



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.3474>

Hiperglucemia inducida por la administración de corticosteroides

Hyperglycemia induced by corticosteroids.

María José Ortega-Chavarría,¹ Víctor Hugco Córdova-Pluma,⁴ Cesar Augusto Vega-López,² Karla Sharon Lugo-Bautista,³ Ana Luisa Mendoza-Sandoval⁵

Resumen

La alteración en las cifras de glucosa secundaria a la administración de esteroides es un efecto adverso conocido y frecuente en la práctica clínica, éste se asocia con mayor número de ingresos hospitalarios, estancias prolongadas y visitas frecuentes al médico. A pesar de esto es una situación infravalorada y el diagnóstico y el tratamiento son poco comprendidos. La gran variedad de presentaciones y de dosificaciones permiten que el médico prescriba estos medicamentos de forma indiscriminada con los consiguientes efectos adversos; la falta de estudios clínicos y recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento hacen que el curso clínico se perpetúe; con base en lo anterior, se decidió la realización de esta revisión por la importancia que representa en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: Hiperglucemia; corticosteroides; efecto adverso.

Abstract

The variation on the glucose numbers secondary to the administration of steroids is a known and frequent adverse effect in the clinical practice, this is associated to a greater number of hospital admissions, prolonged stays, and frequent visits to the doctor. Despite this it is an undervalued situation and both the diagnosis and the treatment are not very well understood. The great variety of presentations and dosages allows the physician to prescribe these medications indiscriminately with the resulting adverse effects; the lack of clinical studies and specific recommendations for the diagnosis and treatment cause the clinical course to perpetuate; based on the mentioned background, it was decided to make this review due to the importance it represents to the clinical practice.

KEYWORDS: Hyperglycemia; Corticosteroids; Adverse effect.

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Internista.

³ Médico residente de primer año de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

⁴ Secretario y Consejero titular del Consejo Mexicano de Medicina Interna.

⁵ Médico adscrito al Hospital General de Temixco, Morelos, México.

Recibido: 31 de agosto 2019

Aceptado: 7 de enero 2020

Correspondencia

Cesar Augusto Vega López
cesarvega.int@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ortega-Chavarría MJ, Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Lugo-Bautista KS, Mendoza-Sandoval AL. Hiperglucemia inducida por la administración de corticosteroides. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 759-765.

ANTECEDENTES

En la práctica clínica la administración de esteroides es frecuente, destaca que su principal prescripción radica en sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras.¹ La variedad de presentaciones, sus vías de administración, así como su farmacodinamia y farmacocinética han facilitado su administración en el medio hospitalario y ambulatorio. Están indicados en una amplia variedad de padecimientos (respiratorios, reumatológicos, dermatológicos, urgencias neuroquirúrgicas, así como en la inducción de quimioterapias, cuidados paliativos, etc.).

Sin embargo, la hiperglucemia relacionada con la administración de esteroides es ampliamente conocida, y éste es un efecto adverso independiente de su administración,² que afecta a casi todos los pacientes con antecedente conocido de diabetes mellitus e, incluso, puede precipitar hiperglucemia en pacientes sin alteraciones previas en el metabolismo de la glucosa.^{3,4} Se ha visto que el control de la hiperglucemia intrahospitalaria se relaciona con disminución de la mortalidad y de la tasa de complicaciones.⁵ Además, el riesgo de que los pacientes manifiesten la llamada *diabetes esteroidea* varía entre el 5 y el 25% de acuerdo con estudios observacionales que evaluaron este efecto, aunque probablemente estos resultados estén infraestimados debido a los criterios que se utilizan para su diagnóstico.⁶ Llama la atención que los mismos factores de riesgo asociados con la aparición de diabetes mellitus también se relacionan con la diabetes esteroidea. Algunos estudios han reportado que la dosis y la duración del tratamiento con esteroides son los principales desencadenantes de este efecto adverso.⁷

