

Ana Agudo Tabuenca

Evaluación de la eficacia y
seguridad de un protocolo de
manejo de pacientes con diabetes
descompensada por
glucocorticoides durante la
hospitalización

Departamento

Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es

Sáenz Abad, Daniel

Gimeno Orna, José Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE
UN PROTOCOLO DE MANEJO DE PACIENTES
CON DIABETES DESCOMPENSADA POR
GLUCOCORTICOIDES DURANTE LA
HOSPITALIZACIÓN

Autor

Ana Agudo Tabuenca

Director/es

Sáenz Abad, Daniel
Gimeno Orna, José Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2019

Universidad de Zaragoza



EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE
MANEJO DE PACIENTES CON DIABETES
DESCOMPENSADA POR
GLUCOCORTICOIDES DURANTE LA
HOSPITALIZACIÓN

TESIS DOCTORAL
ANA AGUDO TABUENCA



**Universidad
Zaragoza**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE
MANEJO DE PACIENTES CON DIABETES
DESCOMPENSADA POR
GLUCOCORTICOIDES DURANTE LA
HOSPITALIZACIÓN**

Directores:

José Antonio Gimeno Orna

Daniel Sáenz Abad

Autora:

Ana Agudo Tabuenca

Zaragoza, Julio 2019

El Dr. D. **JOSÉ ANTONIO GIMENO ORNA**, profesor asociado y Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza, y el Dr. D. **DANIEL SÁENZ ABAD**, profesor asociado y Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza

CERTIFICAN:

Como directores de la Tesis Doctoral: "**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE MANEJO DE PACIENTES CON DIABETES DESCOMPENSADA POR GLUCOCORTICOIDES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN**" realizada por Dña. Ana Agudo Tabuena, Licenciada en Medicina por la Universidad de Zaragoza, que cumple todos los requisitos legales para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a nuestro criterio las condiciones de originalidad, rigor científico y metodológico necesario para ser sometido a lectura y discusión ante el Tribunal designado para tal fin.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Zaragoza a 10 de mayo de 2019.

Fdo. Dr. **D. José Antonio Gimeno Orna**

Fdo. Dr. **D. Daniel Sáenz Abad**

*A Juanjo,
a mi madre, a mi padre, y al pequeño Hugo.*

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor José Antonio Gimeno Orna, director de esta tesis. No sé cuánto de estos agradecimientos corresponden con realidad o forman parte de la tradición académica, pero es seguro que este proyecto no habría salido adelante sin él. Por su paciencia, su ayuda continua, sus consejos y ánimos y, sobre todo, por su sinceridad.

Al Doctor Daniel Sáenz Abad, por ser la iniciativa de todo esto, por su ayuda continua y sus ganas de seguir ayudando, por su permanente disponibilidad.

Al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, mis compañeros, por su ayuda y paciencia conmigo y, sobre todo, por sus enseñanzas.

A toda la enfermería de la planta 10 del Hospital, por aguantar diariamente los cambios de tratamiento a última hora de la mañana, por comprenderme y colaborar.

A mi madre, mi maestra. A mi padre, mi inspiración, por su exigencia e infinita sabiduría.

A Jara, mi media mitad.

A Juanjo, por su infinita paciencia, por escucharme, leer, volverme a escuchar y por todos esas tardes de soledad.

A mis amigos y amigas, por estar siempre.

A los pacientes, sin los cuales nada de esto hubiera sido posible.

ÍNDICE

1. HISTORIA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES	17
2. ANATOMÍA Y DESARROLLO EMBRIONARIO DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES	18
2.1. Estructura de las glándulas suprarrenales	19
2.1.1. Zona reticular de la corteza suprarrenal	23
2.1.2. Zona glomerular de la corteza suprarrenal	24
2.1.3. Zona fascicular de la corteza suprarrenal	26
3. HORMONAS ESTEROIDEAS	26
3.1. Hormona adrenocorticotropa (ACTH) y su regulación	26
3.1.1. Receptor de la ACTH y efectos de ella sobre las glándulas suprarrenales	29
3.2. Mecanismos implicados en el funcionamiento y el metabolismo de las hormonas corticoideas	29
3.2.1. Receptores y transcripción génica	29
3.2.1.1. Globulina transportadora de cortisol y metabolismo de las hormonas corticoideas	33
3.3. Efectos de los glucocorticoides (figura 2)	37
3.3.1. Metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos	37
3.3.2. Acción de los glucocorticoides sobre músculo, piel y tejido conectivo	38
3.3.3. Acción de los glucocorticoides sobre el hueso y el metabolismo del calcio	38
3.3.4. Acción de los glucocorticoides sobre el sistema inmunitario y acciones antiinflamatorias	39
3.3.5. Acción sobre el sistema nervioso central	40
3.3.6. Acción de los glucocorticoides sobre los ojos	41
3.3.7. Acción de los glucocorticoides sobre el intestino	41
3.3.8. Acción de los glucocorticoides sobre el crecimiento y desarrollo	42
3.3.9. Acción de los glucocorticoides sobre el sistema endocrino	42
3.3.10. Acción de los glucocorticoides sobre el control de la presión arterial, sobre la sal, y sobre la homeostasis hídrica	43
4. CORTICOIDES TERAPÉUTICOS	45
4.1. Tratamiento prolongado con corticoides, supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y retirada paulatina de los mismos	48
5. DIABETES INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES	50

5.1. Definición	51
5.2. Diagnóstico.....	53
5.3. Factores de riesgo de desarrollo de hiperglucemia esteroidea	54
5.4. Fisiopatología de la diabetes inducida por glucocorticoides	55
5.4.1. Efectos de los corticoides sobre la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula pancreática	56
5.4.1.1. Gluconeogénesis, glucogenolisis y catabolismo de los ácidos grasos inducidos por glucocorticoides.....	58
5.4.1.2. Variabilidad glucémica durante el tratamiento con corticoides.....	59
5.5. Efectos de la hiperglucemia esteroidea	60
5.6. Recomendaciones para el manejo hospitalario de la hiperglucemia esteroidea o diabetes inducida por glucocorticoides durante el ingreso	62
5.6.1. Secretagogos	64
5.6.2. Fármacos sensibilizadores de la insulina.....	64
5.6.3. Fármacos incretinmiméticos	65
5.6.4. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.....	65
5.6.5. Insulina	65
5.7. Recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia esteroidea o diabetes inducida por glucocorticoides tras el alta hospitalaria	68
JUSTIFICACIÓN Y CONTEXTO DEL TRABAJO.....	69
1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	71
2. CONTEXTO EN EL QUE SE ENGLOBA EL TRABAJO	75
HIPÓTESIS	81
OBJETIVOS	85
1. PRINCIPAL.....	87
2. SECUNDARIOS	87
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	91
2. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	91
3. POBLACIÓN EN ESTUDIO	92
3.1. Criterios de inclusión.....	92
3.2. Criterios de exclusión	92
4. PUNTOS FINALES CLÍNICOS	93
4.1. Punto final clínico primario	93
4.2. Puntos finales clínicos secundarios	93

