

Trabajo Original



Evaluación de la aplicación en práctica clínica de un protocolo de manejo de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes no diabéticos

BARAJAS-GALINDO, D.E.⁽¹⁾; VIDAL-CASARIEGO, A.⁽¹⁾; SIERRA-VEGA, M.⁽²⁾; PINTOR-DE LA MAZA, B.⁽¹⁾; FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, P.⁽¹⁾; CANO-RODRÍGUEZ, I.⁽¹⁾; BALLESTEROS-POMAR, M.D.⁽¹⁾

⁽¹⁾Clinical Nutrition and Dietetic Unit, Department of Endocrinology and Nutrition, Complejo Asistencial Universitario de León, León, Spain. ⁽²⁾Department of Pharmacology, Universidad de León, León, Spain.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2019

Aceptado el 23 de marzo de 2020

Palabras clave:

Hiperglucemia inducida por glucocorticoides
glucocorticoides
hiperglucemia secundaria a glucocorticoides
pacientes no diabéticos

RESUMEN

Debido a la falta de estudios adecuados sobre las consecuencias de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides (HGSGC), la indicación del cribado y tratamiento de esta situación en pacientes no diabéticos sigue siendo discutible.

El presente trabajo se llevó a cabo con la intención de validar la implementación en medio hospitalario de un protocolo específico para el diagnóstico y tratamiento de la HGSGC.

Estudio retrospectivo, analítico y observacional que incluyó pacientes (Grupo 2) hospitalizados en el servicio de Neumología entre el 1 de Diciembre de 2016 hasta el 28 de febrero de 2017, después de la implementación del protocolo. El grupo control (Grupo 1) incluyó pacientes con características similares que ingresaron en el mismo servicio entre el 1 de noviembre de 2014 hasta el 28 de febrero de 2015, antes de la implementación del protocolo.

La detección de HGSGC fue claramente superior en el grupo 2 (47.82%) que en el grupo 1 (12.94%; $p < 0.001$). Se analizaron un total de 77 pacientes con al menos tres valores de glucemia capilar, de los cuales el 54,54% presentó HGSGC, sin diferencias entre los grupos.

Los pacientes del Grupo 2 (Protocolo) experimentaron menos días con hiperglucemia (15,68% frente a 37,82%; $p=0,001$). No se encontraron diferencias entre los grupos en las variables de morbimortalidad en análisis multivariante.

La implementación de un protocolo específico para esta situación clínica aumenta la tasa de diagnóstico y mejora el control glucémico.

A B S T R A C T

Key words:

Glucocorticoid-induced-hyperglycemia
glucocorticoid
hyperglycemia-secondary-to-
glucocorticoid
non-diabetic patients

As a result of the lack of adequate studies on the consequences of Hyperglycemia secondary to glucocorticoids (HGSGC), the indication for HGSGC treatment in non-diabetic patients remains debatable.

The present work was carried out with the intention of validating the clinical implementation of a specific protocol for the diagnosis and treatment of HGSGC.

Retrospective, analytical, observational study including patients (Group 2) who were admitted to the respiratory ward from 1 December 2016 to 28 February 2017, after the implementation of the protocol. The control group (Group 1) included patients with similar characteristics who were admitted to the hospitalisation unit of the respiratory ward from 1 November 2014 to 28 February 2015, prior to the implementation of the protocol.

Screening for HGSGC, was clearly higher in group 2 (47.82%) than group 1 (12.94%; $p < 0.001$). 77 patients with at least three capillary glycaemia values were analysed, of whom 54.54% presented HGSGC, without differences between groups.

Patients in Group 2 experienced fewer days with hyperglycaemia (15.68% vs. 37.82%; $p = 0.001$). No differences between groups were found in morbimortality variables after multivariate analysis.

The implementation of a specific protocol for this clinical situation increases the diagnostic rate and improve glycaemic control.

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides (GC) sintéticos son de uso habitual en la práctica clínica⁽¹⁾, como ejemplo se utilizan en aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados por un proceso agudo, cifra que se incrementa en algunas situaciones como las relacionadas con enfermedades respiratorias⁽²⁾. Así mismo, se estima que casi un cuarto de la población recibirá en algún momento de su vida tratamiento con corticoesteroides por un periodo superior a 6 meses⁽³⁾.

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en relación con el exceso de producción endógeno de glucocorticoides (GC) es algo ya conocido desde principios del siglo pasado⁽⁴⁾. Posteriormente, se apreció que la utilización con fines terapéuticos de los GC sintéticos producía igualmente alteraciones en la glucemia.

Se sabe, que casi todos los pacientes con diabetes mellitus (DM) previamente conocida que reciben tratamiento con GC desarrollaran una situación de hiperglucemia⁽⁵⁾; Sin embargo, los datos reportados previamente sobre el efecto en la glucemia en pacientes sin diabetes previa son variables. En un meta-análisis de 13 estudios⁽⁶⁾, el 32,3% (95% CI [23.1, 44.3], $p = 0.001$) de los pacientes no-diabéticos desarrollaba hiperglucemia tras el tratamiento con corticoides, si bien esta conclusión resulta limitada debido a que los estudios incluidos eran muy heterogéneos en cuanto a la patología de base, la dosis de corticoide recibida o la definición de hiperglucemia.

A pesar de la frecuencia de aparición de esta situación de hiperglucemia secundaria al uso de GC, se sabe muy poco sobre si tiene un impacto relevante en la morbimortalidad de los pacientes. En pacientes hospitalizados, la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides (HGSGC) se ha asociado con un incremento de la estancia hospitalaria, de las infecciones nosocomiales o del riesgo de ingreso en unidades de críticos⁽⁷⁾. En un estudio en pacientes hematológicos, estos efectos adversos fueron especialmente relevantes en pacientes no-diabéticos⁽⁸⁾.

