

### DIABETES E HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES



Los glucocorticoides (GC) son utilizados en una gran cantidad de procesos clínicos y enfermedades, generalmente por cortos periodos de tiempo (menos de 5 días), pero en más del 22% de los casos se utilizan durante más de 6 meses<sup>1</sup>.

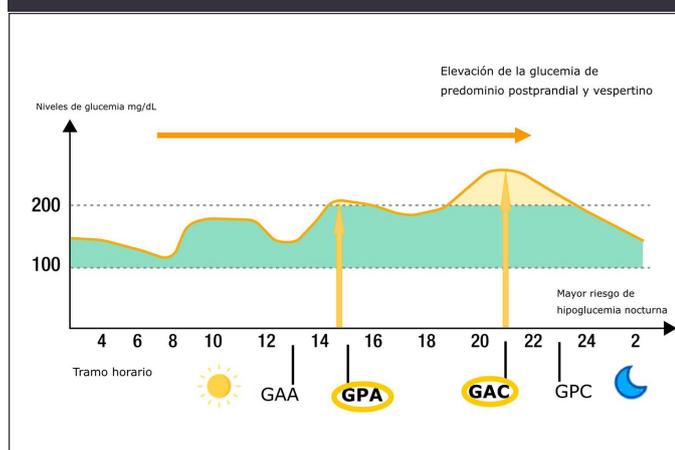
**Característicamente causan hiperglucemia** al incrementar la producción hepática de glucosa, inhibir la secreción de insulina a nivel pancreático<sup>2</sup> e incrementar la resistencia a esta a nivel de los tejidos periféricos<sup>3</sup>. La elevación de la glucemia dependerá del GC y dosis utilizada<sup>4</sup>, de la vía de administración y duración del tratamiento<sup>5,6,7</sup>. La repercusión clínica puede ser variable, mientras algunos pacientes cursan asintómicamente, en otros pueden aparecer síntomas cardinales de hiperglucemia, desarrollarse infecciones oportunistas o producirse descompensaciones hiperglucémicas graves, como cetoacidosis diabética o situación hiperosmolar no cetósica<sup>8,9</sup>.

Cuando una hiperglucemia con criterios de diabetes mellitus (DM) aparece tras la toma de GC en pacientes no diabéticos, se habla de **“diabetes esteroidea o inducida por GC”**, y si acontece sobre una DM previa **“DM descompensada o hiperglucemia inducida por GC”**<sup>10</sup>. Las tasas de diabetes e hiperglucemia inducidas por GC son del 18,6% y 32,3%, respectivamente<sup>11</sup>, y a pesar de la alta prevalencia y riesgos asociados descritos, es una entidad infradiagnosticada y mal tratada.

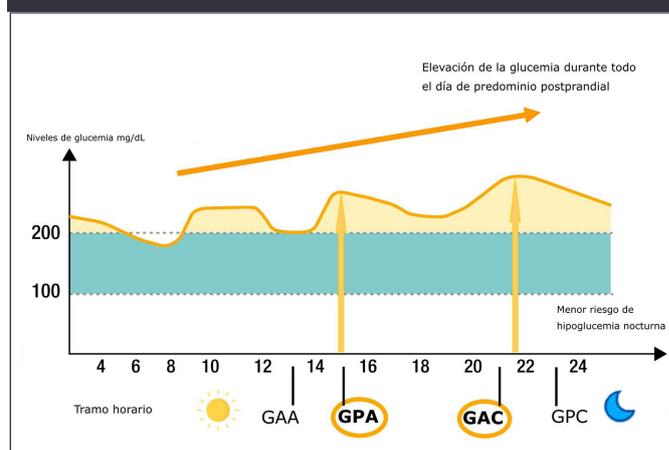
**Es útil conocer el patrón típico de la hiperglucemia/diabetes inducida por GC, para comprender el abordaje terapéutico. Este varía según el tipo de GC y pauta utilizada**<sup>10</sup>, generalmente es **de predominio postprandial**, con menor repercusión sobre la glucemia basal, aunque los pacientes con DM también suelen tener incrementos de las glucemias basales.

- **Los pacientes tratados con GC de duración intermedia** (prednisona, metilprednisolona, deflazacort...), **con dosis única matutina** (especialmente no diabéticos o con DM bien controlada), característicamente tienen una marcada hiperglucemia postprandial de predominio vespertino (glucemia posalmuerzo (GPA) y glucemia antes de la cena (GAC), con escaso efecto sobre la glucemia basal (desayuno), y un mayor riesgo de hipoglucemias nocturnas (Figura 1).
- **Los pacientes tratados con GC de duración larga** (dexametasona, triamcinolona acetónido intraarticular...), **o con 2 o más dosis/día de GC de acción corta o intermedia, la hiperglucemia se mantiene las 24 h y también es principalmente postprandial, pero con menor riesgo de hipoglucemia nocturna** relacionada con el uso de fármacos hipoglucemiantes con efecto durante las 24 h (Figura 2).

