

## ■ ARTÍCULO ORIGINAL

# Incidencia de hiperglicemia en pacientes con corticoterapia Incidence of hyperglycemia in patients with corticosteroid therapy

Freddy Javier Bruno<sup>1</sup>, Edgar Ortega Filártiga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Itapúa. Facultad de Medicina. Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay

<sup>2</sup>Centro Médico Nacional. Hospital Nacional. Dpto. de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

## RESUMEN

**Introducción:** la hiperglucemia inducida por corticosteroides es un efecto adverso bien conocido del tratamiento con glucocorticoides (GC). Puede presentarse tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

**Objetivos:** determinar la incidencia de hiperglicemia inducida por corticoides, así como las indicaciones y los tipos de corticoides utilizados en pacientes con hiperglicemia inducida por estos fármacos en pacientes que acuden en forma ambulatoria a los consultorios de Clínica Médica del Hospital Nacional de Itauguá.

**Material y métodos:** estudio observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo realizado en varones y mujeres, mayores de 18 años, que reciben corticoterapia enteral o parenteral, que acuden en forma ambulatoria a los consultorios de Clínica Médica del Hospital Nacional en 2017.

**Resultados:** la edad media de los pacientes estudiados fue  $51 \pm 16$  años. Predominaron pacientes del sexo femenino (56,7%). Presentaban hiperglicemia el 35% de los pacientes. El 26% presentaba cifras de  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ . Solo 14% eran conocidos diabéticos. Las patologías que con mayor frecuencia requirieron corticoterapia fueron las autoinmunes, entre las que destacan el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. La prednisona fue el glucocorticoide utilizado con mayor frecuencia. Ningún paciente presentó descompensación aguda como cetoacidosis o estado hiperosmolar.

**Conclusión:** La incidencia de hiperglicemia inducida por corticoterapia fue 35%, en pacientes diabéticos como en no diabéticos. La indicación más frecuente del uso de corticoides fueron las enfermedades autoinmunes. El corticoide más frecuentemente utilizado fue la prednisona.

**Palabras claves:** corticoesteroides - efectos adversos, corticoesteroides - uso terapéutico, hiperglucemia, diabetes mellitus.

## ABSTRACT

**Introduction:** Corticosteroid-induced hyperglycemia is a well-known adverse effect of glucocorticoid (GC) treatment. It can occur in both diabetic and non-diabetic patients.

---

### **Autor correspondiente:**

Dr. Freddy Javier Bruno

Dirección: Itauguá, Paraguay

Teléfono: +595. 961888364

Correo electrónico: freddyws@hotmail.com

**Artículo recibido:** 15 enero 2018

**Artículo aceptado:** 04 agosto 2018

**Objectives:** To determine the incidence of corticosteroid-induced hyperglycemia, as well as the indications and types of corticosteroids used in patients with hyperglycemia induced by these drugs in patients who attend the outpatient clinical services of the Hospital Nacional de Itauguá.

**Material and methods:** Observational, descriptive, longitudinal, prospective study carried out in men and women, older than 18 years old, who received enteral or parenteral corticotherapy and attended the outpatient clinical services of the Hospital Nacional in 2017.

**Results:** The mean age of the patients studied was  $51 \pm 16$  years and female patients predominated (56.7%). While 35% of patients presented hyperglycemia, 26% had HbA1C levels  $\geq 6.5\%$ . Only 14% were known diabetics. The autoimmune pathologies that most frequently required corticotherapy were systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Prednisone was the glucocorticoid used most frequently. No patient presented acute decompensation such as ketoacidosis or hyperosmolar state.

**Conclusion:** The incidence of hyperglycemia induced by corticosteroid therapy was 35% in diabetic and non-diabetic patients. The most frequent indication for the use of corticosteroids was autoimmune diseases and the most frequently used corticosteroid was prednisone.

**Keywords:** corticosteroids - adverse effects, corticosteroids - therapeutic use, hyperglycemia, diabetes mellitus.

## INTRODUCCIÓN

La hiperglicemia inducida por esteroides se define como un aumento anormal de la glicemia asociada con el uso de glucocorticoides (GC) en un paciente con o sin antecedentes de diabetes mellitus. Los GC son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal esencial para la adaptación al estrés físico o emocional<sup>(1)</sup>.