5. VARIABLES RECOGIDAS	93
5.1. Variables demográficas	93
5.2. Variables antropométricas	94
5.3. Variables clínicas	94
5.4. Variables analíticas.....	96
5.5. Variables relacionadas con el control de la glucemia durante el ingreso.....	96
6. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS.....	97
6.1. Método de medición de glucemia capilar.....	98
7. INTERVENCIÓN SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO	99
7.1. Grupo control	99
7.2. Grupo de intervención	99
7.2.1. Instauración de la pauta inicial	100
7.2.2. Ajuste diario del tratamiento	106
8. TIPOS DE INSULINAS ADMINISTRADAS	111
8.1. Insulinas de acción lenta	111
8.2. Insulinas de acción rápida	111
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	111
RESULTADOS	114
1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.....	116
1.1. Control glucémico global.....	119
2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL GRUPO CONTROL	120
2.1. Control glucémico del grupo control.....	123
3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL GRUPO DE INTERVENCIÓN	124
3.1. Control glucémico del grupo de intervención.....	127
4. COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE AMBOS GRUPOS (TABLA 8).....	128
5. COMPARACIÓN DE LOS CONTROLES DE GLUCEMIA ENTRE AMBOS GRUPOS (TABLA 9). 130	
6. CONTROL GLUCÉMICO HOSPITALARIO EN DEPENDENCIA DEL GRUPO DE ASIGNACIÓN. 132	
6.1. Glucemias medias diarias.....	132
6.2. Diferencias ajustadas de glucemias medias y desviación estándar de todas las glucemias durante la hospitalización.	135
6.3. Riesgo de presentar glucemias medias elevadas durante la hospitalización.	136
6.4. Factores predictores de glucemia media superior a 200 mg/dl durante la hospitalización.....	136

7. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL NUEVO PROTOCOLO	137
8. VALORACIÓN DE INTERCONSULTAS AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.....	140
1. PERFIL DE PACIENTES INCLUIDOS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS PUBLICADOS.....	145
2. DIFERENCIAS EN LA PAUTA Y DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES EMPLEADAS	147
3. TIEMPO DE ANÁLISIS DE LOS PROTOCOLOS EN ESTUDIO.....	149
4. DIFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO MANTENIDO DURANTE EL INGRESO	151
5. DIFERENCIAS EN LOS TIPOS Y PAUTAS DE INSULINA UTILIZADAS	151
6. DIFERENCIAS ENCONTRADAS EN EL CONTROL GLUCÉMICO GLOBAL	155
7. VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	165
CONCLUSIONES	170
BIBLIOGRAFÍA.....	180
ANEXOS.....	204
1. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS	206
2. PROTOCOLO GENERAL DE TRATAMIENTO INSULÍNICO PARA PACIENTES DIABÉTICOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL.....	208
3. PROTOCOLO CORTICOIDEO EN ESTUDIO, ESPECIALMENTE DISEÑADO PARA TRATAMIENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS INGRESADOS BAJO TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES.	211

INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Los glucocorticoides son hormonas que se encuentran de forma fisiológica en el ser humano. Son secretados por las glándulas suprarrenales.

Las glándulas suprarrenales fueron descritas anatómicamente por Bartholomeo Eustacius hace aproximadamente 460 años¹. La organización en zonas y la diferenciación entre corteza y médula se describió poco tiempo después. No obstante, el papel fundamental que desarrollan no se describió hasta que Thomas Addison relató los hallazgos encontrados en necropsias de 11 individuos afectados de “Enfermedad de Addison”². En el año 1856, un año después de la descripción de Addison, el científico Brown-Sequard observó que las glándulas suprarrenales resultaban órganos fundamentales para la vida. Este hallazgo fue realizado tras realizar suprarrenalectomías de perros, gatos y cobayas³. William Osler fue el primero que, en el año 1896, administró extracto de suprarrenales a un paciente afectado de insuficiencia suprarrenal primaria (Enfermedad de Addison). Esto se fue repitiendo durante los siguientes 40 años sobre animales y humanos. Finalmente, entre los años 1937 y 1955 se consiguieron aislar las distintas hormonas esteroideas de la corteza suprarrenal, se definió nítidamente su estructura molecular y se consiguieron sintetizar *in vitro*⁴. El hecho de poder producir hormonas corticoideas sintéticas fue un gran avance en el tratamiento antiinflamatorio de pacientes con artritis reumatoide⁵.

A principios del siglo XX, en el año 1920 se descubrió que el funcionamiento de las glándulas suprarrenales estaba supeditado al control hipofisario, y se descubrió la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Ésta se consiguió aislar en el año 1943, gracias a Evans, Li y Simpson⁶. Harvey Cushing había realizado en 1912 un estudio denominado “un síndrome poliglandular”⁷, que con el descubrimiento de Evans, Li y Simpson, pudo correlacionar con la ACTH y la hiperactividad suprarrenal.

Ya alrededor del año 1940 se estudió que, así como las glándulas suprarrenales seguían una regulación hipofisaria, también la ACTH seguía una regulación hipotalámica. Así

pues, se identificó la hormona liberadora de corticotropina (CRH), si bien no se consiguió su caracterización hasta 1981 por Wylie Vale⁸.

Con anterioridad al aislamiento de la CRH, en el año 1955, Conn había descrito el hiperaldosteronismo primario, y poco después se confirmó que la regulación de la aldosterona se veía en gran parte influenciada por la angiotensina II⁹.

2. ANATOMÍA Y DESARROLLO EMBRIONARIO DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

La corteza suprarrenal tiene su origen en el mesodermo, en las células mesenquimales que se encuentran pegadas al revestimiento de la cavidad celómica, próxima al pliegue urogenital (mesonefros). El desarrollo se inicia en la quinta semana del desarrollo embrionario. Es entonces cuando las células mesoteliales empiezan a proliferar e invaden el estroma que tienen alrededor.

Así se forma la corteza suprarrenal primitiva, que puede sintetizar diferentes esteroides en la capa externa de las células mesoteliales, y que da lugar a la corteza suprarrenal definitiva.

La formación suprarrenal queda invadida por células de la cresta neural, que darán lugar a la formación de la médula suprarrenal. A lo largo de la vida fetal, estas células procedentes de la cresta neural segregan únicamente noradrenalina, aunque poco tiempo tras el nacimiento segregan también adrenalina.

