

Insulinización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con corticoides de larga duración: poca evidencia para un caso muy frecuente

Martín Montero Gumucio

Médico de familia. UGC del Mármol. Norte de Almería

RESUMEN

Los glucocorticoides son fármacos utilizados en muchas situaciones de la práctica clínica habitual, buscando su potencial efecto antiinflamatorio y/o inmunosupresor. Ahora bien, el uso de estos fármacos no está exento de efectos secundarios y uno de ellos es la hiperglucemia mantenida e inducida debido al uso de estos. Además, son la principal causa de diabetes mellitus (DM) inducida por fármacos, de manera que no saberlo identificar y tratar podría llevar al empeoramiento clínico del paciente o de su estado metabólico. Teniendo en cuenta su amplio uso por diversos facultativos, entre ellos los médicos de medicina de familia y comunitaria, y que este efecto perjudicial puede ocurrir muy a menudo, llama la atención que existe muy poca evidencia sobre cuál debería ser su manejo y seguimiento. En este artículo, mediante el caso clínico que presentamos a continuación abordaremos cómo enfrentar esta situación nada infrecuente cuando veamos un paciente en tratamiento con corticoides en nuestras consultas.

Palabras clave: glucocorticoides, hiperglucemia, diabetes mellitus.

Keywords: glucocorticoids, hyperglycemia, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

Víctor tiene 77 años de edad, pesa 80 kg, con un índice de masa corporal (IMC) de 27,9 kg/m²: es un paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticada hace 10 años (última HbA1c de 7,3% hace 6 semanas), con hipertensión arterial sistémica, dislipemia e hiperplasia benigna de próstata; además, es exfumador desde hace 8 años y padece una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estadio 3 según la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) y fenotipo mixto según la Guía española de la EPOC (GESEPOC). Entre sus tratamientos destacamos: metformina/sitagliptina 1000/50 mg dos veces al día, losartan 100 mg al día, atorvastatina 40 mg al día, tamsulosina 0,4 mg al día y una triple terapia de inhaladores (beclometasona 100 mcg, formoterol 6 mcg y glicopirronio 12,5 mcg) dos inhalaciones dos veces al día. Desde hace 2 años presenta exacerbaciones

por las cuales, al menos dos veces al año, tiene que acudir al servicio de urgencias.

Llega a la consulta de su médico de familia debido a una nueva exacerbación, atendida inicialmente en su hospital de referencia, donde le pautaron un tratamiento antibiótico (levofloxacino 500 mg al día por 7 días), así como prednisona oral a dosis de 50 mg al día en pauta descendente de 10 mg/d cada 3 días hasta completar los 15 días de tratamiento. Refiere mejoría de su estado respiratorio hasta su situación basal habitual. Normalmente muestra cifras aceptables de glucemia capilar cuando acude a sus revisiones por enfermería, pero la última vez, a los tres días del episodio en el hospital, la glucemia fue de 260 mg/dl y hoy en la consulta alcanza una glucemia en ayunas de 280 mg/dl, además de observarse glucosuria en la tira de orina

con el resto de los parámetros (cetonuria, hematies, leucocitos, nitritos y proteínas) negativos. Añade que desde hace unos días atrás tiene micciones más frecuentes y nota que está bebiendo líquidos más abundantemente, sin referir pérdida de peso ni aumento en el apetito. ¿Cómo debería manejarse esta situación?

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Desde que en 1949 Hench reportó que los glucocorticoides producen un beneficio clínico en pacientes con artritis reumatoide, ha cambiado la perspectiva de los pacientes con enfermedades inflamatorias. Un año después, este autor fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina junto con Edward Calvin Kendall y Tadeusz Reichstein, quienes, a su vez, identificaron por primera vez el cortisol endógeno. Actualmente sabemos que los glucocorticoides son potentes agentes antiinflamatorios reconocidos que modulan muchos de los componentes de la cascada inflamatoria del organismo. Por ello forman parte del arsenal terapéutico de una amplia gama de enfermedades inflamatorias y autoinmunes; sin embargo, ya desde los primeros ensayos, se describieron sus efectos hiperglucemiantes. Casi 70 años después de su primer uso, las indicaciones y el óptimo enfoque para el manejo de la hiperglucemia inducida por los glucocorticoides siguen sin estar claros. La estrategia terapéutica actual se basa en datos extrapolados de otros escenarios clínicos combinada con una comprensión de la farmacocinética y farmacodinamia de los glucocorticoides y otros agentes¹. Por este motivo existe escasa evidencia y muy pocas guías clínicas avalan con suficiente grado de recomendación un abordaje claro de la hiperglucemia relacionada con el uso de esteroides.