Se ha demostrado que los GC exógenos o sintéticos, principalmente la dexametasona y prednisolona, son potentes fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores. Comenzaron a aplicarse con fines terapéuticos a mediados del siglo XX y actualmente se utilizan ampliamente en la práctica clínica en el tratamiento de muchas enfermedades debido a sus efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores<sup>(2)</sup>. Se utilizan tanto en pacientes internados como en pacientes en forma ambulatoria<sup>(3)</sup>.

Aunque los GC sintéticos se prescriben ampliamente en numerosas patologías, tienen importantes efectos metabólicos adversos, una de las más frecuentes es la resistencia a la insulina periférica e intolerancia a la glucosa, así como hiperglicemia y diabetes mellitus<sup>(4)</sup>. Estos efectos secundarios se observan particularmente en individuos susceptibles como mujeres embarazadas, sujetos obesos, pacientes con insulinoresistencia o en parientes de primer grado de pacientes diabéticos<sup>(5)</sup>.

La capacidad de los GC para producir resistencia a la insulina periférica es de vital importancia para explicar su impacto en la homeostasis de la glucosa. Es bien conocido que cualquier reducción en la sensibilidad periférica a la insulina, por ejemplo, cuando se administran GC, es adaptativamente compensada por la función pancreática aumentada de células  $\beta$ <sup>(6)</sup>. Esta compensación de los islotes pancreáticos cumple con el principio del índice de disposición, el producto de la secreción de insulina y la sensibilidad periférica a la insulina. Cuando las células  $\beta$  no se ajustan a la demanda de insulina impuesta por el tratamiento con GC, pueden surgir hiperglicemia posprandial y/o en ayuno<sup>(7)</sup>. La gravedad y la progresión de estas alteraciones de metabolismo glucídico dependen de varios parámetros que incluyen dosificación, el período y la susceptibilidad individual anterior, entre otros. Además de las respuestas compensatorias del páncreas a la resistencia periférica a la insulina, los GC afectan directamente a la función de las células  $\beta$ , lo que puede complicar aún más la regulación adecuada de la glicemia. Además median también en la secreción del glucagón a través de la grelina en las células alfa<sup>(8)</sup>. Aunque son menos explorados que la liberación de insulina, estos esteroides

en la secreción hormonal de los islotes pancreáticos pueden exacerbar las acciones diabetogénicas de los GC.

A pesar de su eficacia, el uso de los GC está limitado por la gran variedad de efectos secundarios, que se pueden dividir en tres categorías: inmediata, gradual e idiosincrásica. Los efectos inmediatos que se presentan incluyen cambios de humor, retención de líquidos, visión borrosa, insomnio, aumento de peso y modulación de la respuesta inmune. Los efectos más graduales son los relacionados con el metabolismo endócrino, especialmente la hiperglicemia, la osteopenia con posterior osteoporosis, la dislipidemia, la obesidad central y la supresión suprarrenal.

Los GC son la principal causa de la hiperglicemia inducida por fármacos. No sólo exacerban la hiperglicemia en pacientes con diabetes mellitus conocida, sino que también precipitan una diabetes mellitus en pacientes sin hiperglicemia documentada antes de haber iniciado la corticoterapia<sup>(9)</sup>. Además, en algunos pacientes pueden presentar descompensaciones agudas severas como cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar no cetósico y en ciertos casos la muerte, especialmente en pacientes conocidos diabéticos previamente<sup>(10)</sup>.