A lo largo de la décima semana del desarrollo fetal, las glándulas suprarrenales fetales se ven envueltas en células mesenquimales que acaban formando la cápsula compuesta de colágeno. Es en este momento también cuando se inicia la inervación y la irrigación glandulares.

Aproximadamente en la semana 20 de la gestación, las glándulas suprarrenales presentan un tamaño superior al de los riñones.

Durante el desarrollo fetal e incluso hasta 12 meses post parto existen dos zonas bien diferenciadas; una zona fetal interna grande, y una zona externa definitiva que se acaba diferenciando para dar lugar a las glándulas suprarrenales adultas.

Tras el parto, la corteza suprarrenal fetal ocupa más del 80% de la superficie de la glándula suprarrenal. La zona fetal interna termina por regresar (al sexto mes de vida prácticamente no quedan restos de glándula suprarrenal fetal) y prolifera la zona externa, en la que se diferencian una zona fascicular más interna, y otra zona glomerular externa. La parte reticular se desarrolla después de los primeros 12 meses de vida.

Las glándulas suprarrenales adultas son estructuras de aproximadamente cuatro gramos de peso, dos centímetros de ancho, cinco centímetros de longitud y un centímetro de grosor, que se encuentran sobre la superficie posterointerna de los riñones.

2.1. Estructura de las glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales se dividen en dos zonas principalmente; la corteza y la médula suprarrenal.

En la corteza suprarrenal se pueden diferenciar tres capas; la zona glomerular, que es la más externa, constituye el 15% de la corteza, la zona fascicular, que constituye el 75% de la corteza, y la zona reticular, que es la más interna y constituye el 10% de la corteza suprarrenal. Por último, la medula suprarrenal ocupa la porción más central de las glándulas suprarrenales y representa el 10% de todo el volumen y en ella se encuentran las células cromafines o feocromocitos.

La irrigación sanguínea de las glándulas suprarrenales procede de hasta doce pequeñas arterias de la aorta, frénica inferior, renal, e intercostales. Forman una red subcapsular que nutre y penetra hacia la profundidad de la corteza suprarrenal. Desde el plexo sinusoidal de la zona reticular se drena a la vena central, de ahí a la vena suprarrenal

derecha, que a su vez drena en la vena cava inferior, y la vena suprarrenal izquierda drena en la vena renal izquierda.

En la corteza suprarrenal se producen las hormonas esteroideas, de las cuales existen principalmente tres; glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales. Los glucocorticoides son el cortisol y la corticosterona, los mineralocorticoides son la aldosterona y desoxicorticosterona, y los esteroides sexuales son los andrógenos principalmente.

La médula suprarrenal está formada principalmente por las células cromafines o feocromocitos, denominados así porque tras la tinción con ácido crómico se oscurecen sus gránulos citoplasmáticos por oxidación de la adrenalina y noradrenalina. Éstos contienen la melanina. En su interior se producen las catecolaminas (contienen catecol y una cadena lateral con un grupo amino). La adrenalina se sintetiza y almacena en la médula suprarrenal y de ahí es liberada a la circulación. Por su parte, la noradrenalina se sintetiza y almacena, además de en la médula suprarrenal, en los nervios simpáticos periféricos. El precursor de la noradrenalina, la dopamina, también se sintetiza en la médula suprarrenal y en los nervios simpáticos periféricos, y su principal papel es de neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC). El papel de las catecolaminas es fundamentalmente a nivel cardiovascular y metabólico; aumentan los valores de presión arterial, la velocidad de conducción cardíaca, aumentan la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Una gran cantidad de células contienen receptores adrenérgicos. El desarrollo de fármacos agonistas y antagonistas de los receptores α y β adrenérgicos ha sido un gran avance para el tratamiento de varias patologías; hipertensión arterial, angina de pecho o asma son algunos ejemplos.

El origen de todas las hormonas esteroideas deriva del ciclopentanoperhidrofenanteno, o sea, de tres anillos ciclohexano y un anillo ciclopentano. El colesterol es la molécula precursora de toda la esteroidogénesis suprarrenal. La mayor parte de dicho colesterol procede de la circulación, en forma de lipoproteínas de baja densidad (LDL)¹⁰. La corteza suprarrenal cuenta en su superficie celular con receptores específicos para las LDL¹¹, las internaliza y ya en situación intracelular se fusionan con lisozimas, que rompen a las LDL, liberando colesterol libre¹². Se cree que también hay una síntesis de novo de colesterol

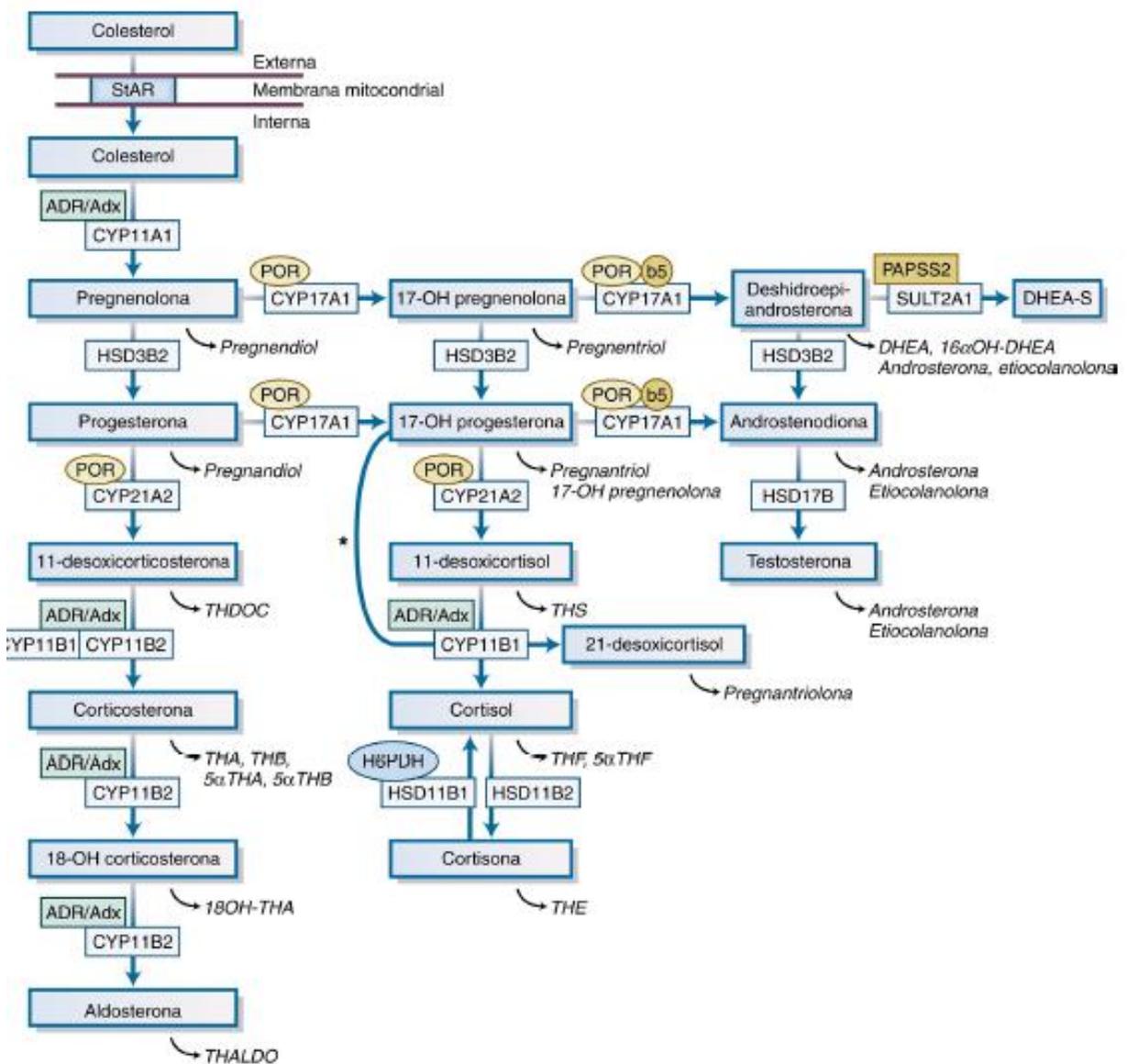
suprarrenal, dado que de ser la anteriormente descrita la única forma de conseguir el colesterol para iniciar la esteroidogénesis, pacientes con alteraciones como la abetalipoproteinemia o pacientes con receptores de LDL defectuosos, tendrían un déficit esteroideo permanente.