Para percatarnos de la magnitud del problema, debemos saber que la prevalencia del uso de esteroides en los pacientes hospitalizados oscila entre el 25 y el 40%. Por otro lado, la prevalencia global del uso de corticoides en la población mayor de 60 años, según el *Third National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES III), fue del 1,7%; en este estudio, la duración media de esta terapia fue de 45 meses y en el 80% de los casos el tratamiento se prolongó más de un mes, siendo las enfermedades respiratorias crónicas las causas más frecuentes (40%) de instauración de terapia corticoidea oral; de los pacientes con DM hospitalizados, entre un 50-70% de aquellos que siguieron una pauta de corticoides durante su ingreso, desarrollaron algún grado de hiperglucemia².

El metaanálisis de Suh *et al.* demostró que las tasas de hiperglucemia inducida por corticoides (que se entiende como

empeoramiento de la glucosa en paciente con DM conocida) y la DM inducida por esteroides (empeoramiento de la glucemia en paciente sin diagnóstico previo de diabetes mellitus y que cumple criterios diagnósticos) fueron 32,3% y 18,6%, respectivamente³.

En cuanto al uso de corticoides sistémicos en pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de la EPOC, la DM inducida por su uso puede estar presente en el 53-82% de pacientes sin diabetes conocida, mientras que la hiperglucemia inducida por corticoides se exagera en el 96-100% de quienes sí padecen DM de base⁴.

Bien es sabido que el tratamiento oral con esteroides puede administrarse de varias formas: desde dosis altas durante un período definido de tiempo con pauta descendente de forma progresiva a terapia de dosis medias-altas de mantenimiento durante períodos más o menos prolongados, o a dosis altas al tratar algunas neoplasias al final de la vida.

Recordemos que cuanto mayor sea la dosis de esteroides pauta, en períodos más prolongados, tendremos más riesgo de provocar hiperglucemia sintomática significativa, lo que incluye fatiga, poliuria y polidipsia, entre algunas de las complicaciones agudas relacionadas. El control de la hiperglucemia en tales circunstancias mejorará estos síntomas, reducirá el potencial riesgo de complicaciones graves (cetoacidosis diabética, por ejemplo) y disminuirá la posibilidad de infecciones^{5,6}.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos responsables de la hiperglucemia, tras la administración de corticoides, predominantemente son: la reducción de la captación de glucosa en el tejido musculoesquelético mediada por un aumento de la resistencia a la acción de la insulina, el aumento de la producción de glucosa debido a la neoglucogénesis hepática y la inhibición de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas que contribuye a la hiperglucemia. Estos efectos son dosis-dependientes, es decir, a más dosis de glucocorticoide más resistencia a la insulina y mayor inhibición de la secreción de esta. La incapacidad de la secreción de insulina para compensar la reducción de la sensibilidad a esta justifica la hiperglucemia desencadenada por los glucocorticoides en la práctica totalidad de pacientes con DM2 y el desarrollo de diabetes esteroidea en los pacientes sin diabetes previa².

El efecto hiperglucemiante de los glucocorticoides de acción intermedia (prednisona, metilprednisolona y deflazacort) tiene

un pico a las 4-8 horas y una duración de 12-16 horas. Los glucocorticoides de acción prolongada, como la dexametasona, tienen un efecto hiperglucemiante más prolongado, estimándose en unas 20 horas en voluntarios sanos⁶.