Debido a su alta prevalencia y su asociación con complicaciones, la alteración en el metabolismo de carbohidratos inducida por esteroides constituye una situación de importancia en nuestro país y en el resto del mundo. En México, prácti-

camente no existe información epidemiológica de fácil acceso que resalte el número de casos relacionados con esta condición. Además, la desregulación de la glucemia se ha relacionado con aumento del riesgo de infecciones en pacientes diabéticos, sobre todo con su administración crónica, y esto se traduce en mayor número de ingresos hospitalarios, en estancias prolongadas, sin que se disponga de una conducta terapéutica concreta contra esta situación.⁸ No se dispone de información suficiente de las variaciones o cifras de la glucemia a lo largo del día de estancia hospitalaria que pudiera orientarnos al diagnóstico, mucho menos, a la frecuencia con la que ocurren estas complicaciones. También se desconoce qué fármacos hipoglucemiantes pueden ser los ideales para el manejo de esta situación.⁹ Dicho lo anterior, tomamos la decisión de elaborar una revisión narrativa del tema, dado a que al momento se cuenta con escasa información o recomendaciones específicas para el diagnóstico y tratamiento de este efecto adverso a pesar de ser un problema frecuente que atañe a gran número de especialidades.

FISIOPATOLOGÍA

Para entender la problemática actual de esta afección, valdría la pena realizar un repaso de los mecanismos fisiopatológicos que pudieran ser los causantes de este efecto adverso. El mecanismo responsable de la hiperglucemia es la reducción de la captación de glucosa por resistencia a la insulina periférica y hepática,¹⁰ también hay inhibición de la secreción de insulina, lo que condiciona principalmente hiperglucemia posprandial, adiposidad central, aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TAG), ácidos grasos estratificados, esteatosis hepática y disminución de la masa muscular (**Figura 1**).^{11,12} A pesar de su amplia prescripción, así como el conocimiento de sus efectos adversos, se cuenta con escasa información respecto al patrón de hiperglucemia relacionado, se sabe

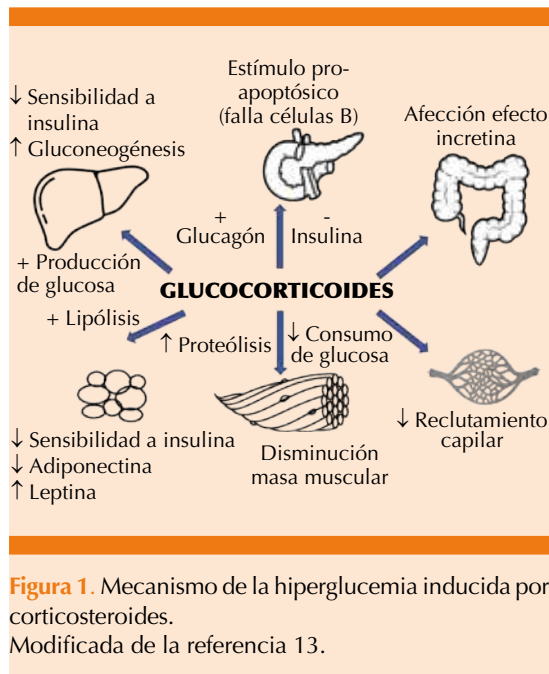


Figura 1. Mecanismo de la hiperglucemia inducida por corticosteroides. Modificada de la referencia 13.

que el efecto es dosis-dependiente, es decir, a mayor dosis de corticosteroide, más resistencia a la insulina, por lo que varía ampliamente y depende del tipo de glucocorticoide prescrito, así como de la dosis y frecuencia de administración. Los corticoides de acción intermedia, como prednisona y metilprednisolona, tienen un pico de acción entre 4-8 horas con duración de acción de 12 a 16 horas aproximadamente. En pacientes sin diabetes o con diabetes mellitus controlada, la hiperglucemia inducida por corticoides de acción intermedia en dosis matutinas tiene mínima elevación de la glucemia de ayuno, pero una elevación importante de las glucemias posprandiales, más frecuente durante la tarde y la noche,¹⁴ en estos casos se preferiría seleccionar un hipoglucemiante con acción vespertina y nulo efecto en las madrugadas. Si la administración de esteroides se hace dos o más veces al día, la hiperglucemia se mantiene 24 horas, pero conserva el predominio posprandial. El efecto hiperglucemiante de la dexametasona suele prolongarse por más de 24 horas, de patrón

posprandial, con ligero descenso de la glucemia durante el ayuno nocturno, incrementando el riesgo de hipoglucemia nocturna.⁹