En la esteroidogénesis están implicadas varias enzimas (enzimas del citocromo P450, enzimas CYP11B, enzima P450 oxidoreductasa o P450 CYP17). Mutaciones en genes que codifican para alguna de estas enzimas producen distintas patologías en los humanos¹³. Las enzimas que se encargan del desdoblamiento de la cadena lateral del colesterol y las del grupo CYP11B están situadas en las mitocondrias, y necesitan un sistema de transferencia de electrones, que se da gracias a una adrenodoxín-reductasa, y así hidroxilar y oxidar esteroides^{14,15}. La esteroidogénesis tiene tres vías principales (figura 1). Tras ser captado el colesterol en la mitocondria, se desdobla gracias a la enzima P450 de desdoblamiento de la cadena lateral del colesterol dando lugar a la pregnenolona¹⁶. Ésta se transforma en progesterona mediante la acción de la 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β -HSD)¹⁷. La progesterona pasa a 17-hidroxi-progesterona gracias a la enzima CYP 17-alfa-hidroxilasa. La acción de la 17α -hidroxilasa es fundamental para la síntesis de glucocorticoides. Sin embargo, la zona glomerular de la corteza suprarrenal no expresa dicha enzima. La 17α -hidroxilasa también tiene actividad 17,20-liasa, siendo capaz de pasar de 17-OH-pregnenolona a deshidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona¹⁸, aunque fundamentalmente la síntesis de androstenediona se debe a la conversión de DHEA en androstenediona gracias a la acción de la 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

La hidroxilación en el carbono 21 tanto de la zona glomerular (la progesterona), como de la zona fascicular (17-hidroxi-progesterona) tiene lugar gracias a la enzima 21-alfa-hidroxilasa, que transforma la progesterona en desoxicorticosterona (DOC) en la zona glomerular, y la progesterona en 11-desoxicortisol en la zona fascicular¹⁹. Finalmente, el paso previo a la síntesis de cortisol tiene lugar en el interior mitocondrial, donde gracias a la 11-beta-hidroxilasa se transforma el 11-desoxicortisol en cortisol²⁰. Esta misma enzima convierte en la zona glomerular la desoxicorticosterona en corticosterona. La última conversión descrita también puede ser catalizada por la aldosterona sintasa o 18-

beta-hidroxilasa (CYP11B2) que, a su vez, también transforma corticosterona en aldosterona (existe un paso previo de corticosterona a 18-hidroxi-corticosterona que también realiza la aldosterona sintasa)²¹. Por ello, la 18-beta-hidroxilasa tiene acción de 11 β -hidroxilación, 18-hidroxilación y 18-metil oxidación consiguiendo así la estructura de la aldosterona.

Figura 1. Esteroidogénesis suprarrenal.



De Williams, et al. Tratado de Endocrinología.

Los esteroides pueden ser nombrados según su nombre común (aldosterona, corticosterona), o según su estructura química, tal y como la define la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Según su estructura química, los estrógenos tienen 18 átomos de carbono, los andrógenos 19 átomos de carbono, y los glucocorticoides y progestágenos tienen 21 átomos de carbono. Para el uso clínico habitual se denominan mediante su nombre común.

2.1.1. Zona reticular de la corteza suprarrenal

La capa reticular de la corteza suprarrenal es una zona bien diferenciada de la zona fascicular en su borde externo y de la médula suprarrenal en su borde interno.

Es la región encargada de la síntesis de andrógenos y estrógenos suprarrenales.

En las mujeres premenopáusicas los andrógenos suprarrenales representan más del 50% del total de andrógenos que tienen²². En los hombres, por el contrario, dado que tienen una mayor producción de andrógenos testiculares, la contribución de los andrógenos suprarrenales es mucho menor.

Los principales andrógenos producidos en la corteza suprarrenal son: la deshidroepiandrosterona (DHEA), la deshidroepiandrosterona sulfato (DHEAs), la androstenediona y la testosterona.

Se segregan unos 20 mg al día de DHEA, DHEAs y androstenediona. La DHEA es un andrógeno con actividad de esteroide sexual débil; de éste se producen unos 4 mg al día. De DHEAs se secretan entre 7 y 15 mg al día, siendo inferior la cantidad de androstenediona (1,5 mg al día) y mucho menor la de testosterona (0,05 mg al día).

Pese a tener actividad débil, la DHEA puede convertirse en andrógenos y estrógenos mediante la actividad de diversas enzimas como la 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa, la aromatasa, y una familia de isoenzimas 17-beta hidroxisteroide

deshidrogenasas. La aromatasas ejerce su acción principalmente en tejidos periféricos. La DHEAs sí que se vuelve biológicamente activa. La sulfatación de DHEA se produce por la DHEA sulfotransferasa (SULT2A1) formando así DHEAs²³.

