

Seminarios de diabetes

INSULINIZACIÓN EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

Manejo de la hiperglucemia secundaria al tratamiento con corticoides

Management of glucocorticoid-induced hyperglycemia

F. Vázquez San Miguel

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Barakaldo (Vizcaya)

Resumen

La hiperglucemia inducida por glucocorticoides (GC) se manifiesta empeorando una diabetes conocida o precipitando una diabetes no conocida. La frecuencia de aparición es muy variable y depende de factores del tratamiento (dosis y tipo de GC) y del paciente (edad y situación previa de tolerancia a la glucosa). El principal defecto fisiopatológico es un aumento de resistencia periférica a la insulina que se manifiesta como una marcada hiperglucemia posprandial con leve hiperglucemia basal, junto con resistencia a la insulina exógena. Los objetivos de control deben ser los mismos que para cualquier otro paciente ingresado. No existen consensos sobre la detección y manejo de la hiperglucemia inducida por GC. La insulina es la base del tratamiento y es la situación clínica del paciente la que condiciona la vía de administración. Pacientes en situación de ayuno, en situación inestable, con gran hiperglucemia o con dosis elevadas de GC requieren insulina intravenosa continua, mientras que en el resto puede usarse la vía subcutánea. Las dosis requeridas son altas y las pautas de administración deben ser ágiles e individualizadas debido a las grandes variaciones en las necesidades de insulina. La pauta debe basarse en insulina de acción rápida antes de las comidas, añadiéndose una insulina basal si fuera preciso. El uso de hipoglucemiantes orales (HO) debe limitarse a hiperglucemias leves y pacientes en una situación estable. El tratamiento y la situación de tolerancia a la glucosa deben evaluarse en el momento del alta hospitalaria.

Palabras clave: diabetes mellitus, glucocorticoides, insulina.

Abstract

Glucocorticoid (GC) treatment may induce hyperglycemia by aggravating preexisting diabetes or by triggering previously unknown diabetes. The incidence of GC-induced hyperglycemia is variable and relies on factors related to the treatment (dosage and type of GC) and to the patient (age and previous glucose tolerance status). The main pathophysiological mechanism is an increase in peripheral insulin resistance that translates into a marked increase in postprandial glucose and a slight increase in fasting blood glucose, together with resistance to exogenous insulin. Target blood glucose levels are the same as for any hospitalized patient. There are no medical guidelines for detecting or managing GC-induced hyperglycemia. Insulin is the recommended therapy and the route of administration depends on the clinical status of the patient. Intravenous insulin infusion is indicated among patients who are fasting, critically ill, markedly hyperglycemic or receiving high-dose GC treatment, whereas the subcutaneous route is the alternative for the remaining patients. High doses are required and administration regimens have to be flexible and individualized due to marked changes in insulin requirements. Schedules should be based on rapid-acting insulin delivered before meals, with addition of basal insulin only if necessary. Oral hypoglycemic agents should be restricted to mild hyperglycemia in patients in a stable situation. At the time of discharge, treatment and glucose tolerance status should be reevaluated.

Key words: diabetes mellitus, glucocorticoids, insulin.

Fecha de recepción: 2 de agosto de 2006
Fecha de aceptación: 30 de agosto de 2006

Correspondencia:

Federico Vázquez San Miguel. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Cruces. Edificio de Anatomía Patológica 2.ª planta. Plaza de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo (Vizcaya). Correo electrónico: fvazquez@hcr.usakidetza.net

Lista de acrónimos citados en el texto:

AACE: American Association of Clinical Endocrinologist; ADA: American Diabetes Association; GC: glucocorticoides; GIK: glucosa-insulina-potasio; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; HO: hipoglucemiantes orales; ISCI: infusión subcutánea continua de insulina.

Introducción

La hiperglucemia es uno de los efectos adversos del uso de glucocorticoides (GC) en dosis suprafsiológicas por cualquier vía (tópica¹, oral o parenteral). Los GC empeoran la diabetes conocida y pueden precipitar una diabetes no conocida previamente. No se dispone de guías para la detección y tratamiento de la hiperglucemia intrahospitalaria inducida por GC, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes extrahospitalaria². Este trabajo pretende revisar aspectos sobre la detección de la hiperglucemia y proporcionar unas guías generales del tratamiento con insulina en pacientes hospitalizados tratados con GC.