**Figura 1.** Glucocorticoide de duración intermedia (prednisona, metilprednisolona) en dosis única matutina



**Figura 2.** Glucocorticoide de duración prolongada (dexametasona, triamcinolona intraarticular)



Se recomienda evaluar la relación beneficio-riesgo antes de pautar GC, vigilar de manera estrecha la glucemia, y si fuera necesario, pautar el tratamiento hipoglucemiante correspondiente para el control glucémico.

## MANEJO DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES

**Por norma, se debería realizar un cribado universal**, sabiendo que pacientes no diabéticos con factores de riesgo (sobrepeso, obesidad, antecedentes familiares...) tienen una mayor propensión a desarrollar una diabetes esteroidea. El cribado debe realizarse incluso cuando se indiquen GC a dosis bajas<sup>12</sup>.

El criterio más útil de cribado es la determinación de glucemia capilar al azar >200mg/dl, recomendándose también determinar la GPA y la GAC los 2-3 primeros días de tratamiento<sup>10</sup>.

• **En pacientes no diabéticos con factores de riesgo o con síntomas** sugestivos de hiperglucemia, realizar **determinaciones de glucemia capilar una vez al día**.

- Si toma GC de vida media intermedia, realizar GPA o GAC.
- Si toma GC de duración prolongada, o GC de duración intermedia con dos o más dosis de, realizar glucemia basal (antes del desayuno), GPA o GAC.

Si los valores resultantes preingesta son < 140 MG/dl, se pueden suspender las monitorizaciones. Si las glucemias postingesta son entre 140-200 mg/dl, aumentar los controles a cuatro veces al día, y si estos son repetidamente > 200 mg/dl, seguir el algoritmo de tratamiento correspondiente.

• **En pacientes con DM, monitorizar la glucemia capilar hasta 4 veces al día** (antes o después comidas y antes de acostarse) si es > 210 mg/dl en dos lecturas consecutivas en menos 48 horas, aplicar el algoritmo de tratamiento (en DM1 controlar también la cetonemia o cetonuria)<sup>10</sup>.

**Se recomienda tratar la la hiperglucemia y la diabetes inducida por GC cuando los niveles de glucosa capilar basal o preprandiales  $\geq$  140 y los posprandiales  $\geq$  200 mg/dl**

### Abordaje terapéutico

Se debe ofrecer todos los casos educación sobre el manejo de la diabetes (alimentación y estilo de vida, manejo de la medicación, de las hipoglucemias, etc).

El tratamiento farmacológico va dirigido a controlar las hiperglucemias postprandiales vespertinas, sin producir hipoglucemia nocturna, según datos de la monitorización de la glucemia capilar, el tipo de GC y pauta administrada<sup>10,12,13</sup>.

**Tratamiento de la diabetes e hiperglucemia inducida por GC de duración intermedia, administrados una sola vez al día<sup>10</sup>:**

• **Cuando las glucemias capilares son <200mg/dl, en pacientes sin DM previa y en pacientes con DM2 sin síntomas hipoglucemia**, se pueden utilizar:

**Hipoglucemiantes orales** y algunos autores<sup>10</sup> consideran de elección gliclazida (dosis inicial 30-40mg/d), e incrementar la dosis en caso necesario hasta alcanzar el objetivo de control. Dosis máxima matutina 240 mg. En caso necesario se puede añadir una dosis vespertina, sin superar la dosis máxima diaria de 320 mg. Otras opciones son la metformina<sup>14</sup> (hasta un máximo de 1 g repartida dos veces al día) e insulina y pioglitazona, (esta última tarda varias semanas en hacer efecto<sup>15</sup>).

No poseen tanto respaldo de la evidencia científica los IDPP-4, inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2 SGLT2, GLP-1RA y meglitinidas<sup>10</sup>. Aunque algunos autores respaldan el uso de los IDPP-4 y glinidas basándose en su perfil farmacocinético de inicio de acción rápido, efecto predominante sobre la glucemia postprandial, y el menor riesgo asociado con hipoglucemia<sup>12</sup>.