Debido a las diferencias en la dosis de esteroides y el esquema utilizado, el enfoque del tratamiento de la hiperglicemia esteroidea siempre debe ser individualizado<sup>(11)</sup>. Una evaluación completa del grado de intolerancia preexistente a la glucosa, el estado clínico del paciente, el grado de hiperglicemia, el tipo, la dosis y la frecuencia de administración de los corticosteroides y el mecanismo de acción, la farmacocinética y la farmacodinamia de los diferentes hipoglicemiantes deben evaluarse con el fin de determinar el mejor enfoque de tratamiento en cada paciente<sup>(12)</sup>. Al seleccionar el mejor tratamiento, la primera consideración a tomar es si conviene utilizar fármacos hipoglicemiantes orales o insulina. Existe consenso de que la insulina es el mejor tratamiento para pacientes con diabetes inducida por corticoides, pero entre los antidiabéticos orales los inhibidores de la DPP4 han mostrado ser efectivos y seguros en estas situaciones<sup>(13)</sup>, disminuyendo los niveles de glicemia postprandiales, así como el riesgo de hipoglicemia<sup>(14)</sup>. La hiperglicemia no controlada influye de forma negativa sobre la evolución y el pronóstico de los pacientes, de ahí la importancia de este tema.

Los objetivos de esta investigación fueron determinar la incidencia de hiperglicemia en pacientes tratados con corticoides; las indicaciones de corticoterapia y el tipo de corticoides utilizados en pacientes en pacientes que acuden en forma ambulatoria a los consultorios de clínica médica del Hospital Nacional de Itauguá en 2017.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño metodológico:** estudio observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo.

**Población de estudio:** varones y mujeres, mayores de 18 años, que reciben corticoterapia enteral o parenteral, que acuden en forma ambulatoria a los consultorios de clínica médica del Hospital Nacional en 2017.

**Criterios de inclusión:**

Conocidos diabéticos tipo 1 y 2 o no diabéticos.

Pacientes en tratamiento regular con 5 mg/día o más de prednisona vía oral o equivalentes de otros corticoides por 5 días o más.

**Criterios de exclusión:**

Pacientes con corticoides inhalados y vía tópica.

**Muestreo:** no probabilístico, de casos consecutivos.

**Variables:** demográficas, clínicas: indicación de corticoides, duración de la corticoterapia, tipo de corticoterapia, tipo de diabetes mellitus. Las variables laboratoriales fueron: glicemias basales, glicemias postprandiales, HbA<sub>1c</sub>, urea y creatinina,

**Gestión de datos:** se evaluaron los expedientes clínicos de pacientes que asisten en forma ambulatoria a los consultorios de Clínica Médica del Hospital Nacional en 2017, de donde se extrajeron

las variables. Las mismas fueron registradas en planilla electrónica y sometidas a estadística descriptiva con el programa Epi Info 7<sup>®</sup>.

**Cálculo del tamaño de muestra:** se utilizó el programa estadístico Epi Info 7<sup>®</sup>. Para un universo de 104 pacientes diabéticos y no diabéticos que reciben corticoides en 7 meses de investigación, incidencia de hiperglicemia de 35%, IC 95%, el tamaño mínimo calculado fue de 90 sujetos.

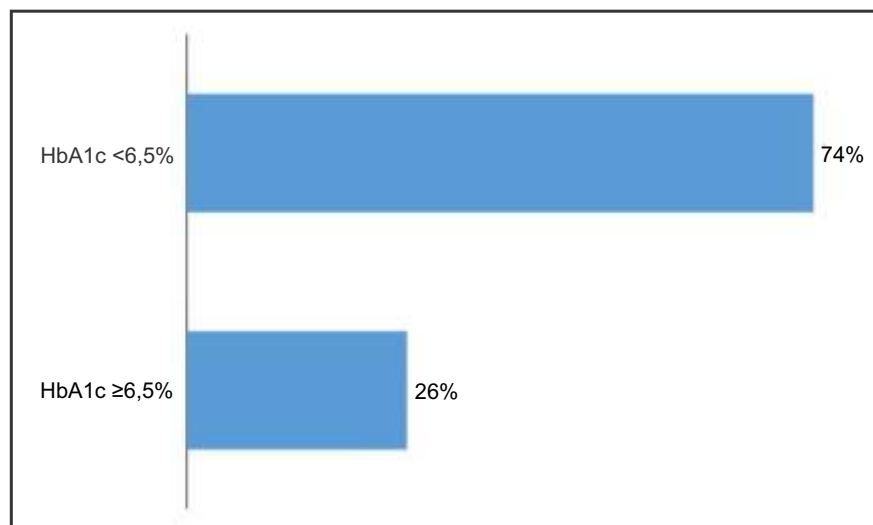
**Aspectos éticos:** se mantuvo el anonimato de los sujetos del estudio. Al ser un estudio observacional de los datos obrantes en los expedientes clínicos no fue necesario un consentimiento informado. El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa. No existen conflictos de interés comercial.