Valorando exclusivamente los resultados de los estudios realizados en pacientes con patología respiratoria, un metaanálisis⁽⁹⁾ de 8 estudios estableció el riesgo relativo de presentar hiperglucemia si se recibe tratamiento con GC en pacientes sin antecedente de diabetes en 1,50 (95% CI [0,79 - 2,86]; $p = 0,22$), aunque de nuevo las conclusiones son limitadas por los mismos motivos que el metaanálisis referenciado anteriormente. En cuanto a las consecuencias, se ha apreciado un incremento en estancia hospitalaria y mortalidad en aquellos pacientes que presentaban hiperglucemia tras recibir tratamiento con corticoides, independientemente del antecedente de diabetes^(10,11).

Pese a lo anterior, la duración frecuentemente autolimitada de la HGSGC que se suele resolver tras discontinuar el tratamiento y en particular la falta de estudios adecuados y protocolos consensuados y eficaces de tratamiento hacen que exista una

frecuente omisión del abordaje terapéutico de la HGSGC⁽¹²⁾.

Dada la notable falta de conocimiento en esta área, el presente estudio se llevó a cabo con la intención de validar un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, diseñado y aprobado en el Hospital Universitario de León (España). Nuestro objetivo, es demostrar la hipótesis de que la implementación de un protocolo para el diagnóstico precoz de la HGSGC en pacientes no diabéticos, mejora el control glucémico en estos pacientes y mejora la morbimortalidad de los mismos (reingresos, estancias y mortalidad).

MÉTODOS

En Febrero de 2016, el Hospital Universitario de León (España) aprobó un protocolo (Figura 1) elaborado por la sección de Endocrinología del propio centro para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia en pacientes tratados con corticoesteroides. Este protocolo fue presentado en varias sesiones clínicas a personal sanitario del centro.

El protocolo se centra en tres aspectos:

1.1 Cribado y diagnóstico de la HGSGC:

Se debe monitorizar la glucemia previa a la cena en todos los pacientes hospitalizados que reciban tratamiento con glucocorticoides sistémicos durante al menos los primeros 3 días de tratamiento con corticoides. Se considera que se ha realizado adecuadamente el cribado de la HGSGC cuando al paciente se le monitoriza la glucemia pre-cena durante al menos 72 horas tras la administración de la primera dosis de corticoides.

Se considera que el paciente presenta HGSGC si tiene una cifra de glucemia capilar mayor a 200 mg/dL.

1.2 Objetivos de control glucémico:

Se considera objetivo de control glucémico, glucemias pre-prandiales <140 mg/dL y postprandiales <180 mg/dL.

1.3 Pautas de tratamiento

No se recomienda el mantenimiento de tratamiento antidiabético oral (en pacientes previamente diabéticos) ni el inicio de antidiabéticos orales para tratar HGSGC durante la hospitalización.

El tratamiento pautado dependerá del tipo de corticoesteroide pautado y del tratamiento previo al ingreso (si el paciente era previamente diabético). La dosis inicial de insulina se calcula en función del peso del paciente y la dosis de corticoide administrada (Tabla 1).

a. En pacientes que reciben una dosis única de glucocorticoide de acción intermedia, la dosis inicial de insulina calculada (por peso y dosis) se administrará como una única dosis de insulina NPH (Neutral protamine Hagedon) antes del desayuno. Posteriormente, la dosis administrada de insulina se ajustará en función de los valores de glucemia capilar, con incrementos o reducciones de dosis de entorno al 20% cada 72 horas.

b. En pacientes tratados con dos o más dosis de glucocorticoides de acción intermedia, o tratados con

glucocorticoides de acción prolongada, la dosis calculada se divide en dos, 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena, utilizando NPH o insulina premezclada (mezcla de insulina de acción intermedia e insulina rápida). Para el ajuste posterior de dosis se considerará la glucemia pre-desayuno y pre-cena con variaciones en torno al 20% cada 72 horas.

Para demostrar la hipótesis planteada, diseñamos un estudio retrospectivo, observacional analítico en pacientes sin antecedente de diabetes.

Los criterios de exclusión fueron el diagnóstico previo de diabetes, la glucemia basal alterada, la cifra previa de HbA1c > 6,5%, embarazo, edad inferior a 18 años, ingreso en unidad de críticos y pacientes sin al menos 3 determinaciones de glucemia capilar durante la hospitalización.

Como grupo de casos (Grupo 2), posterior a la implantación del protocolo, incluimos pacientes tratados con corticoides hospitalizados en el servicio de Neumología de nuestro centro entre el 1 de Diciembre de 2016 y el 28 de Febrero de 2017

Como grupo control (Grupo 1), incluimos pacientes de características similares, que fueron hospitalizados en el servicio de Neumología entre el 1 de Noviembre de 2014 y el 28 de Febrero de 2015.

Además, sub-analizamos la eficacia de nuestro protocolo, evaluando 14 pacientes del grupo de intervención que fueron tratados según las pautas indicadas con 21 pacientes (10 del grupo 2 y 11 del grupo 1) que fueron tratados con pauta móvil de insulina rápida.

Los resultados, relativos al tratamiento hipoglucemiante empleado y las variables de morbimortalidad, solo se refieren a pacientes que presentaron HGSGC.

En el análisis estadístico, utilizamos el test de Chi-cuadrado para comparar variables cualitativas. Las variables cuantitativas se evaluaron con test paramétricos o no-paramétricos en función de las condiciones de aplicación: T de Student o U de Mann-Whitney para comparar variables de dos categorías; ANOVA o Kruskal-Wallis para variables con más de dos categorías. Para la evaluación de relaciones se utilizaros los tests de correlación de Spearman o Pearson.

Tabla 1. Dosis inicial de insulina según peso, dosis y tipo de corticoesteroide administrado.