• **Cuando las glucemias capilares son > 200mg/dl o no se consigue el control glucémico** (Figura 3), la insulina es la opción más estudiada y recomendada, tanto en la hiperglucemia grave de los no diabéticos, como en los pacientes con DM preexistente.

**En los pacientes tratados con GC de corta duración administrados una vez al día**, puede ser suficiente una dosis de insulina de acción intermedia (NPH) antes del desayuno que alcanza su efecto máximo en 4-8 h<sup>16</sup>. Si fuera necesario, ir incrementando la dosis un 20% cada 3 días.

**En pacientes DM que ya recibían insulina en pauta nocturna** se recomienda transferir la insulina a la mañana (antes del desayuno). Si los valores de la GAC > 140 mg/dl, incrementar la dosis diaria un 10-20% cada 3 días.

En DM 1 o 2, con dos dosis de insulina al día de NPH o lispro (2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena), si los valores de la GAC > 140 mg/dl, aumentar 10-20% la dosis de insulina antes del desayuno. Si la glucemia (GAD) > 140 mg/dl, aumentar 10-20% la insulina de antes de la cena, y vigilar las hipoglucemias nocturnas.

En DM 1 con pauta “basal-bolus” (administración de insulina basal y 3 dosis de insulina prandial): transferir la dosis de insulina basal vespertina a la mañana y aumentar insulina de acción rápida en un 10 - 20% diaria, cada 3 días, hasta alcanzar el objetivo glucémico.

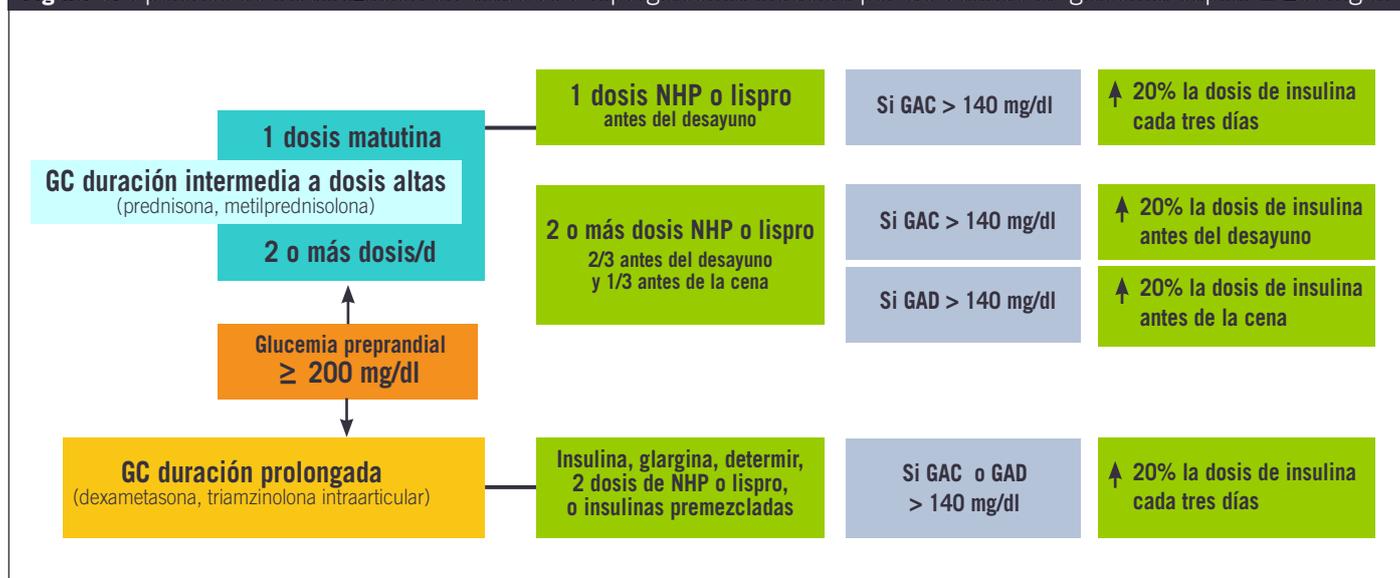
**Tratamiento de la diabetes e hiperglucemia inducida por GC de duración larga, o por GC de duración intermedia/corta, administrados dos o más veces al día:**

- Cuando la glucemia capilares es < 200mg/dl se pueden utilizar los hipoglucemiantes orales, pero en pacientes con hiperglucemia > 200mg/dl y especialmente en los hospitalizados con malestar agudo, la insulina subcutánea es la opción más apropiada para lograr el control glucémico, tanto la insulina basal administrada una o varias veces al día, como la insulina premezclada.