El patrón de la hiperglucemia inducida por los glucocorticoides se caracteriza por una hiperglucemia posprandial muy marcada y un efecto escaso sobre la glucemia basal, especialmente en los pacientes sin diabetes y en aquellos con diabetes bien controlada. Este patrón de la hiperglucemia refleja la reducción del consumo de glucosa en el tejido muscular y adiposo inducido por los glucocorticoides así como el escaso efecto sobre la gluconeogénesis, y varía ampliamente, dependiendo del tipo de glucocorticoide utilizado, así como de la dosis y de la frecuencia de la administración.

Los glucocorticoides de acción intermedia administrados en una sola dosis matutina magnifican esta característica, causando una hiperglucemia posprandial muy marcada, especialmente después de la comida, lo que determina hiperglucemias por la tarde y noche, mientras que la finalización del efecto hiperglucemiante durante el ayuno nocturno se refleja en la ausencia o mínima elevación de la glucemia basal nocturna. Este patrón circadiano queda amortiguado cuando los glucocorticoides de acción intermedia se administran en 2 o más dosis, o cuando se usan glucocorticoides de acción prolongada. En estos casos, el efecto hiperglucemiante se mantiene las 24 horas y, aunque sigue siendo predominantemente posprandial, 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 horas es menor².

FACTORES DE RIESGO

Conociendo las bases fisiopatológicas de la DM, podemos deducir que los dos factores de riesgo más importantes para desarrollar una hiperglucemia inducida por corticoides son^{5,6}:

1. La dosis que se va a administrar del corticoide en 24 horas (mayor riesgo si las dosis son: prednisolona \geq 20 mg, hidrocortisona \geq 50 mg, dexametasona \geq 4 mg o equivalente).
2. El tiempo de uso del corticoide.

Otros factores precipitantes que pueden aumentar el riesgo son los siguientes³:

1. Diabetes mellitus tipo 1 o 2 preexistente.
2. Personas con riesgo de desarrollar diabetes (obesidad, antecedentes familiares de diabetes mellitus, diabetes gestacional

previa, síndrome de ovarios poliquísticos o predisposición por origen étnico).

3. Estado de prediabetes previa (intolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa en ayuno).
4. Antecedente de haber presentado hiperglucemia con el uso de corticoides.
5. Pacientes ancianos.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los parámetros habituales para el diagnóstico de DM (ya sea el de glucemia en ayunas, hemoglobina glicada o el test de tolerancia a la sobrecarga oral de glucosa) no resultan útiles para aclarar el diagnóstico de hiperglucemia inducida por corticoides, dada su baja sensibilidad en el diagnóstico de esta entidad en particular. El hecho de no disponer de una prueba concreta nos dificulta la toma de decisión sobre el inicio de un tratamiento en tales casos.

En un intento de dilucidar la respuesta a esta situación, Iwamoto *et al.* demostraron que en pacientes que tomaban prednisolona a dosis entre 30 a 60 mg antes del desayuno y durante 2 semanas, en la medición de la glucemia plasmática a las 2 horas después de la comida del mediodía el rango de glucosa era de \geq 200 mg/dl, y concretaron que, usando esta cifra, se alcanzaba una sensibilidad cercana al 100 % para el diagnóstico de hiperglucemia inducida por corticoides, mientras que, si esta medición se realizaba a las dos horas después de la cena, la sensibilidad caía al 76,9 %. Aunque esta sensibilidad disminuía en la toma nocturna, Iwamoto *et al.* sugirieron que el consenso apuntara la cifra \geq 200 mg/dl posprandial como la más certera en este diagnóstico⁷.

En otro ensayo mediante monitorización continua de glucosa en sangre durante 72 horas en pacientes con EPOC hospitalizados al menos 2 días, y tratados con prednisolona a dosis media de 30 mg por la mañana, se demostró que la hiperglucemia posprandial ocurrió predominantemente en la tarde y noche, indicando también que este sería el momento más adecuado para detectar una situación de hiperglucemia inducida por corticoides o diabetes mellitus por corticoides⁸.

Por lo tanto, el criterio más útil para el diagnóstico de hiperglucemia inducida por corticoides en aquellos pacientes que estén tomando una dosis $>$ 20 mg de prednisolona o equivalente y tengan algún factor de riesgo de padecerla es un nivel de glucosa capilar $>$ 200 mg/dl en cualquier momento del día, criterio extrapolable a la mayoría de los pacientes simplemente tratados con corticosteroides^{3,9}.