## RESULTADOS

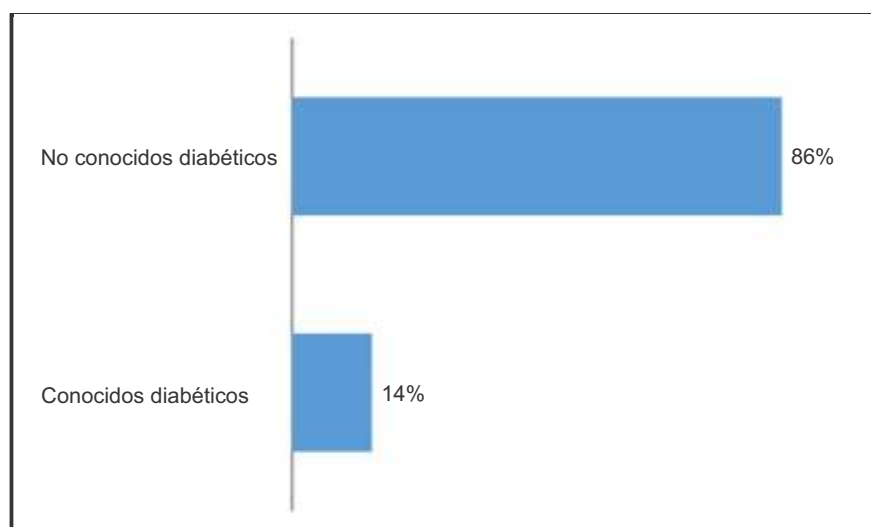
Se incluyeron en el estudio 104 pacientes conocidos diabéticos y no diabéticos. La edad media de los mismos fue  $51 \pm 16$  años (rango 18-91 años). El 63,46% procedían del Departamento Central. Predominaron pacientes del sexo femenino (56,7%).

De los pacientes incluidos, el 35% presentó hiperglicemia inducida por corticoides; el 26% presentaba cifras de  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ . Solo 14% eran conocidos diabéticos (figuras 1 y 2).