Existen numerosas evidencias que demuestran que la hiperglucemia en el hospital se asocia con resultados desfavorables a corto y medio plazo, y que la reducción de la hiperglucemia reduce la mortalidad, la tasa de infecciones, el tiempo en intubación, la estancia media y el coste de la hospitalización³⁻⁵. Existen aspectos concretos que justifican la necesidad del control de la hiperglucemia inducida por GC⁶:

- Lograr un rápido control sintomático (sed, poliuria, polidipsia, etc.).
- Disminuir infecciones (sobre todo, infecciones urinarias y candidiasis).
- Prevenir descompensaciones hiperglucémicas hiperosmolares.
- Iniciar el tratamiento y control de una diabetes persistente.

Frecuencia de diabetes inducida por glucocorticoides

La frecuencia en estudios observacionales⁷ es muy variable (entre el 1 y el 46%). En pacientes postrasplante⁶, la cifra varía entre el 10 y el 20%. Puede ocurrir a cualquier edad y se considera un marcador del futuro desarrollo de diabetes. La persistencia de la diabetes tras la retirada de los GC también es variable, sobre todo porque los estudios rara vez han podido establecer si existía una diabetes previa desconocida.

Los GC se usan en dosis farmacológicas para tratar pacientes con alteraciones alérgicas, inflamatorias o inmunológicas. Los principales servicios donde se usan GC en dosis elevadas son neurocirugía, neumología, oncematología, medicina interna, reumatología y las áreas de trasplante⁸. Aunque se ha descrito que el uso de corticoi-

des por cualquier vía (tópica, inhalada, intramuscular, intrarticular, oral o intravenosa) puede provocar o descompensar la diabetes, este artículo se centrará en las dos últimas por ser las de uso más frecuente.

Los factores de riesgo descritos para el desarrollo de diabetes son: edad avanzada, historia familiar de diabetes y glucemias previas en el límite alto de la normalidad^{6,9}. El otro factor determinante es la dosis de GC. En el caso de los trasplantes, hay que tener en cuenta el efecto adicional sobre el metabolismo hidrocarbonado de algunos de los fármacos inmunosupresores.

Fisiopatología

El mecanismo de la diabetes inducida por corticoides no está bien definido. Se han propuesto dos mecanismos principales: el aumento de la neoglucogénesis hepática y el aumento de la resistencia a la insulina, sobre todo en el músculo, mientras que son muy variables las alteraciones descritas en la secreción de insulina¹⁰. La contribución relativa de la resistencia a la insulina y el déficit de secreción de la célula beta no está clara, pero parece que el mecanismo predominante es una disminución de la sensibilidad a la insulina.

En individuos sanos, la administración de corticoides provoca un marcado aumento de la insulinemia con leves aumentos de la glucemia, pero en aquellos con tolerancia anormal a la glucosa o diabetes causa un aumento de la glucemia proporcional al grado de alteración en la tolerancia a la glucosa. La hiperglucemia inducida por GC provoca un aumento, sobre todo, de la glucemia posprandial, con una mínima elevación de la glucemia basal y una insensibilidad marcada a la insulina exógena⁸. La hiperglucemia provocada puede ser leve o desembocar en una descompensación hiperglucémica hiperosmolar grave, y en raras ocasiones en muerte, sobre todo en aquellos pacientes con diabetes previa⁷.

Objetivos de control glucémico en descompensaciones hiperglucémicas provocadas por glucocorticoides

Como se ha comentado previamente, no existe un consenso para los objetivos de control ni para el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. El objetivo general es mantener una glucemia estable, sin grandes fluctuaciones, y evitar la hiperglucemia. La American Diabetes Associa-

tion (ADA) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) han propuesto objetivos de glucemia estrictos para pacientes ingresados (tabla 1): en cuidados intensivos, glucemia media de 110 mg/dL, y para unidades de cuidados no intensivos, glucemia preprandial de 110 mg/dL y posprandial <180 mg/dL^{3,5}. Sin embargo, otros autores proponen que, en el caso de los GC, son un objetivo más realista glucemias basales de 120-140 mg/dL y posprandiales <200 mg/dL.

Evaluación previa del paciente

Antes de iniciar el tratamiento con GC, hay que evaluar tres aspectos fundamentales. El primero es valorar la existencia de diabetes previa, ya sea conocida o no conocida por el paciente y diagnosticada sobre la base de una glucemia basal >126 mg/dL, al azar >200 mg/dL o por una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) elevada. Si hay diabetes previa, hay que definir el tipo (diabetes tipo 1, tipo 2 o diabetes esteroidea), así como conocer el tratamiento y grado de control metabólico previo⁵. En segundo lugar, hay que establecer si es preciso el uso de insulina intravenosa en perfusión continua, cuyas indicaciones principales están bien establecidas (tabla 2) aunque infrecuente. Por último, es preciso conocer el GC y la pauta de administración para indicar los controles de glucemia capilar necesarios.

