en Insuficiencia renal y situaciones hipoxemiantes que pueden requerir corticoides
Sulfonilureas (glibenclamida, glimepirida, glipizida y gliclacida)	• Inicio de acción inmediato	• Efecto prolongado (24 h) • Efecto predominante sobre glucemia basal • Efecto hipoglucemiante poco predecible y poco modificable • Riesgo moderado-alto de hipoglucemia
Glinidas (repaglinida)	• Inicio de acción inmediato y sobre glucemia postpandrial • Corta duración de efecto (4–6 h) • Posibilidad de titulación mínima de dosis	• Riesgo bajo de hipoglucemia • Efecto poco predecible
Glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona)	• Mecanismo de acción (insulinsensibilizador) • No hipoglucemia	• Inicio de acción en 4–6 semanas • Efecto predominante sobre glucemia basal • Efecto hipoglucemiante poco predecible y no modificable • Riesgo de insuficiencia cardíaca por retención de líquidos (posiblemente aumentado con corticoides)
Gliptinas (sitagliptina y vildagliptina)	• Inicio de acción inmediato y sobre glucemia pospandrial • No hipoglucemia	• Efecto hipoglucemiante poco predecible y no modificable • Escasa experiencia de uso

sulfonilureas, por su prolongada duración de acción, conllevan riesgo de hipoglucemia nocturna. Las glinidas permiten una titulación de dosis mínima, son de acción inmediata y breve, lo que facilita la adaptación al perfil hiperglucemiante de los corticoides. Su administración conlleva un riesgo mínimo de hipoglucemias durante la madrugada, ya que el efecto hiperglucemiante de los corticoides desaparece por la noche. Otra opción son los fármacos con acción incretina por su inicio de acción inmediato, su predominante acción sobre la glucemia postpandrial y especialmente por razones de seguridad, ya que su efecto es glucosa-dependiente y no produce hipoglucemias. La metformina y las glitazonas pueden ser útiles en tratamientos crónicos con dosis bajas de glucocorticoides de acción intermedia y también cuando se utilizan preparados de larga duración como la dexametasona. En este último caso, las sulfonilureas también son una opción ya que el riesgo de hipoglucemia nocturna es menor.

La hiperglucemia superior a 200 mg/dL es una situación frecuente cuando se utilizan dosis medias-altas de corticoides, en pacientes con diabetes previa conocida y en los que desarrollan diabetes esteroidea. En esta situación la insulina será el fármaco de elección.

En los pacientes con glucocorticoides de acción intermedia en monodosis matutina y sin tratamiento previo con insulina, se puede iniciar insulina NPH/NPL/bifásica (mezclas de insulinas de acción rápida e intermedia) antes del desayuno, manteniendo los hipoglucemiantes orales. Estos preparados de insulina son los de elección ya que su perfil de acción hipoglucemiante (pico de acción a las 4–6 h y duración del efecto de 12–15 h) mimetiza el perfil de acción hiperglucemiante de los corticoides de acción intermedia. La dosis inicial de insulina la obtendremos a partir de 2 variables que sabemos que aumentan la resistencia insulínica, como son el peso del paciente y la dosis de corticoides administrada[16,26] (tabla 2). Es primordial instruir al paciente en el ajuste de la dosis de insulina, considerando la glucemia antes de la cena y la dosis de corticoides. En general se recomiendan reducciones de la insulina proporcionales al porcentaje de reducción de la dosis de corticoides (tabla 3). En los pacientes con corticoides de larga duración, son preferibles los análogos de insulina de larga duración (una dosis de insulina glargina o 2 dosis de insulina detemir). Además de su mayor duración, que en el caso de la insulina glargina puede llegar a las 24 h, no tienen pico de acción y conllevan menor riesgo de hipoglucemia. Otra opción es la administración de dos dosis de insulina NPH/NPL. Para la estimación de la dosis de inicio, se debe tener en cuenta que la potencia glucocorticoide de la dexametasona es 5 veces superior a la de la prednisona (tabla 2). En los pacientes tratados previamente con insulina lo más práctico es modificar la pauta habitual. Así en los previamente tratados con 1 dosis nocturna de insulina NPH/NPL/bifásica/glargina/detemir, se puede mantener la pauta

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 2 Estimación de la dosis de inicio de insulina en situaciones de hiperglucemia inducida por corticoides, según el preparado y la dosis de glucocorticoide