**Figura 1.** Hemoglobina glicada en pacientes con corticoterapia (n 104)



**Figura 2.** Antecedente de diabetes mellitus en pacientes con corticoterapia (n 104)



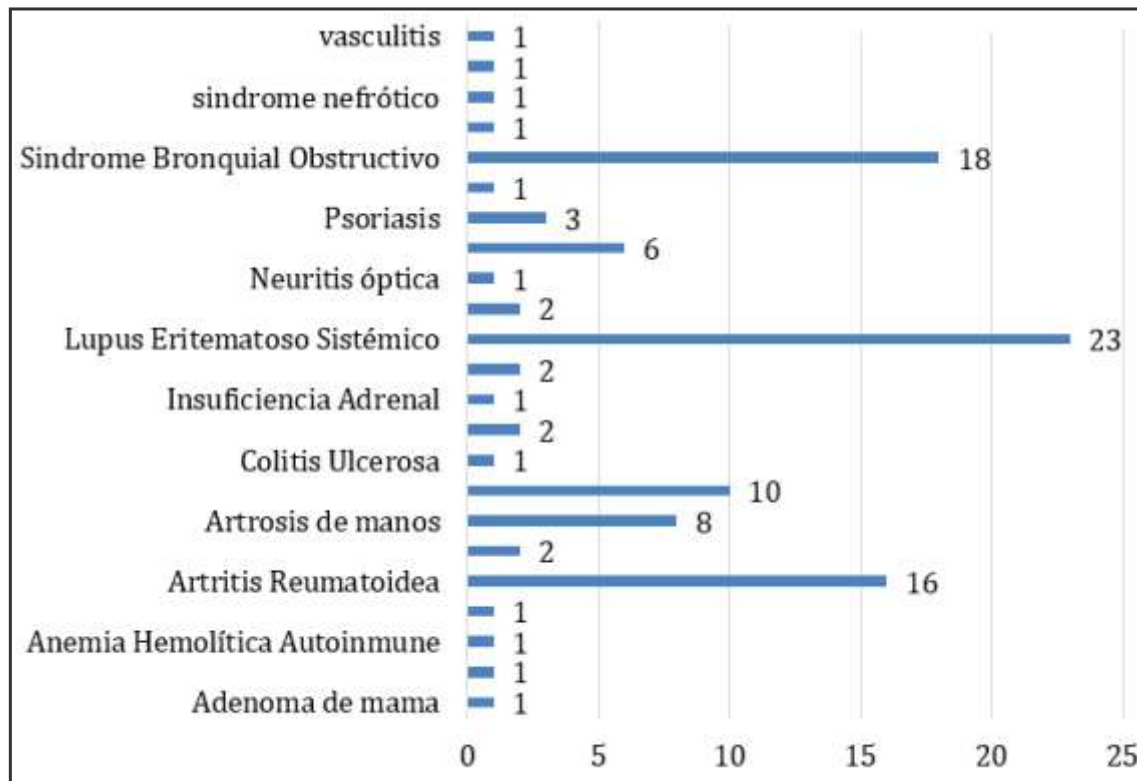
El 81,73% recibió más de dos semanas de tratamiento con GC durante el periodo de estudio. El GC más utilizado fue la prednisona (tabla 1)

**Tabla 1.** Corticoides utilizados en los pacientes diabéticos

Tipo de corticoides	Frecuencia	Porcentaje
Prednisona	67	64,42%
Dexametasona	18	17,31%
Hidrocortisona	16	15,38%
Metilprednisolona	3	2,88%

Las patologías que con mayor frecuencia requirieron uso de corticoides fueron las autoinmunes, entre los que destacan el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide (figura 3).

**Figura 3.** Indicaciones de corticoterapia (n 104)



Ningún paciente presentó descompensación aguda como cetoacidosis o coma hiperosmolar.

## DISCUSIÓN

Los GC pueden causar hiperglicemia a través de la resistencia a la insulina, por ende, no es raro observar una tolerancia anormal a la glucosa entre los pacientes que reciben terapia con esteroides. La frecuencia de la hiperglicemia inducida por corticoides es muy variable; en nuestro estudio fue del 35%, cifra menor que en pacientes internados<sup>(15)</sup>, y mayor que en pacientes trasplantados<sup>(16)</sup> y con enfermedades respiratorias tratados con corticoides<sup>(17)</sup>.

En nuestra muestra, las indicaciones de corticoterapia han sido más frecuentes en patologías autoinmunes, destacando el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, en comparación a otros estudios donde las indicaciones más frecuentes fueron debidas a patologías respiratorias<sup>(18)</sup>; patologías traumatológicas, con mayor frecuencia las hernias de disco<sup>(19)</sup>, y alergias<sup>(20)</sup>.

Una de las limitaciones del estudio es que fueron excluidos pacientes que utilizaban corticoides inhalados, por vía tópica e intraarticulares, que constituyen grupos de riesgo para desarrollar hiperglicemia y diabetes mellitus inducida por corticoides. Estos pacientes no ingresaron al estudio debido a que se los consideró como un subconjunto clínico heterogéneo. Futuras investigaciones con este subgrupo de pacientes podría aportar informaciones valiosas. Otra limitación del estudio fue que sólo fueron incluidos pacientes ambulatorios de los consultorios de Clínica Médica. Queda abierta la posibilidad de estudiar a pacientes ambulatorios de los consultorios de otras especialidades, tales como Neumología, Dermatología, Hematología, donde se utilizan corticoides inhalados, tópicos y por vía oral frecuentemente, que también podrían aportar datos interesantes.