Tratamiento en el hospital

La base del tratamiento consistirá en considerar con antelación tanto la posibilidad de hiperglucemia antes del tratamiento con GC, como la tendencia a la hipoglucemia al disminuir las dosis o retirar el tratamiento. El primer paso para prevenir la hiperglucemia es asegurarse de que la indicación del GC está justificada y, si lo está, habrá que intentar utilizar la dosis mínima eficaz y limitar la duración del tratamiento si es posible. En pacientes con diabetes o con alto riesgo de desarrollarla, se recomienda el uso de corticoides como el deflazacort^{11,12}, que en iguales dosis inmunosupresoras tiene menor poder diabetogénico que la prednisona.

Como regla general, en todo paciente ingresado, la nutrición debería ser oral, siempre que la situación clínica lo permita, y adaptada a las necesidades según la patología del paciente. Al tener los GC un efecto catabólico sobre las proteínas y estar indicados frecuentemente en enfermedades graves con altas necesidades energéticas, no

Tabla 1. Objetivos de control glucémico en pacientes ingresados: límites superiores

Pacientes en cuidados intensivos	Pacientes fuera de cuidados intensivos	
Glucemia media 110 mg/dL	Glucemia basal 110 mg/dL	Glucemia posprandial 180-200* mg/dL

Modificada de Garber et al.³. *Límite de glucemia superior mayor en pacientes tratados con glucocorticoides.

Tabla 2. Principales indicaciones de infusión intravenosa de insulina en diabetes e hiperglucemia

- Enfermedad crítica
- Ayuno en pacientes que son insulino deficientes
- Perioperatorio
- Después de trasplante de órganos
- Nutrición parenteral total
- **Hiperglucemia en terapia con corticoides en dosis altas**
- Expulsivo y parto
- **Como estrategia de hallazgo de dosis, previo paso a insulina subcutánea**
- **Otras enfermedades que requieran un rápido control de la glucemia**

Modificada de Garber et al.³ y Clement et al.⁵.

debe prescribirse una dieta restrictiva como medio para controlar la hiperglucemia, y en caso de no ser suficiente o posible la vía oral, se utilizarán la enteral o la parenteral.

La insulina debe ser el tratamiento de elección en pacientes con hiperglucemia secundaria a GC y obligatoria en pacientes con diabetes tipo 1, en ayunas o con glucemias basales >200 mg/dL³⁻⁵. La vía de administración de insulina, en infusión intravenosa continua o subcutánea, dependerá de la situación del paciente (tabla 3).

Insulina en perfusión intravenosa

Las principales indicaciones de uso de infusión intravenosa ya se han detallado previamente en la tabla 2; en estos casos se deben usar protocolos aprobados en cada centro que sean seguros y efectivos para lograr los objetivos de glucemia. Se debe iniciar el tratamiento intravenoso en aquellos pacientes con dosis altas de GC o con hiperglucemia inicial muy marcada, ya que en éstos las pautas subcutáneas son lentas y poco eficaces para lograr un buen control⁵. Otra ventaja es que, por su flexibilidad y rapidez en el ajuste de dosis, permiten minimizar los riesgos de hipoglucemia al suspender los GC.

Tabla 3. Tratamiento inicial de la hiperglucemia inducida por corticoides

Criterios de insulina intravenosa continua	Insulina en perfusión
<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados intensivos • Sala de hospitalización 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina rápida en perfusión • Sistemas de infusión (glucosa + insulina + potasio)
Sin criterios de insulina intravenosa continua	Insulina rápida preprandial 3 dosis
<ul style="list-style-type: none"> • Sin diabetes conocida • Diabetes conocida o hiperglucemia basal >120 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> • Correcciones si hiperglucemia • Añadir insulina basal (NPH, detemir o glargina)
Hiperglucemia leve y dosis estable de corticoides	Valorar paso a:
	<ul style="list-style-type: none"> • Mezclas fijas de insulina • Insulina basal + HO • HO

El uso de protocolos específicos de insulina intravenosa está condicionado por la disponibilidad de bombas de infusión y de personal sanitario. Los protocolos basados en infusión simultánea de glucosa, insulina y potasio (GIK) son más sencillos y seguros en planta, mientras que la insulina en perfusión aislada o «bomba de insulina» son más operativas en situaciones agudas y en pacientes críticos aunque, posiblemente, dada la necesidad de ajustes frecuentes, su uso está limitado a unidades de cuidados intensivos.