Dosis de prednisona/ metilprednisolona (mg/d)	Dosis insulina NPH/NPL/bifásica (UI/kg)	Dosis dexametasona (mg/d)	Dosis insulina glargina/detemir (UI/kg)
≥40	0,4	≥8	0,4
30	0,3	6	0,3
20	0,2	4	0,2
10	0,1	2	0,1

Tabla 3 Ajustes de la pauta de insulina según las modificaciones de la dosis y la pauta de glucocorticoides[15]

Modificación corticoides	Modificación dosis/pauta de insulina
Glucocorticoides de acción intermedia (≥2 dosis/día) o de larga duración (≥1 dosis/día)	
• ↓dosis de corticoides	• ↓todas las dosis de insulina 20–30% o proporcional a la reducción de corticoides
• Paso a monodosis matutina de corticoides de acción intermedia	• ↓la dosis nocturna de insulina 50% (diabetes previa) • Eliminar la dosis nocturna (diabetes esteroidea)
Monodosis matutina de glucocorticoides de acción intermedia	
↓dosis corticoides	Monodosis matutina o 2 dosis NPH/NPL/bifásica ↓dosis matutina 20–30% o proporcional a la reducción de corticoides Múltiples dosis de insulina o bomba sc insulina ↓ insulina rápida preingesta Desayuno 20% Comida 30% Cena 30%
Retirada de corticoides	Diabetes previa: Control aceptable: reinstaurar la pauta previa Mal control: ajustar la pauta Diabetes esteroidea: Retirar la insulina

habitual y añadir insulina NPH/NPL/bifásica matinal. En los pacientes con 2 dosis de insulina NPH/NPL/bifásicas, se puede mantener la pauta habitual y aumentar la dosis matutina en un 20–30%, o según la dosis de corticoides. Finalmente, en los pacientes con múltiples dosis de insulina o bomba de infusión subcutanea de insulina se deberá aumentar la dosis de insulina preingesta en torno a un 20% en el desayuno y 30% en la comida y en la cena.

En los pacientes que reciben 2 o más dosis de corticoides de acción intermedia, la pauta insulínica de elección son 2 dosis de insulina NPH/NPL/bifásica. En los pacientes no tratados con insulina la dosis estimada (tabla 2) se distribuirá como 2/3 de la dosis total predesayuno y el 1/3 restante precena. En los pacientes tratados con insulina, la dosis adicional estimada (20–30% o según la dosis de corticoides) se añadiría a las que recibía el paciente. En los pacientes previamente tratados con múltiples dosis de insulina o bomba de infusión subcutánea de insulina se deberán aumentar todas las dosis de insulina (basal y preingesta) un 20–30%. Posteriormente, como para el resto de las situaciones, es necesario ajustar las dosis de insulina considerando las glucemias y la modificación de las dosis de corticoides (tabla 3).

La hiperglucemia grave, definida como una glucemia superior a 300 mg/dL de forma mantenida, provoca diuresis osmótica, depleción de volumen y pérdidas electrolíticas, que en algunos casos pueden llegar a desencadenar una descompensación hiperglucémica grave. La hiperglucemia severa inducida por corticoides suele aparecer en la fase aguda del proceso para el que se indica el tratamiento con corticoides a dosis elevadas. Por tanto, como en otras situaciones críticas en las que es previsible el desarrollo de hiperglucemia severa y con tendencia a cambios bruscos e importantes de los requerimientos de insulina a lo largo de las 24 h, la insulina regular intravenosa (i.v.), por su rapidez de acción y corta vida media (4–5 min) así como por la predecibilidad del efecto hipoglucemiante, es la forma de administración de insulina más aconsejable. La infusión de insulina mediante bomba de infusión iv es el sistema recomendado por ser el más eficiente, seguro y fácil de manejar para el control de la glucemia. Los protocolos son múltiples, pero los que utilizan escalas dinámicas para la administración de la insulina según las glucemias, son los que suelen ofrecer mejores resultados en términos de control glucémico y baja frecuencia de hipoglucemias[15,27]. La infusión de insulina debería mantenerse las primeras 24 h

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

o como mínimo hasta conseguir glucemias estables, con tasas de infusión de insulina bajas y estables, y siempre hasta al menos 2 h después de haber administrado la insulina subcutánea de acción rápida (regular o análogos de rápida) o hasta 2–4 h después de la insulina NPH, NPL, glargina o detemir.