OBJETIVOS DE CONTROL

El objetivo general es conseguir glucemias lo más estables posibles, con pocas fluctuaciones, prevenir las descompensaciones hiperglucémicas agudas (estado hiperosmolar no cetósico o cetoacidosis) y también evitar episodios de hipoglucemia que generen efectos perjudiciales en el pronóstico y complicaciones que puedan mermar la calidad de vida de los pacientes.

Se debe tener siempre presente la necesidad de individualizar cada caso y, en base a ello, establecer cuáles son los objetivos concretos consensuados con el paciente según sus particularidades. Conviene que nos maneemos entre unos parámetros orientativos aceptables para la mayoría de los casos, a saber: cifras de ≤ 130 mg/dl en ayunas y ≤ 180 mg/dl de glucemia capilar posprandial. Sin embargo, este rango puede ser más laxo en:

- Pacientes frágiles (cifras en torno a ≤ 140 en ayunas y ≤ 200 mg/dl posprandial).
- Pacientes ingresados en residencias (≤ 140 en ayunas y ≤ 216 mg/dl posprandial).
- Pacientes en final de vida (≤ 150 en ayunas y ≤ 270 mg/dl posprandial).^{3,10}

TRATAMIENTO

Dentro de los criterios de insulinización transitoria se encuentran las debidas a situaciones de hiperglucemia inducida por corticoides, siempre y cuando las cifras de glucemia se encuentren por encima de 200 mg/dl en ayunas.

Una vez decidido el tratamiento con insulina, se debe recordar y reforzar al paciente en sus hábitos higiénico-alimentarios; aquí es esencial la figura del personal de enfermería, quien entrenará al sujeto en la técnica, en el manejo de la administración de la insulina, así como en la prevención y tratamiento de eventuales hipoglucemias.

Los glucocorticoides de acción intermedia (prednisona, prednisolona o metilprednisolona) son los esteroides prescritos con mayor frecuencia. Su alta actividad antiinflamatoria los hace útiles en patologías que requieren de este tratamiento a largo plazo, como la EPOC (siguiendo el ejemplo del caso clínico). Dada la administración de una dosis única de estos glucocorticoides por la mañana (la prescripción más usual), la hiperglucemia se termina desarrollando lentamente, aunque de manera continua; en estos casos, por norma general, la hiperglucemia se mantiene hasta la noche y se normaliza gradualmente hasta

la mañana siguiente, del mismo modo que el pico y la duración de acción del agente esteroide.

A tenor de este proceso fisiopatológico, queda claro que la elección del esquema de insulinización y el tipo de insulina va a venir determinado por el tipo, la dosis y la pauta del glucocorticoide instaurado. En los pacientes con pauta de glucocorticoides de acción intermedia en monodosis matutina y sin tratamiento previo con insulina (como es el paciente del presente artículo) la insulina de elección es la intermedia NPH, ya que su perfil de acción hipoglucemiante (pico de acción a las 4-6 horas y duración del efecto de 12-15 horas) es el que mejor se ajusta al perfil de acción hiperglucemiante del corticoide prescrito, por tener una curva de acción semejante para contrarrestarse.

El inicio de la dosis de insulina NPH (que debería coincidir con la toma del corticoide oral pautado) puede empezarse con 10 UI diarias, o calculando en base al peso corporal del paciente y a la dosis de corticoide que lleve prescrita, es decir 0,1 U/kg por cada 10 mg de prednisona hasta un máximo de 0,4 U/kg; posteriormente, se puede aumentar de un 10 a un 20% de la dosis de insulina de inicio hasta conseguir los objetivos de control glucémico deseados (en el caso de nuestro paciente fijamos un máximo inferior a 180 mg/dl posprandial). A medida que decidamos disminuir la dosis del corticoide, el tratamiento de la hiperglucemia también requerirá reducir la titulación de insulina; por ejemplo, una reducción semanal de 5 mg de prednisona supondrá una reducción del 20-25% en la dosis de insulina. Normalmente, cuando la dosis necesaria de insulina es menor a 10 UI al día, es aconsejable retirarla toda de una vez.^{2,6,10,11}