En la actualidad, se dispone de múltiples presentaciones de corticoides, con diferentes características, como la potencia glucocorticoide o mineralocorticoide, farmacodinamia y farmacocinética, la vía de administración (parenteral, oral, inhalada e intraarticular). Los esteroides inhalados tienen un efecto poco relevante en las cifras de glucemia. **Cuadro 1**

DIAGNÓSTICO

La definición clásica de diabetes inducida por esteroides se refiere al incremento de las cifras de glucosa sérica durante la administración de corticosteroides en pacientes con o sin antecedente de diabetes mellitus. Siempre debe sospecharse para poder establecer el diagnóstico adecuado y temprano. Se asocia con depleción de volumen secundaria a diuresis osmótica y con aumento del riesgo de infección en pacientes diabéticos o con mal control glucémico.¹⁵

Los criterios actualmente utilizados de diabetes mellitus tipo 2 no se consideran sensibles en este escenario, por lo que al momento se sugiere que un valor de glucosa 2 horas posprandiales mayor de 200 mg/dL a cualquier hora del día es una manera sensible para el diagnóstico, especialmente después de la administración de una sola dosis matutina de glucocorticoide de acción intermedia¹⁶ en los pacientes que están bajo efecto esteroideo continuo; en los pacientes que reciben dosis matutinas de acción intermedia, la determinación de glucemia basal o la curva de tolerancia a la glucosa no parecen ser estrategias adecuadas porque pueden infravalorar la hiperglucemia; por lo que las mediciones de glucemia posprandial en la comida y la preprandial en la cena son mediciones más exactas. Se recomienda que en todo paciente en tratamiento

Cuadro 1. Potencias y equivalencias de los glucocorticoides

Fármaco	Equivalencia	Potencia antiinflamatoria	Potencia mineralocorticoide	Vida media
Acción corta				
Cortisona	25	0.8	0.8	8-12
Hidrocortisona	20	1	1	8-12
Acción intermedia				
Prednisona	5	4	0.8	12-16
Prednisolona	5	4	0.8	12-16
Metilprednisolona	4	5	0.5	12-16
Deflazacort	7.5	4	0.5	12-16
Fludrocortisona	2	10	125	12-24
Acción prolongada				
Betametasona	0.75	25	0	20-36
Dexametasona	0.75	25	0	20-36
Acción intraarticular				
Triamcinolona	4	5	0	36-72

con dosis medias-altas de glucocorticoides de acción intermedia, administrados por la mañana, se vigile la glucemia capilar antes de la cena tres días previos al inicio de tratamiento; si el paciente en cuestión tuviera riesgo de diabetes mellitus tipo 2, el cribado debe realizarse antes de iniciar la administración de esteroides. Por tanto, el diagnóstico de diabetes esteroidea se establecerá si la glucemia basal es superior a 126 mg/dL o si la glucemia al azar es mayor a 200 mg/dL; no están determinadas las cifras preprandiales para establecer el diagnóstico. El inicio de tratamiento debe plantearse una vez que las concentraciones de glucemia preprandiales sean mayores a 140 mg/dL, este punto de corte es el propuesto como objetivo en el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados.^{8,17}

TRATAMIENTO

Al momento, no se dispone de guías de práctica clínica para el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides; por tanto tampoco de

objetivos terapéuticos claros, por esta razón los umbrales glucémicos actuales para los pacientes hospitalizados no graves son comúnmente aceptados, teniendo como meta valores entre 140 y 180 mg/dL, en pacientes seleccionados < 140 mg/dL, siempre evitando eventos de hipoglucemia.¹⁸ Para el inicio del tratamiento deben tomarse en cuenta los antecedentes clínicos del paciente, con hincapié en el grado de resistencia a la insulina preexistente. Siempre debe considerarse el tipo, dosis y frecuencia del corticoide indicado, su mecanismo de acción, así como la farmacocinética y farmacodinamia. En general, la eficacia de los hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticosteroides es limitada, debido a su mecanismo de acción y vida media. El requerimiento de tratamiento es variable, sobre todo en pautas cortas o cuando se requieren ajustes en las dosis; teniendo en cuenta que la mayor parte de las situaciones que requieren la administración de corticosteroides representan una contraindicación para la prescripción de hipoglucemiantes orales.