La secreción de andrógenos está también regulada por la ACTH, aunque es tan distinta la liberación de glucocorticoides y de andrógenos, que hay autores que se plantean la existencia de una hormona estimulante de andrógenos corticales (CASH). Tanto la DHEA, como la androstenediona se liberan siguiendo un ritmo circadiano parecido al del cortisol²⁴.

Existen diferentes hechos que llevan a pensar en la posibilidad de que haya una hormona liberadora de andrógenos, entre los que se encuentran:

- Cuando se administra de forma crónica dexametasona a dosis altas, el cortisol queda completamente suprimido, pero no así la DHEA, que sólo disminuye un 20%.
- La DHEA tiene una mayor sensibilidad a la administración aguda y a dosis bajas de dexametasona.
- En situaciones de enfermedad o trastornos de la conducta alimentaria como la anorexia nerviosa, se observa una disminución de la DHEA, sin modificación (o ligero aumento) del cortisol.
- Cuando se inicia entre los 6-8 años la adrenarquia, no hay cambios en la producción de cortisol, pero sí que se observa un aumento de la DHEA.
- Durante el envejecimiento existe un aumento en la producción de DHEA, sin que se vea modificada la concentración de cortisol.

2.1.2. Zona glomerular de la corteza suprarrenal

La zona glomerular ocupa un 15% de la corteza suprarrenal. En ella se producen los mineralocorticoides, fundamentalmente la aldosterona. La enzima encargada del último paso en la conversión de corticosterona a 18-hidroxi-corticosterona, y de 18-hidroxi-

corticosterona a aldosterona es la aldosterona sintasa o 18-beta-hidroxilasa (CYP11B2)²⁵, y se expresa únicamente en esta zona de la corteza suprarrenal.

Se secreta una cantidad de entre 100-150 microgramos de aldosterona al día.

La regulación de la secreción de aldosterona viene mediada fundamentalmente por la acción de la angiotensina II, el potasio, y en mucha menor medida por la ACTH.

Existen diferentes sustancias que pueden inhibir la secreción de la aldosterona como pueden ser la dopamina, la somatostatina, la heparina y el péptido natriurético atrial.

La desoxicorticosterona y la corticosterona se sintetizan tanto en la zona glomerular, como en la fascicular, por lo que pueden actuar como mineralocorticoides en caso de alguna alteración del metabolismo de la cortisona. Esto es relevante en los casos de hipertensión arterial, enfermedad renal, y síndrome de secreción de hormona adrenocorticotropa ectópica.

El estímulo que ejercen el potasio y la angiotensina II para aumentar la liberación de aldosterona lo hacen principalmente a través del aumento de la transcripción de la enzima aldosterona sintasa o CYP11B2 y el desarrollo de vías de señalización intracelular comunes. El potasio media en la despolarización de la membrana abriendo así los canales de calcio. La angiotensina II se une al receptor de superficie de la angiotensina I y activa la fosfolipasa C²⁵. La ACTH, como ya se ha mencionado, es un estímulo mucho menor para la liberación de aldosterona y es variable en función de si se trata de una situación aguda o crónica. No tiene acción sobre la actividad de la enzima aldosterona sintasa, ni sobre su transcripción genética. Es por este motivo que los pacientes afectados de insuficiencia suprarrenal secundaria no tengan un déficit de aldosterona, porque tienen alteración en la concentración de ACTH, pero tienen inalterado el eje renina-angiotensina-aldosterona.

2.1.3. Zona fascicular de la corteza suprarrenal

La zona fascicular de la corteza suprarrenal constituye más del 75% del total de la corteza suprarrenal.

En dicha zona se sintetizan los glucocorticoides. Los glucocorticoides siguen un ritmo circadiano y se segregan en una cantidad de entre 10-20 mg al día.

3. HORMONAS ESTEROIDEAS

3.1. Hormona adrenocorticotropa (ACTH) y su regulación

La síntesis y liberación de las hormonas esteroideas están reguladas por la ACTH. Ésta tiene 39 aminoácidos y se produce en la adenohipófisis o hipófisis anterior, su precursor es una molécula mucho mayor, la proopiomelanocortina (POMC), de 241 aminoácidos²⁶. Los primeros 24 aminoácidos de la estructura de la ACTH son comunes en todas las especies. De hecho, el Synacthen®, que es la ACTH sintética usada para los test de estímulo tiene dicha estructura. La POMC tiene una función sobre la glándula suprarrenal mínima.

La ACTH se libera de forma pulsátil manteniendo un ritmo circadiano, siendo máximos los niveles nada más despertarse y disminuyendo progresivamente a lo largo del día, siendo mínimos antes de dormirse²⁷. De media, en los hombres hay unos 18 pulsos de liberación de ACTH, mientras que en las mujeres hay 10 pulsos a lo largo del día. La frecuencia en que se dan esos pulsos es mayor entre las cinco y las nueve de la mañana, y es mucho menor entre las seis y las doce de la noche²⁸. En los casos de trabajos a turnos o viajes largos con gran diferencia horaria, parece que son necesarias hasta dos semanas para que el ritmo circadiano se reajuste nuevamente. Se ha visto que la ingesta de alimentos también regula la liberación de ACTH.

La POMC además de desdoblarse en ACTH, también se escinde produciendo hormonas estimulantes de los melanocitos, como la MSH, α , β , y γ ²⁶. Se cree que la hiperpigmentación de los pacientes que padecen insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune (enfermedad de Addison) es debida en mayor medida a la gran concentración de ACTH, y no tanto a la secreción de MSH- α .

Pese a que la POMC se expresa también en otros tejidos extrahipofisarios como el cerebro, el hígado, el riñón, la placenta y las gónadas^{29,30}, en estos tejidos no tiene la opción de segregarse ni de ser activo por disponer de un RNA mensajero diferente al que se encuentra en la adenohipófisis. En algunos tumores malignos, sí que hay expresión ectópica de POMC con liberación de ACTH porque sí que hay expresión de RNA mensajero de tamaño similar al hipofisario como para que sea posible su expresión^{31,32}.

Por otro lado, la expresión de POMC en las neuronas hipotalámicas, especialmente al escindir en MSH- α interacciona con receptores MCR-4 (receptores de melanocortina 4) y se hace fundamental en la regulación del apetito y de la homeostasis energética³³.

A su vez, la POMC está regulada por la CRH, y por la arginina vasopresina (AVP)^{34,35}. Existen otros reguladores de la POMC como el estrés, el ritmo circadiano endógeno, y el propio cortisol que ejerce de retroalimentación negativa. La CRH ovina es más potente y tiene una mayor vida media, por lo que es la utilizada en los métodos diagnósticos en humanos³⁶. La CRH es un péptido de 41 aminoácidos sintetizado en el núcleo paraventricular hipotalámico³⁷. Se libera a la hipófisis, donde se une a los receptores tipo I de la CRH en la adenohipófisis y estimula la activación del gen de la POMC. La CRH también se sintetiza en otros tejidos, como el tubo digestivo, la placenta y los testículos. El control de la CRH sobre la ACTH parece que también se ve ligado a otros factores como la angiotensina II, el péptido natriurético atrial y otros péptidos vasoactivos³⁸.