La hiperglucemia inducida por GC es un hallazgo clínico importante que, de ser reconocido, debe tratarse eficazmente. Tiene importantes implicaciones clínicas en pacientes con y sin diabetes mellitus<sup>(9,12)</sup>. El reconocimiento precoz y el tratamiento adecuado de la hiperglucemia inducida por GC deberían mejorar la atención de los pacientes que reciben tratamiento corticoideo crónico. Además, el tratamiento ha sido efectivo tanto para pacientes ambulatorios como para pacientes hospitalizados.

La hiperglucemia inducida por GC ocurre con bastante frecuencia y señala la necesidad del diseño de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados para investigar más a fondo y comprender mejor este problema médico<sup>(15,16)</sup>.

Se necesitan estudios adicionales para identificar el uso óptimo de los corticosteroides y para explorar si las alternativas de tratamiento pueden mejorar la seguridad del paciente.

En conclusión, en este estudio se observó una elevada incidencia de hiperglicemia inducida por corticoterapia. La indicación más frecuente del uso de corticoides fueron las enfermedades autoinmunes. El corticoide más frecuentemente utilizado fue la prednisona.

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LF. GC: paradigma de medicina traslacional. De lo molecular al uso clínico. *Medicina (B. Aires)*. 2012; 72(2):158-70.
2. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced diabetes mellitus: An important but Overlooked problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):180-9.
3. Urquiza Ayala G, Arteaga Coariti R. Diabetes e hiperglicemia inducida por corticoides. *Rev. Med La Paz*. 2017;23(1):60-8.
4. Jensen DH, Aaboe K, Henriksen JE, Vølund A, Holst JJ, Madsbad S, Krarup T. Steroid-induced insulin resistance and impaired glucose tolerance are both associated with a progressive decline of incretin effect in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1406-16.
5. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options?. *Eur J Clin Invest*. 2009 Feb;39(2):81-9
6. Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nässander UK, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol*. 2010 Apr;162(4):729-35.

7. Darjani A, Nickhah N, Hedayati Emami MH, Alizadeh N, Rafiei R, Eftekhari H, Gharaei Nejad K. Assessment of the Prevalence and Risk Factors Associated With Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus in Pemphigus Vulgaris Patients. *Acta Med Iran*. 2017 Jun;55(6):375-380.
8. Chuang JC, Sakata I, Kohno D, Perello M, Osborne-Lawrence S, Repa JJ, Zigman JM. Ghrelin directly stimulates glucagon secretion from pancreatic alpha-cells. *Mol Endocrinol*. 2011 Sep;25(9):1600-11.
9. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. 2015; 6(8):1073-81.
10. Cağdaş DN, Paç FA, Cakal E. Glucocorticoid-induced diabetic ketoacidosis in acute rheumatic fever. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008;13(4):298-300.
11. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: Featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract*. 2011; 17(2):249-60.
12. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6(1):9-20.
13. Hidekatsu Yanai, Yoshinori Masui, Reo Yoshikawa, Junwa Kunitatsu, Hiroshi Kaneko. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for steroid-induced diabetes. *World J Diabetes* 2010;1(3):99-100.
14. Yata Y, Hosojima M, Kabasawa H, Ishikawa T, Kaseda R, Iino N, Suzuki Y, Saito A, Narita I. The Assessment of the Efficacy of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients with Glucocorticoid-induced Diabetes by Continuous Glucose Monitoring. *Intern Med*. 2017 Oct 1;56(19):2555-2562.
15. Lakhani OJ, Kumar S, Tripathi S, Desai M, Seth C. Comparison of Two Protocols in the Management of Glucocorticoid-induced Hyperglycemia among Hospitalized Patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(6):836-844.
16. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced Hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345(4):274-277.
17. Kim SY, Yoo CG, Lee CT, Chung HS, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Incidence and risk factors of steroid-induced diabetes in patients with respiratory disease. *J Korean Med Sci*. 2011 Feb;26(2):264-7.
18. Díaz P, Undurraga A. Uso y abuso de los corticoides en las enfermedades respiratorias. *Rev Chil Enf Respir* 2013;29(2):67-69
19. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamoorthu BK. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017;357:j1415.
20. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Aug 15;9(1):30