El manejo con hipoglucemiantes orales queda reservado a hiperglucemias leves (< 200 mg/dL) en pacientes sin diabetes conocida o con diabetes conocida y adecuado control metabólico. Los inhibidores de DDP-4 y agonistas de GLP 1 han demostrado ser efectivos en el control de estos casos.¹⁹ En los casos de glucemias mayores de 200 mg/dL por administración de dosis medias-altas de corticosteroide, en pacientes con diabetes previa, la insulina suele ser el tratamiento de elección por razones de eficacia y seguridad. La dosis inicial de insulina se obtiene a partir de dos variables, el peso y la dosis de corticosteroide administrada. Es importante educar al paciente en el ajuste de las dosis de insulina, teniendo en cuenta las cifras de glucemia antes de la cena y la dosis administrada de corticoides, en general, se recomiendan reducciones de la insulina proporcional al porcentaje de reducción de la dosis del tratamiento. En pacientes no insulino dependientes la dosis estimada inicial es de 2/3 de la dosis previa al desayuno y el tercio restante previo a la cena. Con administración de corticosteroides de larga duración se recomienda insulina intermedia NPH dividida en dos dosis; glargina o dos dosis de insulina Detemir, estos fármacos no tienen pico de acción y el riesgo de hipoglucemia es bajo (**Cuadro 2**).²⁰ En los pacientes que ya estén siendo tratados con insulina, puede realizarse un cambio en la dosis habitual, en un esquema de administración únicamente nocturna (insulina NPH, glargina, Detemir) puede agregarse una dosis matutina; en tanto los esquemas de dos dosis (matutina-nocturna), puede aumentarse la dosis matutina de 20-30% o según la dosis de corticoide. Por último, en los pacientes con bombas de infusión subcutáneas o múltiples dosis de insulina deberá aumentarse el 20% de la insulina previa al desayuno y el 30% en la comida y cena.⁹

La hiperglucemia grave (> 300 mg/dL) inducida por corticosteroides, generalmente ocurre en la fase aguda del proceso para el que fue indicado,

debe tenerse en cuenta los siguientes efectos: diuresis osmótica, depleción de volumen y pérdidas electrolíticas. El tratamiento que se recomienda en estos casos es insulina regular intravenosa por su rápida acción y vida media corta (4-5 minutos); los esquemas de tratamiento con escalas dinámicas según las cifras de glucemia suelen ofrecer mejores resultados en términos de control glucémico y baja incidencia de hipoglucemias. Las pautas basal-bolo o múltiples dosis de insulina en general son la forma más indicada en pacientes hospitalizados; para realizar la transferencia de vía intravenosa a subcutánea la dosis total diaria se calculará con base en el requerimiento de insulina intravenosa en las últimas 4-8 horas, con administración del 80% si se mantiene el mismo esquema de esteroide, o con reducción al 50% si la dosis de corticoides se disminuye en las siguientes 24 horas. Debe realizarse ajuste diario de la dosis de insulina con base en las cifras de glucemia, así como asociado con las modificaciones en las dosis de corticoides.^{21,22} No se cuenta con suficiente evidencia científica ni guías de práctica clínica de la seguridad y eficacia de los diferentes fármacos hipoglucemiantes en el control de la hiperglucemia inducida por esteroides; otra limitante es la falta de información del efecto que tienen cuando se administran en forma endovenosa, preparados de depósito o intraarticulares. Para mejorar esta situación debe tenerse mayor conciencia del efecto hiperglucemiante de los corticoides y la necesidad de implementar medidas de tratamiento, así como la recomendación de realizar un cribado de cifras de glucosa a todos los pacientes que vayan a ser tratados con dosis medias o altas de corticosteroides. En todos los pacientes con diabetes previa o los que muestren cifras de glucosa mayores de 140 mg/dL deben realizarse ajustes o inicio de tratamiento hipoglucemiante. El monitoreo de la glucemia capilar debe indicarse como pilar para el ajuste del tratamiento, especialmente cuando se modifican las dosis de esteroides frecuentemente.