Existen otros mecanismos de regulación de la ACTH.

- Determinadas citocinas proinflamatorias como la interleucina 1, interleucina 6, y el factor de necrosis tumoral α (TNF α) aumentan la secreción de ACTH^{39,40}.

- El estrés físico (fiebre, quemaduras, esfuerzo físico importante, cirugía, hipoglucemia grave o hipotensión) aumentan la ACTH y el cortisol.
- El estrés psicológico agudo también eleva el cortisol, pero parece que en estados de patología psiquiátrica crónica los niveles no se encuentran elevados. Sin embargo, en la depresión sí que se observan niveles elevados de cortisol plasmático.

En cuanto a la regulación negativa, o sea, a la retroalimentación negativa de la liberación de ACTH, resultan de gran importancia los propios glucocorticoides. En función de su potencia, duración de administración, dosis y semivida, son capaces de inhibir la transcripción de la POMC adenohipofisaria y la síntesis y liberación del RNA mensajero de la CRH y de la AVP hipotalámicas.

El efecto inhibitorio puede ser tan potente como para llegar a mantener suprimido el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal durante meses tras finalizar la administración de glucocorticoides exógenos. Es por ello que, ante una administración crónica de glucocorticoide exógeno y un cese abrupto, debe preverse una posible insuficiencia suprarrenal y tratarse antes de que se manifieste clínicamente hasta la recuperación del eje normal. Esto mismo puede ocurrir en los pacientes con adenomas suprarrenales secretores de cortisol (Síndrome de Cushing) que se intervienen quirúrgicamente.

Por el contrario, en el caso de la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), la retroalimentación es positiva, existiendo una hipersecreción de ACTH. También existe el síndrome de resistencia a los glucocorticoides, cuya etiología es una mutación en el receptor glucocorticoideo, que hace que ese feed back negativo no se perciba y haya una hipersecreción de ACTH y de cortisol.

3.1.1. Receptor de la ACTH y efectos de ella sobre las glándulas suprarrenales

Las células de la corteza suprarrenal expresan receptores de melanocortina 2, que tienen acopladas proteínas G. La ACTH se fija a dichos receptores y mediante transducción de señales mediadas por la adenilato ciclasa, el monofosfato de adenosina cíclico, y el calcio extracelular e intracelular se activan los efectos de la ACTH. Éstos pueden ser de acción inmediata o a largo plazo, aunque independientemente de eso el objetivo final es la esteroidogénesis y el crecimiento de las glándulas suprarrenales.

La esteroidogénesis se pone en marcha gracias a la liberación de colesterol libre mediada por la StAR (proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda) a la enzima CYP11A1 en la membrana interna de las mitocondrias.

De forma crónica (se considera tras 24-26 horas de exposición a la ACTH), ésta aumenta la síntesis de todas las enzimas esteroidogénicas. También aumenta la síntesis de receptores de LDL (lipoproteínas de baja densidad) y de HDL (lipoproteínas de alta densidad), y además, induce hiperplasia e hipertrofia del tejido suprarrenal.

3.2. Mecanismos implicados en el funcionamiento y el metabolismo de las hormonas corticoideas

3.2.1. Receptores y transcripción génica

El cortisol y la aldosterona pueden ejercer su acción tras ser captados de la circulación sanguínea y después de unirse a receptores intracelulares de glucocorticoides y mineralocorticoides. Dichos receptores pertenecen a la familia de receptores de hormonas tiroideas y esteroideas de factores de transcripción que tienen un dominio C-terminal de unión al ligando, un dominio de unión central al DNA (ácido desoxirribonucleico) que interacciona con secuencias de DNA específicas en los genes diana, y finalmente un

dominio N-terminal que es muy variable. Pese a que hay un solo gen que codifica a los receptores de glucocorticoides y de mineralocorticoides, se han descrito varias variantes de escisión⁴¹⁻⁴³. Posteriormente, se producen diferentes procesos de modificación postraduccional que son específicas de cada tejido como, por ejemplo, procesos de ubiquitinización, sumoilación, o fosforilación. Las características de los receptores unidos a estos procesos variables se cree que es lo que explica que los corticoides tengan acciones tan diferentes⁴⁴⁻⁴⁶.

La acción de los glucocorticoides se ha estudiado más que la de los mineralocorticoides. La activación del complejo receptor de esteroides se produce tras la unión de la hormona esteroidea al receptor de glucocorticoides alfa en el citosol. Esta activación conlleva la disociación de las proteínas de shock térmico, la HSP70 y la HSP90⁴⁶. Tras la translocación al núcleo, la transcripción del gen resulta estimulada o inhibida una vez unidos los complejos receptor glucocorticoides-ligandos dimerizados a unas secuencias específicas de DNA que se encuentran en las regiones promotoras de los genes diana⁴⁷. Como resultado se genera una secuencia CGTACAnnnTGTACT que se une a dos asas del DNA en la región del dominio de unión del DNA al receptor de glucocorticoides, denominada “dedos de zinc”. De esta forma, queda estabilizado el complejo RNA polimerasa II, haciendo más fácil la transcripción génica. El receptor de glucocorticoides alfa tiene la capacidad de actuar como regulador negativo de la transcripción. Se ha visto que las mutaciones naturales en el receptor de glucocorticoides (como ocurre en el Síndrome de resistencia a los glucocorticoides), y las mutaciones in vitro del mismo han puesto en evidencia que existen regiones imprescindibles del receptor, que son responsables de la unión y de la transactivación⁴⁸, aunque también se precisan otros factores que puedan conferir una especificidad de tejido de la respuesta, como factores coactivadores y correceptores⁴⁹.

La interacción entre el receptor de glucocorticoides y dos factores de transcripción en particular resulta de importancia en la mediación de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides. Estas interacciones específicas explican los efectos que los glucocorticoides tienen sobre los genes que no contienen elementos de respuesta glucocorticoidea en sus regiones promotoras. La proteína activadora-1 (AP-1) incluye en

su estructura las subunidades Fos y Jun. Esta proteína es un factor de transcripción proinflamatorio activado por varias citocinas y por el éster forbol. El complejo del receptor de glucocorticoides-ligando puede unirse a c-jun y así evitar la interacción con el sitio AP-1. Esta inhibición se denomina efecto transrepresor de los glucocorticoides⁵⁰. Existe de forma similar un antagonismo funcional entre el receptor de glucocorticoides y el factor nuclear κ B (NF- κ B). Éste es un factor de transcripción que se expresa en multitud de tejidos y activa varios genes implicados en el desarrollo linfocitario, en la respuesta inflamatoria y en la defensa del huésped y la apoptosis⁵¹. Gracias a las múltiples funciones que ejercen los corticoides, se han descubierto cientos de genes que responden al efecto de los glucocorticoides.