Dosis diaria de prednisona o metilprednisolona (mg)	Dosis diaria de dexametasona (mg)	Dosis de insulina (UI/kg)
>60	>8	0,3
20-60	4-8	0,2
<20	<4	0,1

RESULTADOS

Características demográficas de ambos grupos:

Este estudio valoró inicialmente 291 pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología de nuestro centro. Se distribuyeron en función de si los pacientes ingresaban antes o después de la implementación del protocolo valorado para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.

Tras aplicar los criterios de exclusión, quedaron 77 pacientes, distribuidos entre los dos grupos tal y como se especifica en la Figura 2.

Las características de los pacientes se resumen en la Tabla II. No existen diferencias reseñables entre grupos, excepto para el porcentaje de días de hospitalización durante el que los pacientes fueron tratados con corticoides, que fue ligeramente superior en el Grupo 1 (control) que en el Grupo 2 (94,73% (DE 11,28) vs. 86,86% (DE 10,91); $p=0,012$) y en la dosis equivalente de glucocorticoide diaria que fue superior en el Grupo 2.

Tabla II. Características de los pacientes según grupo.

	GRUPO 1 (2014-15) (CONTROL)	GRUPO 2 (2016-17) (INTERVENCIÓN)	TOTAL (GRUPO 1 y 2)	Valor de p
N	22	55	77	
Edad (años)	75,14 (DE 9,37)	71,85 (DE 11,64)	73,07 (DE 11,15)	0,164
Sexo (%)				
Masculino	46,96	54,29	49,50	0,484
Femenino	53,03	45,71	50,50	
Índice de comorbilidad de Charlson	4,36 (DE 1,29)	3,94 (DE 1,56)	4,04 (DE 1,50)	0,183
HbA1c previa (%)	5,77 (DE 0,28)	5,87 (DE 0,32)	5,81 (DE 0,07)	0,258
Motivo de ingreso:	n (%)	n (%)	n (%)	
• EPOC	10 (45,45)	24 (43,64)	34 (44,16)	0,201
• Fibrosis	1 (4,55)	0 (0)	1 (1,30)	
• Neoplasia	2 (9,09)	1 (1,82)	3 (3,90)	
• Neumonía	8 (36,36)	29 (52,73)	37 (48,05)	
• Otros	1 (4,55)	1 (1,82)	2 (2,60)	
GC durante la admisión:	n (%)	n (%)	n (%)	
• Metilprednisolona	18 (81,81)	49 (89,09)	67 (87,01)	0,378
• Prednisona	4 (18,18)	1 (1,81)	5 (6,49)	
• Deflazacort	1 (4,54)	0 (0)	1 (1,29)	
• Metilprednisolona+ Hidrocortisona	1 (4,54)	2 (3,64)	3 (3,89)	
• Metilprednisolona + Prednisona	0 (0)	1 (1,81)	1 (1,29)	
Dosis diaria equivalente de GC durante la hospitalización (mg)	171,85 (DE 16,85)	225,35 (DE 102,26)	190,39 (DE 24,75)	0,098
Dosis acumulada de GC durante la hospitalización (mg)	1872,73 (DE 1026,99)	1773,11 (DE 1204,24)	1801,57 (DE 1150,60)	0,633
Tratamiento con GC respecto estancia total (%)	94,73 (DE 11,28)	86,86 (DE 10,91)	90,69 (DE 13,71)	0,012

GC, glucocorticoide; DE, desviación estándar; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cribado de la HGSGC:

El cribado de la HGSGC fue superior en el grupo de intervención que en el grupo 1 (47,82% vs. 12,94%; $p<0,001$).

De los 77 pacientes, 42 (54,54%) presentaron hiperglucemia en relación con el tratamiento con glucocorticoides, sin diferencias entre grupos.

Factores de riesgo

En la Tabla III se exponen las diferencias por el análisis univariante entre aquellos pacientes que presentan HGSGC y los que no.

La edad avanzada (74,53 (DE 10,75) vs. 69,14 (DE 11,05) años; $p=0,017$) y la comorbilidad aumentada medida por el índice de Charlson (4,45 (DE 1,53) vs. 3,43 (DE 1,27); $p=0,001$), se asociaron con una mayor incidencia de hiperglucemia.

Tras ajustar los resultados por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, dosis diaria de GC y duración del tratamiento con GC respecto al total de hospitalización. El índice de Charlson

Tabla III. Características de los pacientes en función de si presentan hiperglucemia secundaria a los glucocorticoides, se distribuye por grupo.

	GRUPO 1 (2014-15) (CONTROL)		GRUPO 2 (2016-17) (INTERVENCIÓN)		TOTAL (GRUPO 1 y 2)		Valor del p
HIPERGLUCEMIA	Si	No	Si	No	Si	No	
N (%)	14 (63,64%)	8 (36,36%)	28 (50,91%)	27 (49,09%)	42 (54,55%)	35 (45,45%)	
Edad (años)	75,78 (DE 10,68)	74,01 (DE 7,02)	73,90 (DE 10,92)	67,69 (DE 11,71)	74,53 (DE 10,75)	69,14 (DE 11,05)	0,017
Sexo (%)							
Masculino	60	40	43,24	56,76	46,81	53,19	0,088
Femenino	66,66	33,33	66,66	33,33	66,66	33,33	
Índice de Charlson	4,57 (DE 1,50)	4,00 (DE 0,76)	4,39 (DE 1,57)	3,61 (DE 1,35)	4,45 (DE 1,53)	3,43 (DE 1,27)	0,001
HbA1c previa (%)	5,81 (DE 0,2)	5,73 (DE 0,40)	5,87 (DE 0,30)	5,86 (DE 0,36)	5,85 (DE 0,27)	5,83 (DE 0,35)	0,436
Dosis diaria equivalente de GC durante la hospitalización (mg)	166,43 (DE 75,19)	181,33 (DE 89,86)	202,28 (DE 91,47)	249,26 (DE 244,71)	190,34 (DE 87,15)	233,73 (DE 219,76)	0,122
Dosis acumulada de GC durante la hospitalización (mg)	1985,71 (DE 1190,5)	1675 (DE 679,56)	1947,43 (DE 1253,99)	1592,33 (DE 1145,55)	1960,1 (DE 1)	1611,2 (DE 3)	0,094
Tratamiento con GC respecto estancia total (%)	96,49 (DE 15,43)	100 (-)	85,37 (DE 22,29)	88,40 (DE 21,49)	89,08 (DE 20,76)	92,63 (DE 27,04)	0,259

GC, glucocorticoide; DE, desviación estándar.