Cuadro 2. Dosis de inicio de insulina en hiperglucemia inducida por esteroides

Dosis de prednisona o metilprednisolona (mg/dL)	Dosis de NPH o mezclas de acción rápida/intermedia (UI/kg)	Dosis de dexametasona (mg/dL)	Dosis de 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

CONCLUSIÓN E IMPLICACIONES PARA EL CONTEXTO ACTUAL DE LA SALUD EN MÉXICO

En concreto, con base en las fuentes revisadas para la elaboración de esta revisión narrativa, se llegó a la conclusión de que la identificación de hiperglucemia inducida por corticoides, así como el manejo oportuno y adecuado de insulina, deben estar ajustados a las cifras de glucosa sérica y esto de acuerdo con la dosis y el esquema de esteroides administrados. Esta problemática es común en medios intrahospitalarios y de ello surge la importancia del manejo adecuado de estos fármacos. Valdría la pena que en el futuro se realizaran más estudios enfocados a este tema y aquéllos de naturaleza epidemiológica proporcionen más información respecto a las pérdidas económicas implicadas en la atención dirigida al tratamiento correctivo de los efectos adversos de estos medicamentos. Además, en México existe poca información al respecto. Estudios de esta índole serían de gran utilidad en términos epidemiológicos para mejorar el costo-beneficio al momento de contemplar la administración a gran escala de estos fármacos, tomando en cuenta que tenemos una población con alta prevalencia de alteraciones del metabolismo de los carbohidratos.

REFERENCIAS

1. Hoes JN, Jacobs JW, Buttgerit F, Bijlsma JW. Current view of glucocorticoid co-therapy with DMARDs in rheuma-

toid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 693-702. doi: 10.1038/nrrheum.2010.179.

2. Tatsuno I, Sugiyama T. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus is a risk for vertebral fracture during glucocorticoid treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: e18-20. doi: 10.1016/j.diabres.2011.03.005.

3. 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. doi: 10.1046/j.1525-1497.2002.10649.x.

4. 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.

5. American Diabetes Association. Position statement: standards of medical care in diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009; 32: S13-61. doi: 10.2337/dc09-S013.

6. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J* 2004; 49: 139-41. doi: 10.1177/003693300404900407.

7. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994; 236: 619-32. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00855.x.

8. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67. doi: 10.1056/NEJMoa011300.

9. Saigi I, Pérez A. Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides. *Rev Clin Esp* 2010; 210(8): 397-403. doi: 10.1016/j.rce.2010.03.006.

10. Midvedt K, Hjelmessaeth J, Hartman A, Lund K, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3233-9. doi: 10.1097/01.ASN.0000145435.80005.1E.

11. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 81-93. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x.

12. Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, Sakamaki H, 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. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675587.
13. Bonaventura A, Montecuco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 139: 203-220. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.006.
 14. 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. doi: 10.1177/00912700122012733.
 15. Gustavson SM, Sandoval DA, Ertl AC, Bao S, et al. Stimulation of both type and tyell corticosteroid receptors blunts counter regulatory responses to subsequent hypoglycemia in healthyman. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E506-12. 14. doi: 10.1152/ajpendo.00589.2007.
 16. Pérez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-López MR, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014; 6:9-20. doi: 10.1111/1753-0407.12090.
 17. Pérez-Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu-Martínez V, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 465-75. doi: 10.1016/j.medcli.2009.02.001.
 18. American Diabetes A. Erratum. Diabetes care in the hospital. Sec. 14. In standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S120-7 [Diabetes Care 2017; 40: 986]. doi: 10.2337/dc17-er07d.
 19. Van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth J Med* 2014; 72: 62-72.
 20. Clore JN, Thurby-Hay N. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009; 15: 469-74. doi: 10.4158/EP08331.RAR.
 21. Pérez-Pérez A, Conthe-Gutiérrez P, Aguilar-Diosdado M, Bertomeu-Martínez V, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 465-75. doi: 10.1016/j.medcli.2009.02.001.
 22. Umpierrez CE, Smiley D, Zisman A, Prieto L, 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. doi: 10.2337/dc07-0295.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.