Algunos de los genes que son regulados por los glucocorticoides o por receptores de glucocorticoides según el lugar de acción son:

1. A nivel del Sistema Endocrino:

- Genes inducidos: bFGF, VIP, Endotelina, RXR, gen receptor de GHRH, receptores de péptidos natriuréticos.
- Genes inhibidos: GR, PRL, POMC/CRH, PTHrP y gen de la vasopresina.

2. A nivel metabólico:

- Genes inducidos: PPAR- γ , tirosina aminotransferasa, PEPCK, colesterol 7 α -hidroxilasa, glutamina sintasa, C/EBP/ β , glucógeno sintasa, glucosa-6-fosfatasa, leptina y γ -fibrinógeno.
- Genes inhibidos: triptófano hidroxilasa y el gen de la metaloproteasa.

3. En el Sistema inmune:

- Genes inducidos: haptoglobina, p21, p27 y p57, lipocortina y el gen I κ B (inhibidor del NF- κ B).
- Genes inhibidos: TNF- α , IFN- γ , E-selectina, interleucinas, ICAM-1, iNOS y el gen de la ciclooxigenasa 2.

4. En relación con el crecimiento y desarrollo:

- Genes inducidos: gen de la proteína tensioactiva A, B y C.
- Genes inhibidos: gen de la Fibronectina, kinasas dependientes de ciclinas, gen de la eritropoyetina, NGF, α -fetoproteína y las ciclinas G1.

5. A nivel del hueso:

- Genes inducidos: gen receptor de andrógenos, gen de la fosfatasa alcalina, IGF-BP-6 y gen receptor de calcitonina.
- Genes inhibidos: osteocalcina y collagenasa.

6. A nivel de los canales y transportadores:

- Genes inducidos: gen del canal epitelial del sodio (ENaC) α , β y γ ., kinasas inducida por suero y glucocorticoides (SGK) y gen de la aquaporina 1.

A diferencia de la gran variedad de acciones que realizan los glucocorticoides, los mineralocorticoides tienen un papel más limitado, principalmente estimulan el transporte de sodio en la nefrona distal, colon distal y glándulas salivales⁵² Este estímulo está mediado por la inducción del canal de sodio apical compuesto por las unidades α , β y γ ⁵³, y por las subunidades α_1 y β_1 de la sodio-potasio-adenosín trifosfatasa basolateral (también denominada ATPasa)⁵⁴ gracias a la regulación de la transcripción de un gen inducido por la aldosterona, por la kinasa inducida por suero y por los glucocorticoides (SGK)⁵⁵. La aldosterona se une al receptor de mineralocorticoides, fundamentalmente en el citosol. A continuación se produce la translocación del complejo hormona-receptor en el núcleo.

Los receptores de glucocorticoides y de mineralocorticoides tienen una estructura similar. El 57% en el dominio de unión a glucocorticoides, y el 94% en el dominio de unión a DNA. Por ello, ocasionalmente hay unión de ligandos con aldosterona al receptor de glucocorticoides y unión de cortisol al receptor de mineralocorticoides. Se ha visto incluso en situación *in vitro* que el receptor de mineralocorticoides tiene la misma

afinidad para la aldosterona, el cortisol y la corticosterona⁴². La especificidad de la aldosterona por el receptor de mineralocorticoides se la da gracias al metabolismo del cortisol “prerreceptor” por la acción de la enzima 11β -HSD 2, que se encarga de inactivar al cortisol y a la cortisona a metabolitos 11-ceto inactivos, pudiendo así la aldosterona unirse al receptor de mineralocorticoides⁵⁶. Las acciones de la aldosterona van más allá de la acción clásica en el epitelio transportador de sodio, ya que se ha visto que la aldosterona puede inducir fibrosis cardíaca y cambios inflamatorios a nivel de la circulación renal, aunque de momento no se conocen bien las vías de señalización subyacentes. Sí que se sabe que con antagonistas de la aldosterona (espironolactona o eplerenona) los efectos pueden ser reversibles⁵⁷.

Existe cada vez más evidencia de que hay efectos de los glucocorticoides y mineralocorticoides no mediados por los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides, es decir, efectos no genómicos. Se trata de respuestas en segundos o minutos tras la exposición a corticoides que estarían mediadas por receptores acoplados a una membrana, pero que aún no se han podido aislar y caracterizar^{58,59}.

3.2.1.1. Globulina transportadora de cortisol y metabolismo de las hormonas corticoideas

Más del 90% del cortisol plasmático está unido a proteínas, fundamentalmente a la globulina transportadora de cortisol α_2 (CGB). Esta globulina es una proteína formada por 383 aminoácidos, que es sintetizada en el hígado y se une al cortisol con gran afinidad. Sin embargo, la afinidad de la CGB por los glucocorticoides sintéticos es muy baja, a excepción de la prednisolona, que muestra una afinidad entorno a un 50% en comparación con la del cortisol. La concentración plasmática de CGB suele ser de 700 nmol/l, y dicha concentración se ve influenciada por diferentes situaciones. Los estrógenos, por ejemplo, aumentan las concentraciones de CGB circulante, también lo hace la hepatitis crónica activa. Sin embargo, las concentraciones de CGB disminuyen en pacientes con ingesta de glucocorticoides exógenos, en pacientes con cirrosis hepática, hipertiroidismo y aquellos pacientes afectados por síndrome nefrótico.

La disminución de CBG por aumento de estrógenos es tal, que en el embarazo hay que tenerlo en cuenta a la hora de determinar cortisol basal, dado que las concentraciones de estrógenos pueden llegar a duplicarse o triplicarse durante el embarazo. También es importante su consideración en mujeres que toman estrógenos exógenos.

Existen alteraciones hereditarias en la síntesis de CBG, aunque estas son infrecuentes. En ellas se puede observar: una elevación en las concentraciones de CBG, déficit parcial y completo de CBG, o anomalías de CBG que tienen menor afinidad por el cortisol^{60,61}. Las alteraciones en la concentración de CBG modifican la concentración plasmática de cortisol total, pero la concentración de cortisol libre es normal. Es esa fracción de cortisol circulante libre la disponible para su transporte al interior de los tejidos y para ejercer su actividad biológica. El cortisol libre urinario representa únicamente el 1% de la secreción de cortisol y corresponde al cortisol libre excretado por los riñones.