Las pautas denominadas «basal-bolus» o múltiples dosis de insulina son en general las de elección en los pacientes hospitalizados[28–30]. Sin embargo, como ya hemos indicado, en los pacientes con hiperglucemia por glucocorticoides de acción intermedia y no tratados previamente con insulina, especialmente si se prevé su administración en monodosis matutina, las pautas basadas en la administración de NPH/NPL o bifásicas son las de elección. Al realizar la transferencia de insulina intravenosa a subcutánea, la dosis total diaria a administrar se estimará en base a los requerimientos de insulina intravenosa de las últimas 4–8 h. Se administrará alrededor del 80% si se mantiene estable el tratamiento esteroideo, o bien se reducirá un 50%, si se disminuye la dosis de corticoides en las siguientes 24 h. Diariamente deben realizarse ajustes de las dosis de insulina en base a los controles glucémicos obtenidos y a las modificaciones de la pauta de glucocorticoides.

Áreas de incertidumbre

La principal incertidumbre con que nos encontramos al abordar el manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides, es la ausencia de evidencia científica. Esta falta de estudios clínicos afecta tanto a las repercusiones del proceso como los efectos de su corrección. Tampoco disponemos de estudios sobre la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos hipoglucemiantes en el control de la hiperglucemia secundaria al tratamiento con glucocorticoides.

Otra área de incertidumbre es la insuficiente información relacionada con la fisiopatología de la hiperglucemia inducida por los glucocorticoides y con el conocimiento del patrón de hiperglucemia de los diferentes corticoides, especialmente cuando se administran por diferentes vías como la endovenosa, en forma de preparados *depot* o nuevos preparados como el deflazacort.

Finalmente, son imprescindibles estudios que permitan identificar las determinaciones de glucemia más sensibles para establecer un adecuado cribado y diagnóstico de la diabetes esteroidea.

Guías clínicas

No disponemos de guías clínicas para el manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides.

Recomendaciones y conclusión

En el caso clínico descrito al principio, cuando se inició el tratamiento ambulatorio con corticoides debería haberse intensificado la monitorización de la glucemia capilar, con determinaciones antes del desayuno y la cena. Al tratarse de un paciente con diabetes mellitus tipo 2, es previsible un deterioro de las glucemias >200 mg/dl por la tarde o antes de la cena. De forma simultánea al tratamiento con corticoides hubiera sido deseable añadir una monodosis matutina de insulina NPH o NPL (0,3 UI/kg) al tratamiento hipoglucemiante habitual oral. Posteriormente se deberían ajustar las dosis de insulina teniendo en cuenta la glucemia precena y los cambios en las dosis de corticoides. Al ingresar en urgencias, el paciente ya presentaba una hiperglucemia severa que se agravará con la administración de metilprednisolona. En este contexto se debe indicar una perfusión endovenosa de insulina regular, según la monitorización horaria de la glucemia capilar. Alcanzada la estabilidad clínica y de las glucemias, se realizará la transferencia a una pauta de insulina subcutánea. Las pautas basal-bolus con insulina glargina y un análogo de rápida son las de elección durante la hospitalización, por su flexibilidad y eficacia[15].

La hiperglucemia inducida por corticoides es un problema frecuente en la práctica clínica habitual, potencialmente perjudicial para los pacientes que lo padecen y que afecta a casi todas las especialidades. Sin embargo, es un área de la medicina sorprendentemente infravalorada por la mayoría de profesionales, tanto por lo que refiere al diagnóstico como al tratamiento. Mejorar esta situación consideramos que requiere: (a) Mayor concienciación sobre el efecto hiperglucemiante de los corticoides y la necesidad de actuar de forma inmediata, por parte de los profesionales que habitualmente prescriben estos fármacos; (b) Establecer el cribado universal de la hiperglucemia inducida por corticoides cuando se utilizan dosis medias o altas de corticoides. La estrategia más eficaz es la monitorización de la glucemia capilar en el momento de mayor riesgo de hiperglucemia según el preparado y la pauta de glucocorticodes utilizada; (c) En todos los pacientes con diabetes previa, así como en los que desarrollan la diabetes esteroidea y presenten glucemias mayores de 140 mg/dl, deben realizarse ajustes del tratamiento de la hiperglucemia o instaurar tratamiento hipoglucemiante; (d) Las medidas terapéuticas se iniciarán considerando los niveles de glucemia, la situación del paciente (ambulatorio o hospitalizado) y sobre todo al tipo de corticoide y la dosis del mismo. La elección del fármaco hipoglucemiante y la pauta más adecuada de administración, se basa en el mecanismo fisiopatológico por el cual los corticoides producen hiperglucemia; 5-La monitorización de la glucemia capilar debe indicarse en la mayoría de los pacientes ya que es imprescindible para ajustar el tratamiento hipoglucemiante, especialmente cuando se modifican las dosis de glucocorticoides.