Figura 1. Protocolo del CAULE para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en el paciente hospitalizado



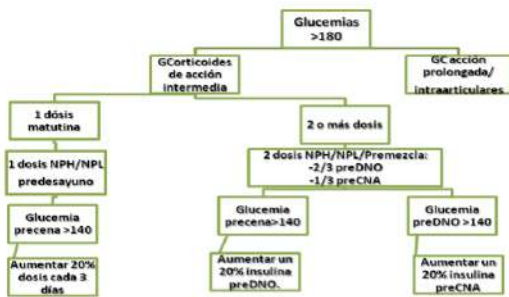
Paciente en tratamiento con corticoides

- Glucemias capilares postcomida (2h) y precena, al menos durante 3 días
- Hiperglucemia secundaria a corticoides si cualquier glucemia mayor de 200 mg/dL
- Objetivos de control, basales < 140 mg/dL, postprandiales < 180 mg/dL

Paciente no diabético conocido o diabético no insulinizado

Estimación de la dosis de inicio/incremento, según el preparado y la dosis de glucocorticoide: Tabla 1

Dosis de prednisona/ metilprednisolona (mg/d)	Dosis dexametasona (mg/d)	Dosis insulina (UI/kg)
40	8	0,2
30	6	0,2
20	4	0,1
10	2	0,1



Paciente con diabetes previa

Adaptación del tratamiento en los pacientes tratados previamente con insulina, considerando la pauta de insulina habitual y la pauta de glucocorticoides. Este incremento de dosis calculado según tabla 1 se sumará a la dosis total habitual.

Pauta de Insulina Habitual	1 dosis matutina de GC de acción intermedia	2 dosis de GC de acción intermedia	GC de acción prolongada/intraarticulares
MONODOSIS DE INSULINA NPH/NPL/Premezcla	Añadir como insulina NPH/NPL/premezcla predesayuno	Añadir como insulina NPH/NPL/premezcla en: -2/3 predesayuno. -1/3 precena	Añadir como insulina NPH/NPL/premezcla en: -2/3 predesayuno. -1/3 precena
2 DOSIS DE INSULINA NPH/NPL/Premezcla	Añadir como insulina NPH/NPL/Premezcla predesayuno	Añadir como insulina NPH/NPL/Premezcla en: -2/3 predesayuno. -1/3 precena	Añadir como insulina NPH/NPL/Premezcla en: -2/3 predesayuno. -1/3 precena
MONODOSIS DE INSULINA GLARGINA/DETERMIR	Añadir como bolus: -40% desayuno -20% cena	Añadir como: -25% basal -75% bolus (1/3 en cada comida)	Añadir como: -25% basal -75% bolus (1/3 en cada comida)
PAUTA DE INSULINA BASAL-BOLUS	Añadir como bolus: -40% desayuno -40% almuerzo -20% cena	Añadir como: -25% basal -75% bolus (1/3 en cada comida)	Añadir como: -25% basal -75% bolus (1/3 en cada comida)

elevado (>3) [OR 1,75, 95% IC 1,31 a 2,20; p=0,008] y el sexo femenino [OR 1.31, 95% CI 1.06 a 2.12; p=0.018] se mostraron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de HGSGC, mientras que la edad avanzada no mostró diferencias significativas en el análisis multivariante [OR 1,05, 95% IC 0,91 a 1,12; p=0,093].

Control glucémico

La media de glucemia fue superior en el Grupo 1 (grupo control) aunque sin alcanzar la significación estadística: (162,60 (DE 29,03) vs. 153,59 (SD 24,10) mg/dL; p=0,146).

En ambos grupos se aprecia una tendencia a la hiperglucemia en el periodo vespertino. Las medias de glucemia fueron superiores en el Grupo 1 (control) en las determinaciones antes del desayuno, almuerzo y cena, pero las diferencias entre grupos fueron solo significativas en la medición previa al almuerzo (165,86 (DE 35,03) vs. 140,54 (DE 35,03) mg/dL; p=0,026; Figura 3).

La variabilidad glucémica, medida como coeficiente de variación tampoco alcanzó diferencias significativas entre grupos (26,93% (DE 8,96) en el grupo control y 22,88% (SD 6,88) en el grupo intervención).

Los pacientes del grupo de intervención (grupo 2) estuvieron menos días en hiperglucemia en proporción con el total de la hospitalización (30,81% vs. 59,44% en Grupo 1; p=0.001).

En ambos grupos se registró el mismo porcentaje de hipoglucemias durante la hospitalización (7,14%).

Morbimortalidad en función de si se presenta HGSGC:

En el análisis multivariante ajustado por edad, sexo, índice de Charlson, dosis diaria de GC y duración del tratamiento con GC respecto al total de hospitalización, aquellos pacientes que presentaron HGSGC durante la hospitalización tuvieron mayor estancia hospitalaria (11,54 vs. 9,17 días; p=0,031), también hubo tendencia no-significativa a una menor tasa de mortalidad en el grupo de intervención (9,52% vs. 2,86%; p=0,237).

No se apreciaron diferencias relevantes en la tasa de reingresos a 90 días (26.47% en Grupo 1 vs. 26.31% en Grupo 2).