Las dosis iniciales de insulina, debido a la situación de resistencia a la insulina inducida por corticoides, suelen ser más elevadas de lo habitual, debiendo empezar por dosis ≥ 2 UI/hora, y a veces se necesitan dosis superiores a 10 UI/hora. Es importante recordar que, en la transición a insulina subcutánea, es necesario administrar la dosis de insulina rápida o regular 1-2 horas antes de suspender la infusión intravenosa. Los pacientes con diabetes que usen infusores continuos subcutáneos de insulina (ISCI) pueden programarlos para cubrir los aumentos de requerimientos de insulina obviando la necesidad de insulina intravenosa.

Insulina subcutánea

Cuando se precisa insulina subcutánea, las pautas de insulina deben basarse en el uso de insulina prandial, antes de cada comida, debido al predominio de hiperglucemia posprandial. No hay estudios que demuestren superioridad de los análogos de insulina de acción rápida frente a la insulina regular humana en esta situación, aunque teóricamente podrían ser útiles. La pauta inicial debe ser administrar insulina prandial (regular o análogo rápido) antes de cada comida. A esta pauta se deben

añadir unas modificaciones en caso de desviación de los objetivos, dada la amplia variabilidad en las necesidades de insulina.

Si el paciente es diabético o presenta hiperglucemia en ayunas (>120 mg/dL), se debe añadir una insulina basal (glargina en 1 dosis o insulina NPH/detemir en 1-2 dosis) que se ajustará progresivamente según la glucemia al levantarse. No hay que olvidar que se necesitan dosis altas de insulina y que las pautas clásicas de insulina según niveles de glucemia (*sliding scale*) no deben usarse, porque han demostrado ser inefectivas y provocar una tasa inaceptable de hiper- e hipoglucemias³⁻⁵.

Las dosis de insulina son difíciles de predecir debido al amplio rango de sensibilidad a la insulina en los pacientes. En diabéticos insulinizados y con buen control previo, se debe calcular un incremento medio de 1,5-2 veces la dosis previa; en aquellos con hipoglucemiantes orales (HO) o sin diabetes conocida, pueden usarse con seguridad dosis iniciales de insulina 0,3-0,5 UI/kg de peso.

En la mayoría de los casos de pacientes sin diabetes conocida previa, la hiperglucemia y la necesidad de tratamiento con insulina desaparecerán al suspender los GC. Si los corticoides se van a mantener tras el alta, cuando la dosis de insulina y las cifras de glucemia son estables y están dentro de los objetivos, se puede intentar el paso a pautas de insulina con mezclas fijas (30/70 con insulina humana o análogos) en 2-3 dosis, aunque no hay estudios que avalen este procedimiento. Una tercera dosis de insulina en la comida (mezcla o rápida) es necesaria frecuentemente para corregir la hipergluce-

mia más marcada por la tarde-noche que inducen los glucocorticoides en dosis única oral por la mañana. Otra opción posible, también sin evidencia para apoyarla, es una combinación de insulina basal con secretagogos de acción rápida.

Durante el ingreso, se debe indicar la realización de glucemias capilares preprandiales, e idealmente posprandiales, en todos los pacientes. Hay que instruir en la realización de autoanálisis de la glucemia e iniciar educación diabetológica en aquellos pacientes que se prevea que vayan a necesitar insulina después del alta. Como regla general, en las hospitalizaciones se debe permitir automonitorización de la glucemia y autoadministración de la insulina en pacientes diabéticos ya educados.

Uso de hipoglucemiantes orales

El uso de HO sólo estaría indicado en el hospital en pacientes estables con hiperglucemia moderada. Hay que recordar que las glitazonas no deben iniciarse en el hospital por su lento mecanismo de acción, que metformina es poco potente y tiene numerosas contraindicaciones en caso de enfermedad aguda y que las sulfonilureas de semivida prolongada son de difícil manejo en el paciente ingresado. Por lo tanto, se recomienda el uso de las sulfonilureas de semivida más corta o de las metiglinidas, dado su acción más rápida y su mejor control de la hiperglucemia posprandial⁸.

Recomendaciones tras el alta hospitalaria

En aquellos pacientes con o sin diabetes previa que mantengan los corticoides en el momento del alta, son necesarias la automonitorización de la glucemia y revisiones cercanas para ajustar el tratamiento y evitar hipoglucemias. En el informe de alta médica se debe especificar la pauta de insulina, así como instrucciones escritas, para que, de manera ambulatoria, se reduzca la dosis o se pase a HO al reducir o retirar los glucocorticoides.