La dosis inicial de insulina es 10 UI/d. También se puede calcular según el peso del paciente y la dosis de GC administrada<sup>10</sup> (Tabla 1).

Si es necesario se incrementará/reducirá la dosis de insulina según los valores resultantes de la monitorización de glucemia, un 20% cada 3 días.

**Figura 3.** Opciones de insulinización en diabetes e hiperglucemia inducida por GC cuando la glucemia capilar ≥ 200mg/dl



GAC: Glucemia antes de la cena. GAD: Glucemia antes del desayuno

**Tabla 1.** Correspondencia entre dosis de GC y necesidades de dosis de insulina

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

Los objetivos de control y la necesidad de tratamiento farmacológico en los tratamientos crónicos con GC a dosis más o menos estables se basarán en los recomendados para la mayoría de pacientes con DM: glucemia preprandial < 130 mg/dl, postprandial < 180 mg/dl y HbA1c < 7%<sup>17,18</sup>.

La reducción de las dosis de GC conlleva una reducción proporcional de la dosis de insulina. En caso de diabetes esteroidea, la reducción de la dosis o la retirada del GC con frecuencia da lugar a la desaparición de la hiperglucemia. Al suspender los corticoides, en caso de diabetes esteroidea (no DM previa conocida), retirar la insulina y reevaluar aplicando los criterios habituales de diagnóstico de diabetes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology* 2011;50:1982-1990
2. 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.
3. 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.
4. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoides y el riesgo de inicio de la terapia hipoglucémica. *Arch Intern Med* 1994; 154:97.
5. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med*. 2002;17:717-20.
6. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care*. 2006;29:2728-9.
7. 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.
8. Saag KG, Furst DE. Principales efectos secundarios de los glucocorticoides sistémicos. UpToDate. Rev 2021 [https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids?search=hiperglucemia%20inducida%20por%20esteroides&topicRef=1461&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids?search=hiperglucemia%20inducida%20por%20esteroides&topicRef=1461&source=see_link)
9. Casey JI. Host defense abnormalities in diabetic patients. En: Rifkin H, Raskin P, editors. *Diabetes Mellitus*, 5. Bowie: Robert J. Brady Company; 1981. p. 219-23.
10. Joint British Diabetes Societies for inpatient care JBDS-IP. Management of Hyperglycaemia and Steroid (Glucocorticoid) Therapy. JBDS\_08. Revised May 2021 [https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site\\_uploads/JBDS\\_08\\_Steroid\\_DM\\_Guideline\\_FINAL\\_28052021.pdf](https://abcd.care/sites/abcd.care/files/site_uploads/JBDS_08_Steroid_DM_Guideline_FINAL_28052021.pdf)
11. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides en pacientes no diabéticos: un metanálisis. *Ann Nutr Metab*. 2014; 65:324-332.
12. Saigi Ullastre I, Pérez Pérez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011;12(3):83-90
13. Navarro Pérez J. Insulinización. Situaciones especiales *Diabetes Práctica* 2017;08 (Supl Extr 4):1-24. doi: 10.26322/2013.7923.1505400429.03 . [https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/1509468670.05\\_navarro\\_sp-8-4.pdf](https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/1509468670.05_navarro_sp-8-4.pdf)
14. Pernicova I, Kelly S, Ajodha S, et al. Metformin to reduce metabolic complications and inflammation in patients on systemic glucocorticoid therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020;8:278-291
15. Willi SM, Kennedy A, Brant BP, Wallace P, Rogers NL, Garvey WT. Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2002;58:87-96
16. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados en entornos de cuidados no críticos: una guía de práctica clínica de la sociedad endocrina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 :16-38. [ PubMed ]
17. Asociación Americana de Diabetes. 14. Atención de la diabetes en el hospital. *Cuidado de la diabetes*. 2017; 40 (suplemento 1):S120-S127. [ PubMed ]
18. American Diabetes Association. Position statement: standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl1:S11-61.



**AUTORES:** Amal Al-Hiraki de la Nuez, Mauro Boronat Cortés, Erica Montes Gómez, María Altabás Betancor

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. ISSN: 1889-0989.

**Depósito Legal:** GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



**Comité Editorial:**

**Presidente:** Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).

**Vocales:** Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica), María Altabás Betancor (Médico de Familia), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), M<sup>º</sup> Eldia Guerra Rodríguez (Farmacéutica), Olaya Predeira González (Farmacéutica).

**Coordinadora:** Erica Montes Gómez (Médico de Familia).