Tratamiento hipoglucemiante por grupo:

En el Grupo 1 (control), el 100 % de los pacientes se trató con insulina regular en pauta móvil. En 3 (12,5%) pacientes se inició de forma concomitante un antidiabético oral (metformina).

En el Grupo 2 (intervención) la mitad de los pacientes se trataron con insulina NPH de acuerdo a lo recomendado en el protocolo, mientras que el 35,71% se trató con insulina regular en pauta móvil. 4 pacientes (14,28 %) no recibieron ningún tratamiento hipoglucemiante. No se iniciaron antidiabéticos orales en ningún paciente durante la hospitalización.

No hubo diferencias significativas entre grupos en la dosis media diaria de insulina durante la hospitalización: 4,67 (DE 3.48) UI en el Grupo 1 y 6,09 (DE 10,75) UI en el Grupo 2 (p=0,317).

Morbimortalidad por grupo:

En el análisis multivariante ajustado por edad, sexo, índice de Charlson y duración de tratamiento con GC y dosis media diaria de glucocorticoides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Hubo tendencia a la reducción en la estancia hospitalaria en el grupo de intervención aunque sin significación estadística: 12,28 (DE 7,70) vs. 11,18 (DE 5,31) días; $p=0,294$. La tasa de reingresos a 90 días fue similar en ambos grupos: 25,00% en el Grupo 1 y 26,92% en el Grupo 2 ($p=0,900$). Hubo tendencia a la disminución de la tasa de mortalidad en el grupo de intervención, aunque sin significación estadística: (14,28% vs. 7,24%; $p=0,457$).

Características demográficas de sub-análisis según la aplicación del protocolo:

21 pacientes se trataron con insulina regular en pauta móvil, mientras que 14 pacientes se trataron con insulina NPH según protocolo. Las características en función de la insulina utilizada como tratamiento se resumen en la Tabla IV. No se observaron diferencias significativas en las variables analizadas.

Tratamiento hipoglucemiante según la aplicación del protocolo:

Los pacientes que recibieron tratamiento con insulina regular según pauta móvil, fueron tratados con más dosis media diaria de insulina: 13,64 (DE 13,30) vs. 11,55 (DE 13,62) UI del grupo del protocolo con NPH ($p=0,007$).

Control glucémico según la aplicación del protocolo:

No se encontraron diferencias significativas en la glucemia media diaria con glucemias medias de 159,39 (DE 26,59) mg/dL y 156,02 (DE 7,76) mg/dL en pacientes tratados con pauta móvil de insulina regular y con insulina NPH, respectivamente ($p=0,363$).

Hubo tendencia, aunque no significativa a una mayor cifra de glucemia en la determinación previa a la cena en ambos grupos (Figura 4). No hubo diferencias significativas por la pauta de insulina empleada en las glucemias pre-desayuno: 122,08 (pauta móvil) vs. 134,27 (pauta NPH) mg/dL, $p=0,125$; pre-comida: 146,37 (pauta móvil) vs. 161,62 (pauta NPH), $p=0,131$; pre-cena: 192,92 (pauta móvil) vs. 180,11 (pauta NPH) mg/dL; $p=0,168$.

Sí se observó una mayor variabilidad glucémica, expresada por el coeficiente de variación, en los pacientes que se trataron con pauta móvil de insulina: 32,29% (DE 7,62) vs. 22,41% (DE 13,27); $p=0,023$.

Los pacientes tratados con pauta móvil, estuvieron más días con hiperglucemia respecto al total de hospitalización: 51,24 % vs. 34,20%, aunque sin significación estadística ($p=0,086$).

La tasa de episodios de hipoglucemia fue similar en ambos grupos: 9,52% (pauta móvil) y 7,14% (NPH).

Morbimortalidad según la aplicación del protocolo:

En el análisis multivariante ajustado por edad, sexo, índice de Charlson, dosis diaria de GC y duración del tratamiento con GC respecto al total de hospitalización, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativa, se aprecia una tendencia al aumento de la estancia hospitalaria en los pacientes tratados con pauta móvil que en los tratados con NPH: 12,67 (DE 6,65) vs. 10,57 (DE 5,76) días; $p=0,171$.

Lo mismo se aprecia en cuanto a la tasa de mortalidad: 19,05% los pacientes tratados con pauta móvil y 0% en el grupo de NPH ($p=0,083$). La tasa de reingresos fue similar en ambos grupos: 23,53% (pauta móvil) vs. 28,57% (NPH); $p=0,750$.

Tabla IV. Características de los pacientes tratados con distintos protocolos de insulinización (pauta móvil de insulina regular o protocolo de NPH).

	PAUTA Móvil INS. REGULAR	PROTOCOLO INS. NPH	TOTAL (NPH + Móvil)	Valor del p
N	21	14	35	
Edad (años)	74,91 (DE 9,49)	73,59 (DE 11,64)	74,38 (DE 11,15)	0,362
Sexo (%)				0,407
Masculino	42,86	57,14	50	
Femenino	57,14	42,86	50	
Índice de comorbilidad de Charlson	4 (1,50)	4 (2)	4 (2)	0,184
HbA1c previa (%)	5,75 (0,30)	5,8 (0,65)	5,8 (0,35)	0,207
Motivo de ingreso:	n (%)	n (%)	n (%)	
• EPOC	7 (33,33)	8 (57,14)	15 (42,85)	0,352
• Neoplasia	2 (9,52)	0 (0)	2 (5,71)	
• Neumonía	11 (52,38)	6 (42,86)	17 (48,57)	
• Otros	1 (4,71)	0 (0)	1 (2,86)	
Dosis diaria equivalente de GC durante la hospitalización (mg)	177,05 (DE 77,37)	222,97 (DE 106,36)	195,42 (DE 91,48)	0,074
Dosis acumulada de GC durante la hospitalización (mg)	2104,76 (DE 1203,30)	1950,71 (DE 1453,28)	2043,14 (DE 1290,40)	0,377
Tratamiento con GC respecto estancia total (%)	93,44 (DE 14,86)	82,31 (DE 25,95)	88,99 (DE 20,45)	0,058

GC, glucocorticoide; NPH, neutral protamine Hagedon; DE, desviación estándar; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Figura 2. Diagrama de flujo de selección de ambos grupos.