En conclusión, el cribado universal de la hiperglucemia inducida por corticoides y el manejo adecuado y precoz de la misma, fundamentalmente mediante pautas de insulina adaptadas al perfil de la hiperglucemia previsible según el tipo, dosis y pauta de glucocorticoide indicados, resultan en nuestra experiencia eficaces y seguras. En espera de estudios futuros diseñados específicamente para clarificar el manejo de la hiperglucemia secundaria a los glucocorticoides, la aplicación de estas estrategias por parte de los diferentes profesionales que prescriben tratamiento con glucocorticoides, es probablemente la mejor opción en la actualidad.

Conflicto de intereses

Los doctores Antonio Pérez e Ignasi Saigí declaran que no existen conflictos de intereses en relación al contenido del presente artículo.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 23/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Bibliografía

1. Conn JW, Fajans SS. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. Metabolism. 1956;52:114–27.
2. Owen OE, Cahill Jr GF. Metabolic effects of exogenous glucocorticoids in fasted man. J Clin Invest. 1973;52:2596–605.
3. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med. 1994;236:619–32.
4. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. Diabetes Care. 2006;29:2728–9.
5. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and risk for initiation of hypoglycaemic therapy. Arch Intern Med. 1994;154:97–101.
6. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during therapy. J Intern Med. 1994; 236:619–32.
7. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticoid-induced diabetes mellitus among the elderly. J Gen Intern Med. 2002;17:717–20.
8. Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. Diabetes Care. 1983;6:23–5.
9. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345:1359–67.
10. American Diabetes Association. Position statement: standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes Care. 2009;32:S13–61.
11. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Zoppini G, Corbellini M, de Marco R. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. Circulation. 1997;96:1750–4.
12. Campbell KB, Braithwaite SS. Hospital management of hyperglycemia. Clin Diabetes. 2004;22:81–8.
13. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. Endocrinol Metab Clin North Am. 1997;26:631–45.
14. Baithwaite SS. Inpatient insulin therapy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008;15:159–66.
15. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Hospital management of hyperglycemia. Med Clin (Barc). 2009; 132:465–75.
16. Clore JN, Thurby-Hay N. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract. 2009;15:469–74.
17. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. Diabetes Metab Rev. 1988;4:17–30.
18. Midvedt K, Hjelmesaeth J, Hartman A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. J Am Soc Nephrol. 2004;15:3233–9.
19. Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, Sakamaki H, Ishibashi M, Abiru N, et al. High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:2621–6.
20. Ranta F, Avram D, Berchtold S, Dufer M, Drews G, Lang F, et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. Diabetes. 2006;55: 1380–90.
21. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. J Clin Pharmacol. 2001;41:1180–94.
22. Gustavson SM, Sandoval DA, Ertl AC, Bao S, Raj SR, Davis SN. Stimulation of both type I and type II corticosteroid receptors blunts counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in healthy man. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008;294: E506–12.
23. Casey JI. Host defense abnormalities in diabetic patients. In: Rifkin H, Raskin P, editors. Diabetis Mellitus. vol. 5. Bowie, MD: Robert J. Brady Company; 1981. p. 219–23.
24. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183–97.
25. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
26. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for adverse affect of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70:1114–8.
27. Paniagua P, Pérez A. Repercusiones y manejo de la hiperglucemia peroperatoria en cirugía cardíaca. Revista Española de Anestesiología y Reanimación. 2008 (en prensa).
28. Umpierrez CE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? Am J Med. 2007;120:563–7.
29. Umpierrez CE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT2 trial). Diabetes Care. 2007;30:2181–6.
30. Theilen BM, Gritzke KA, Knutsen PC, Riek AE, McGill JB, Sicard GA, et al. Inpatient glycemic control on the vascular surgery service. Endocr Pract. 2008;14:185–91.