El objetivo en el momento del alta es la normoglucemia, debiendo utilizarse los medios necesarios para lograr los objetivos de control sin hipoglucemias. En cuanto al uso de HO, al igual que con la insulina, no hay recomendaciones específicas para la diabetes inducida por corticoides, por lo que se deben seguir las recomendaciones generales de los consensos. Las glitazonas^{13,14} y metformina, por su mecanismo de acción contra la resistencia a la insuli-

na, podrían ser más atractivas a largo plazo, pero tienen un mecanismo de acción lento, por lo que deben combinarse con secretagogos, sulfonilureas¹⁵ o metiglinidas, de acción rápida, que, además, ayudan a controlar la hiperglucemia posprandial⁶.

En aquellos pacientes con diabetes no conocida previamente, una vez suspendidos los corticoides, se requiere una prueba diagnóstica posterior (SOG o glucemia basal), al mes del alta o una vez que el paciente esté metabólicamente estable, para categorizar la alteración de metabolismo hidrocarbonado que presenta.

Para aquellos que no presenten alteraciones en la evaluación metabólica tras el alta hospitalaria, a pesar de una situación de tolerancia normal a la glucosa, el hecho de haber desarrollado una diabetes inducida por corticoides es un factor de riesgo para una diabetes futura y deben someterse a un cribado periódico anual según las recomendaciones de la ADA para pacientes de alto riesgo¹⁶.

Conclusiones

La hiperglucemia inducida por GC en el medio hospitalario se considera un «mal menor» y no es tratada de forma intensiva con arreglo a unos objetivos bien definidos. El reto en el tratamiento de este problema es la integración en la práctica clínica hospitalaria de las evidencias disponibles sobre los beneficios que supone un control metabólico estricto, al igual que lo hemos hecho en los pacientes no hospitalizados. ■

Consideraciones prácticas

- Aunque no existen consensos sobre la detección y manejo de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides, se acepta que los objetivos de control glucémico deben ser similares a los de cualquier paciente ingresado con hiperglucemia.
- El tratamiento con glucocorticoides induce una marcada hiperglucemia posprandial con leve hiperglucemia basal.
- La insulina es la base del tratamiento. La situación clínica del paciente es la que condiciona la vía de administración de la insulina (intravenosa o subcutánea).

Bibliografía

- Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ, Hengge UR, Ruzicka T, et al. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1-15.
- Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004;10(1):77-82.
- Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr., Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004;10(1):77-82.
- Bloomgarden ZT. Inpatient diabetes control: approaches to treatment. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2272-7.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91.
- Hoogwerf B, Danese RD, Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999;25(3):489-505.
- Braithwaite SS, Barr WG, Rahman A, Quddusi S, Braithwaite SS, Barr WG, et al. Managing diabetes during glucocorticoid therapy. How to avoid metabolic emergencies. *Postgrad Med*. 1998;104(5):163-6.
- Levetan CS, Magee MF, Levetan CS, Magee MF. Hospital management of diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(4):745-70.
- John R, Fogelfeld L, John R, Fogelfeld L. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Disease-A-Month*. 2004;50(8):438-79.
- Ogawa A, Johnson JH, Ohneda M, McAllister CT, Inman L, Alam T, et al. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in dexamethasone-induced diabetes. *J Clin Investigation*. 1992;90(2):497-504.
- Kim YS, Kim MS, Kim SI, Lim SK, Lee HY, Han DS, et al. Post-transplantation diabetes is better controlled after conversion from prednisone to deflazacort: a prospective trial in renal transplants. *Transplant Int*. 1997;10(3):197-201.
- Bruno A, Cavallo-Perin P, Cassader M, Pagano G, Bruno A, Cavallo-Perin P, et al. Deflazacort vs prednisone. Effect on blood glucose control in insulin-treated diabetic. *Arch Intern Med*. 1987;147(4):679-80.
- Willi SM, Kennedy A, Wallace P, Ganaway E, Rogers NL, Garvey WT, et al. Troglitazone antagonizes metabolic effects of glucocorticoids in humans: effects on glucose tolerance, insulin sensitivity, suppression of free fatty acids, and leptin. *Diabetes*. 2002;51(10):2895-902.
- Willi SM, Kennedy A, Brant BP, Wallace P, Rogers NL, Garvey WT, et al. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;58(2):87-96.
- Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, Koga M, Kawase I, Kasayama S, et al. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2359-60.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4-42.