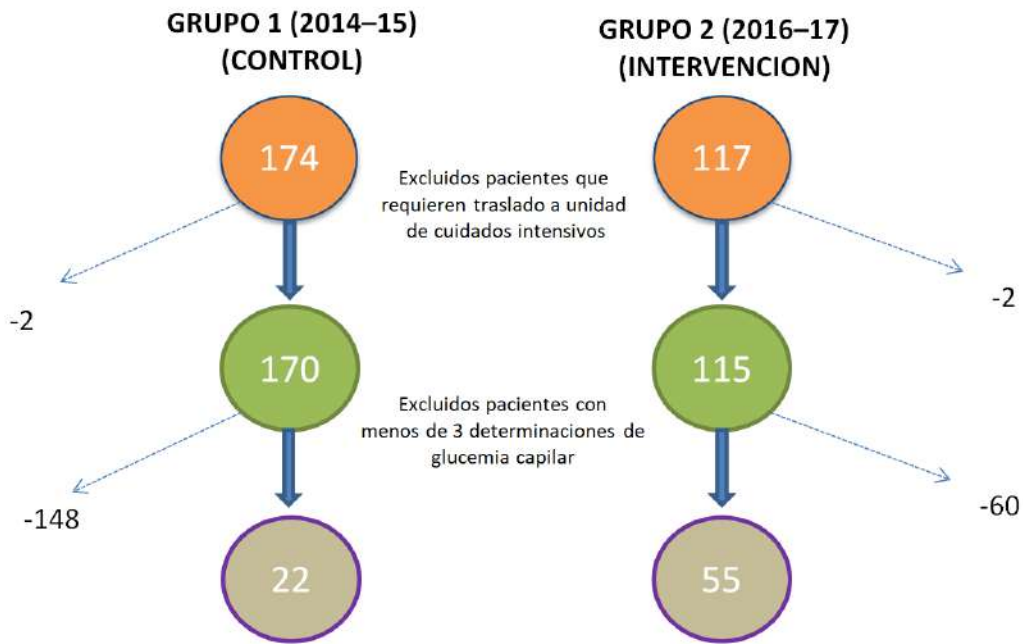


Figura 3. Diagrama de cajas que muestra el control glucémico durante en la hospitalización según grupo. Md GC preDNO, Media de glucemia previa al desayuno; Md GC pre CDA, Media de glucemia previa a la comida; MdGC preCNA, Media de glucemia previa a la cena.

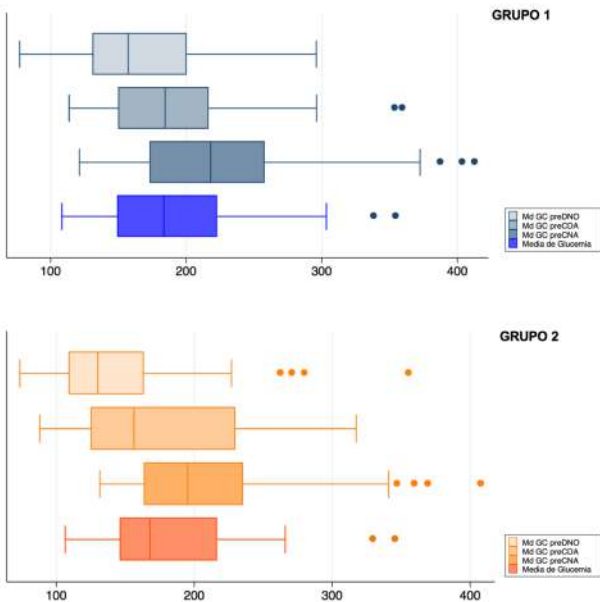
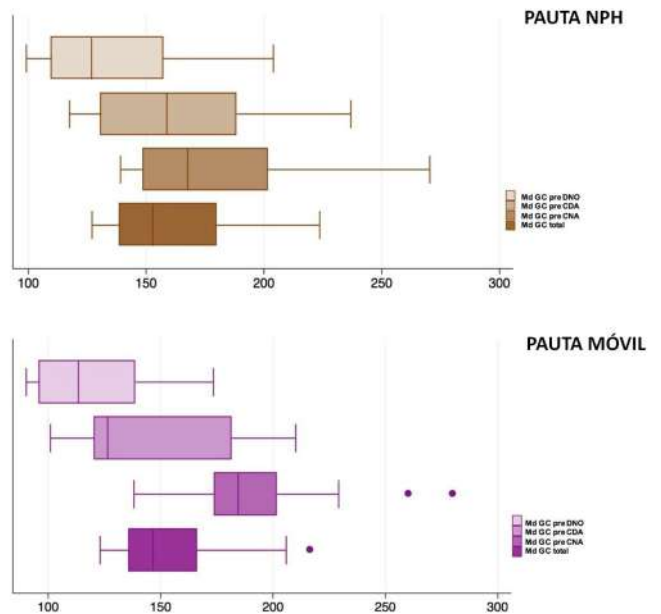


Figura 4. Diagrama de cajas que muestra el control glucémico durante la hospitalización según la pauta de insulina utilizada (NPH o pauta móvil de insulina regular).



Md GC preDNO, Media de glucemia previa al desayuno; Md GC pre CDA, Media de glucemia previa a la comida; MdGC preCNA, Media de glucemia previa a la cena.