Con Víctor, empezamos con una dosis de 32 UI de NPH en dosis matutina, pero llegamos a una dosis de 40 UI para poder tener cifras de glucemias en control, descendiendo la dosis de insulina coincidiendo con las del corticoide, y cuando se llegó a una dosis de 20 mg de este, las cifras de glucemia capilar se mantuvieron muy por debajo de los objetivos de control y decidimos retirar la insulina. Cabe destacar que la clínica cardinal de descompensación hiperglucémica que tenía el paciente desapareció a los pocos días de iniciado el tratamiento.

Sobre los antidiabéticos orales que el paciente esté tomando se aconseja mantenerlos durante todo el período de insulinización; en controles posteriores y en base a los objetivos metabólicos que luego se fijan, se podrá modificar el tratamiento¹¹.

Para los casos de uso de corticoides de acción intermedia que requieran tomas de dos veces al día o los de acción prolongada como la dexametasona, remito al lector de este artículo al enlace del monográfico del algoritmo de insulinización, de la

redGDPS, publicado recientemente en suplemento extraordinario (nº 2/2022) en esta misma revista¹³.

CONCLUSIONES

La situación que describimos en este caso clínico suele ser habitual en nuestras consultas por la amplitud de pluripatología y polifarmacia de los pacientes que nos visitan y que pueden acabar requiriendo glucocorticoides de forma transitoria o a largo plazo. Aún llevando más de medio siglo usando estos fármacos y del reconocimiento de la hiperglucemia como uno de sus efectos secundarios más frecuentes, disponemos de pocos ensayos clínicos que nos garanticen unas recomendaciones en

guías de práctica clínica basadas en niveles de evidencia acordes a la magnitud de este problema. Hasta la fecha de la revisión de este artículo, la situación no parece haber cambiado. De hecho, la falta de cuórum provoca opiniones divergentes dentro de las sociedades científicas y opiniones de expertos sobre cómo manejar adecuadamente la hiperglucemia inducida por corticoides y el esquema de insulinización recomendada.

A pesar de ello, nuestra actitud para enfrentar este problema clínico debe basarse en los conocimientos que tengamos sobre las características de los corticoides, la duración y dosis de estos, así como también en los conceptos del tipo de insulina que pueda adecuarse mejor al ritmo circadiano que provoca la hiperglucemia inducida por esteroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Radhakutty A, Burt Morton G. Management of endocrine disease: critical review of the evidence underlying management of glucocorticoid-induced hyperglycaemia. *European journal of endocrinology*. 2018;179(4):R207-R218.
2. Saigí I, Pérez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2011; 12:83-90.
3. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinology and Metabolism (Seoul)* 2017;32:180-189.
4. Gerards M, Venema G, Patberg K, Kross M, Potter BJ, Hageman I, et al. Dapagliglozin for prednisone-induced hyperglycaemia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:1306-1310.
5. Fatahallah N, lim R, Larif S, Himouda H, Ben Salem C. Drug induced hiperglycaemia and diabetes. *Drug Safety*. 2015;38:1153-1168.
6. Matthew D, Metzger Nicole L. Optimizing the treatment of steroid-induced hyperglycemia. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018;52(1):86-90.
7. Iwamoto T, Yoshiyuki K, Yutaka N, Shigeki K, Michio K. Steroid diabetes induced in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy*. 2004; 24(4).
8. Burt MG, Roberts GW, Aguilar Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients reciving prednisolana for COPD. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2011;96:1789-96.
9. Aberer F, et al. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycemia in the Hospital. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10:2154.
10. Roberts A, James J, Dhatariya K; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2018 Aug;35(8):1011-1017.
11. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*. 2013 Apr;345(4):274-277.
12. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009 Jul-Aug;15(5):469-74.
13. https://www.redgdps.org/algorithmoinsulinizacion2022/Monografico_Algoritmo_de%20insulinizacion__DM2_redGDPS_2022.pdf