DISCUSION

La insulinización continúa siendo la mejor opción para disminuir los niveles de glucemia en el paciente hospitalizado de forma rápida, segura y efectiva. Las pautas móviles de tratamiento exclusivamente con insulina rápida han demostrado ser ineficaces⁽¹³⁾. En el paciente que presenta HGSGC, la rápida variabilidad de las excursiones hiperglucémicas en relación con modificaciones de las pautas de tratamiento apoya la necesidad de protocolos específicos para el tratamiento de la HGSGC basados en la utilización de insulina basal o intermedia como pilar del tratamiento. En 2012, la Endocrine Society publicó una guía para el manejo de la hiperglucemia intrahospitalaria, recomendando la medición de la glucemia pre-cena en todos los pacientes tratados con GC, pudiendo abandonar esta práctica si el paciente se mantiene en normoglucemia después de 48 horas. Si el paciente presentase algún valor >140 mg/dL se debería ampliar la determinación de glucemia al resto de tramos horarios e iniciar insulinización con estrategia bolo-basal a 0,3-0,5 UI/kg. Más recientemente, la American Diabetes Association (ADA)⁽¹⁴⁾ puso el foco en el tipo de GC y la duración del tratamiento como determinante esencial en la elección de estrategia de insulinización para el tratamiento de la HGSGC, utilizando estrategia bolo-basal con insulinas de acción intermedia o prolongada.

Aunque se sabe desde hace décadas que el uso de HC, puede desarrollar hiperglucemia como efecto secundario, la práctica habitual muchas veces excluye la monitorización de glucemia, especialmente en pacientes sin antecedente conocido de diabetes. Estudios previos, cifraban esta falta de monitorización de glucemia en pacientes no-diabéticos en tratamiento con GC en hasta el 24%⁽⁸⁾. Los resultados en nuestro centro fueron incluso peores, ya que antes de poner en marcha el protocolo de este estudio, no se monitorizaba la glucemia al 87,06% de los pacientes no-diabéticos.

Esto puede ser consecuencia de la falta de conocimiento de las consecuencias de esta HGSGC, aunque sabemos que la hiperglucemia en el paciente hospitalizado sin antecedente de diabetes incrementa notablemente la morbimortalidad^(15,16) y la falta de protocolos de tratamiento validados.

La prevalencia de HGSGC en pacientes no diabéticos se ha cifrado previamente en el 40-60% en pacientes con patología neurológica o renal^(16,17). En patología respiratoria esta prevalencia parece ser incluso superior, como muestra el resultado del estudio de Koskela et al. (79%)⁽¹⁷⁾. Nuestros resultados arrojaron una prevalencia de HGSGC en pacientes respiratorios no diabéticos del 54,50%, si bien hay que tener en cuenta que en el estudio de Koskela, se incluyó también la glucemia basal >126 mg/dL como diagnóstico de HGSGC, cosa que nosotros no hicimos, lo que podría explicar la diferencia observada.

Con la intención de mejorar los esfuerzos terapéuticos y facilitar el cribado, tratamos de identificar posibles factores de riesgo asociados a la HGSGC en pacientes no diabéticos. La cifra elevada de HbA1c previa, la edad, cifras altas de PCR, insulino-resistencia, raza afroamericana y hábito tabáquico, habían sido relacionadas previamente en análisis univariante de otros

estudios con esta posibilidad^(18,19). En nuestro estudio, tras hacer análisis multivariante, solo la comorbilidad elevada (determinada por el índice de Charlson) y el sexo femenino se mostraron como factores de riesgo para HGSGC. Este último hallazgo se contradice con estudios previos que no mostraron diferencias en la insulino-resistencia mediada por dexametasona por género⁽²⁰⁾. Una posible explicación podría ser que en nuestro estudio no hubo diferencias en la dosis de GC por género, por lo que la mayor dosis por kg de GC utilizada en mujeres, la edad más avanzada y la menor masa muscular en mujeres podrían causar⁽²¹⁾.

La HGSGC ya se ha asociado previamente con un incremento en la estancia hospitalaria⁽¹⁰⁾. Burt et al.⁽²²⁾, cifró en un incremento del 10% en la estancia por cada aumento de 18 mg/dL en la glucemia media durante la hospitalización, además de asociarse con un incremento de morbilidades y mortalidad intrahospitalaria⁽²¹⁾.

Existen dudas sobre el beneficio de la terapia intensiva de la hiperglucemia en cuanto al beneficio en morbimortalidad. Un meta-análisis de 19 estudios, en los que se realizaba control estricto de la glucemia, mostró beneficios en cuanto a la disminución de complicaciones, pero no en la tasa de mortalidad⁽²³⁾. Independientemente de estos resultados, es claro que el control glucémico en la práctica clínica habitual dista mucho de ser acorde al de las recomendaciones de las guías clínicas^(24,25). Para mejorar esto, lo primero a plantear es la necesidad de vencer la inercia terapéutica de utilización de pautas móviles de tratamiento de la hiperglucemia con insulina regular, que todavía alcanza al 35%⁽²⁶⁾ de los pacientes diabéticos previamente insulinizados en domicilio y que probablemente es aún superior en pacientes tratados con antidiabéticos orales y en no diabéticos. Nuestro trabajo, aporta nuevos datos en este sentido a pesar del bajo número de eventos y la escasa muestra utilizada, consideramos que la tendencia a la reducción en estancia hospitalaria de 2,1 días en los pacientes tratados según protocolo con insulina NPH y la ausencia de mortalidad intrahospitalaria en este grupo frente a 4/21 en los pacientes tratados con insulina regular en pauta móvil, podría ser clínicamente relevante.

Para considerar una intervención para el abordaje del tratamiento de la glucemia como clínicamente relevante, esta debería reducir la glucemia media más de 18 mg/dL⁽²⁵⁾. Nuestra intervención no alcanzó este objetivo, aunque parece relevante que los pacientes estuvieran menos días del ingreso en hiperglucemia y tuviesen menos variabilidad glucémica. Precisamente la mejoría en la variabilidad, podría explicar en parte los posibles beneficios observados. Egi et al.⁽²⁶⁾ previamente observaron relación entre una alta variabilidad glucémica en el paciente crítico y un incremento de la mortalidad (OR 1.27, p<0.001). En otro estudio de cohortes de 20.303 pacientes hospitalizados⁽²⁷⁾, se observó que los pacientes en el tercer tercio de variabilidad glucémica, presentaban una mayor mortalidad y estancia hospitalaria, independientemente del antecedente de diabetes.

Nuestro estudio, ha demostrado que es posible modificar la práctica habitual de insulinización a otras estrategias de

tratamiento a través de un protocolo. Sin embargo, la principal limitación de nuestro estudio es que la aplicación del mismo no ha sido completa, ya que el 52,18% de los pacientes no diabéticos tratados con corticoides continúan sin monitorización de glucemia y en el 35,71% en los que se diagnóstica HGSGC continúan siendo tratados con pauta móvil de insulina regular.

Otra limitación importante de nuestro trabajo es que las determinaciones de glucemia son de sangre capilar en 3 puntos diarios, lo que evidentemente aporta menos información que sistemas de monitorización continua de glucosa, sobre todo en lo referente a parámetros de variabilidad. Asimismo, otras variables demográficas, como el peso, el hábito tabáquico quizás deberían haberse tenido en cuenta también en el análisis. Todo esto limita las conclusiones sobre la eficacia del protocolo diseñado al reducir la muestra disponible.

CONCLUSIONES

La hiperglucemia secundaria a glucocorticoides está infradiagnosticada e infratratada, especialmente en los pacientes sin antecedente de diabetes, pese a que el riesgo de HGSGC en esta subpoblación es 1 de cada 2 pacientes que recibe tratamiento con GC sistémicos. La implantación de un protocolo específico para esta situación clínica, mejora la tasa de cribado, aumentando la identificación de casos, y modifica la estrategia terapéutica mejorando con ello el control glucémico, lo que podría traducirse en un beneficio clínico para los pacientes.

Sin embargo estudios más amplios son necesarios para confirmar este punto en otros centros hospitalarios.

BIBLIOGRAFIA

1. **Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C.** Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf.* 2015; 38:1153-68.
2. **Dhatariya K.** Inpatient glucocorticoid use: beneficence vs non-maleficence. *Br J Hosp Med.* 2014; 75:252-6.
3. **Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez M, Miñambres I, Gomez-Huelgas R.** Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes.* 2013; 6:9-20.
4. **Bierry H, Malloizel L.** Hypoglycemic après décapsulation, effets de l'injection d'adrénaline sur les animaux décapsules. *RSB.* 1908; 65:232-4.
5. **Owen O, Cahill G.** Metabolic effects of exogenous glucocorticoids in fasted man. *J Clin Invest.* 1973; 52:2596-605.
6. **Liu, X., Zhu, X., Miao, Q., Ye, H., Zhang, Z. and Li, Y.** (2014). Hyperglycemia Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic Patients: A Meta-Analysis. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2014; 65:324-32.
7. **Saigí I, Pérez A.** Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides. *Rev Clin Esp.* 2010; 210:397-403.
8. **Healy S, Nagaraja H, Alwan D, Dungan K.** Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine.* 2017; 56:90-97.
9. **Breakey S, Sharp S, Adler A, Challis B.** Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18:1274-8.
10. **Baker E.** Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006; 61:284-9.
11. **McAlister F, Majumdar S, Blitz S, Rowe B, Romney J, Marrie T.** The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care.* 2005; 28:810-5.
12. **Cheung N.** Steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients: does it matter? *Diabetologia.* 2016; 59:2507-9.
13. **Roberts G, Aguilar-Loza N, Esterman A, Burt M, Stranks S.** Basal-bolus insulin versus sliding-scale insulin for inpatient glycaemic control: a clinical practice comparison. *Med J Australia.* 2012; 196:266-9.
14. **American Diabetes Association.** Diabetes care in the hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2018; 42(Supplement 1):S173-81.
15. **Umpierrez G, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al.** Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care.* 2011; 34:256-61.
16. **Umpierrez G, Isaacs S, Bazargan N, You X, Thaler L, Kitabchi A.** Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *The J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:978-82.

17. **Koskela H, Salonen P, Niskanen L.** Hyperglycaemia during exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2013; 7:382-9.
 18. **Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M,** et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Systematic Review.* 2005; (1):CD001288.
 19. **Depeczynski B, Daly B, Campbell L, Chisholm D, Keogh A.** Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med.* 2000; 17:15-9.
 20. **Binner, C, Ruchat S, Nicod N, Tappy L.** Dexamethasone-induced insulin resistance shows no gender difference in healthy humans. *Diabetes Metab.* 2004; 30:321-6.
 21. **Nishimura A, Harashima S, Hosoda K, Arai H, Inagaki N.** Sex-related differences in frailty factors in older persons with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Ther Adv Endocrinol and Metab.* 2019; 10.
 22. **Burt, M., Roberts, G., Aguilar-Loza, N., Quinn, S., Frith, P, and Stranks, S.** (2013). Relationship between glycaemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Inter Med J.* 2013, 43:721-24.
 23. **Murad M, Coburn J, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane M,** et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:49-58.
 24. **Wexler D, Meigs J, Cagliero E, Nathan D, Grant R.** Prevalence of hyper- and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care.* 2007; 30:367-9.
 25. **Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M.** Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Medicine.* 2011; 154:268. doi: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00008.
 26. **Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., French, C., & Hart, G.** Variability of Blood Glucose Concentration and Short-term Mortality in Critically Ill Patients. *Anesthesiol.* 2006; 105:244-252.
 27. **Akirov A, Diker-Cohen T, Masri-Iraqi H, Shimon I.** High glucose variability increases mortality risk in hospitalized patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102:2230-41.
-

RAEM REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

www.raem.org.ar