La vida media del cortisol plasmático circulante oscila entre los 70 y los 120 minutos. Los pasos principales del metabolismo del cortisol son⁶²:

1. Interconversión del grupo 11-hidroxilo (cortisol y compuesto F de Kendall) a grupo 11-oxo (cortisona y compuesto E) gracias a la actividad de la enzima 11 β -HSD^{63,64}. Tras esto, el metabolismo del cortisol y de la cortisona siguen vías similares.
2. Reducción de la unión C4-C5 para formar dihidrocortisol (DHF) o dihidrocortisona (DHE), que se sigue de la hidroxilación a 3-oxo-grupo formando así tetrahydrocortisol (THF) y tetrahydrocortisona (THE). La reducción del enlace doble C4-C5 se lleva a cabo, bien por la 5 β -reductasa o por la 5 α -reductasa dando lugar a 5 β -THF y 5 α -THF (alo-THF) respectivamente. En población normal predominan los metabolitos 5 β en proporción dos a uno respecto a 5 α -THF (alo-THF). La tetrahydrocortisona, el alo-THF y el tetrahydrocortisol se conjugan rápidamente con el ácido glucurónico y son eliminados por la orina.
3. A continuación se reduce el grupo 20-oxo, o por la 20 α -HSD o por la 20 β -HSD, produciéndose así α y β cortoles y cortolonas a partir del cortisol y de la cortisona respectivamente. La reducción en la posición C20 también se puede producir sin

necesidad de reducirse el anillo A, dando así lugar a 20α -hidroxicortisol y a 20β -hidroxicortisol.

4. Hidroxilación en C6 para, de esta forma, formar 6β -hidroxicortisol.
5. Se produce un desdoblamiento de THF y THE a los esteroides C19 11-hidroxi y 11-oxo androsterona o eticolanolona.
6. Hay una oxidación en la posición C21 de los cortoles y cortolonas formando así metabolitos ácidos cortólico y cortolónico, que son muy polares.

Se calcula que en torno a un 50% del cortisol segregado se elimina en la orina como tetrahydrocortisol, alo-tetrahydrocortisol, y tetrahydrocortisona. Otro 25% se eliminaría en forma de cortoles y cortolonas, el 10% como esteroides C₁₉, y otro 10% como ácidos cortólico y cortolónico. El 5% restante lo forman esteroides libres no conjugados como el cortisol, la cortisona y los metabolitos 6β y $20\alpha/20\beta$.

El hígado es considerado el lugar donde mayoritariamente se produce el metabolismo del cortisol. Sin embargo, muchas de las enzimas que actúan en dicho metabolismo se han descrito en el riñón de los mamíferos, especialmente en la inactivación del cortisol a cortisona por la 11β -HSD2. Además, esta vía es también cuantitativamente la más importante. Es más, el grupo hidroxilo en C11 se relaciona en parte con la bioactividad de los glucocorticoides. La cortisona tiene un grupo oxo en C11, que lo hace un esteroide inactivo, por lo que la 11β -HSD que se expresa en los tejidos periféricos juega un papel fundamental en la regulación de la acción de las hormonas corticoideas.

Existen dos isoformas diferentes de 11β -HSD; la tipo 1, que es la oxorreductasa que depende del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH), expresado fundamentalmente en el tejido hepático, y que confiere actividad a la cortisona administrada por vía oral, ya que convierte la cortisona en cortisol. El tipo 2 es una deshidrogenasa que depende del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)⁶⁴. La 11β -HSD2 es la enzima encargada de inactivar el cortisol a cortisona y hace que la aldosterona se fije al receptor de mineralocorticoides in vivo. Se expresa de forma conjunta con el receptor de mineralocorticoides en riñones, colon y glándulas salivales.

En caso de que este mecanismo protector enzimático se alterase, el cortisol podría actuar de mineralocorticoide. De ahí la existencia de algunas formas de hipertensión de origen endocrino, como la ingesta de regaliz, el exceso de mineralocorticoides aparente y el estado de exceso de mineralocorticoides que caracteriza al síndrome de ACTH ectópica^{63,65}.

Existen patologías que afectan al metabolismo de los corticoides; así por ejemplo, en el hipertiroidismo se produce un aumento del metabolismo y aclaramiento del cortisol, y en el hipotiroidismo se produce una disminución del metabolismo y aclaramiento del cortisol. Esto se debe fundamentalmente a que la hormona tiroidea actúa sobre la 11 β -HSD y las 5 α y 5 β reductasas hepáticas⁶⁴. La IGF1 aumenta el metabolismo del cortisol al inhibir a la 11 β -HSD1 hepática encargada de convertir cortisona en cortisol⁶⁶. Aunque la 6 β -hidroxilación sea habitualmente una vía menor, el mismo cortisol induce a la 6 β -hidroxilasa de forma que la eliminación de 6 β -hidrocortisol está muy aumentada en los pacientes con Síndrome de Cushing⁶⁷. Existen, además, fármacos que aumentan el metabolismo del cortisol, como la fenitoína y la rifampicina, que aumentan su aclaramiento por la vía de la 6 β -hidroxilasa⁶⁸.

En pacientes con enfermedad renal crónica existe una alteración en el aclaramiento del cortisol por una menor conversión en el riñón de cortisol a cortisona⁶⁹.

Por lo previamente descrito, hay que tener en consideración las implicaciones clínicas que tiene en los pacientes con acromegalia, disfunción tiroidea y enfermedad renal, así como en aquellos en tratamiento sustitutivo con glucocorticoides exógenos.

Se ha visto que el tratamiento con rifampicina a pacientes afectados de enfermedad de Addison puede llegar a desencadenar una crisis suprarrenal al verse aumentado el metabolismo del cortisol, y que puede que sea necesario aumentar la dosis del tratamiento sustitutivo con hidrocortisona en pacientes que vayan a ser tratados con dicho fármaco⁷⁰. Asimismo, es posible que sea necesario aumentar las dosis de hidrocortisona en pacientes que desarrollan hipertiroidismo, así como reducirla en pacientes con un déficit de hormona de crecimiento no tratado.

El metabolismo de la aldosterona también se produce en hígado y riñones. En el hígado se produce una reducción tetrahidro y se elimina en la orina como derivado 3-glucurónico tetrahidroaldosterona. En el riñón tiene lugar la conjugación glucurónica en la posición 18, igual que el metabolismo del 3α y $5\alpha/5\beta$ del esteroide libre⁷¹. Por la presencia del grupo aldehído en la posición C18, la aldosterona no se metaboliza por la 11β -HSD⁷². Existe un aclaramiento disminuido de aldosterona en el hígado cuando los pacientes padecen cirrosis hepática, ascitis o insuficiencia cardiaca congestiva grave.

3.3. Efectos de los glucocorticoides (figura 2)

3.3.1. Metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos.

Los glucocorticoides tienen el poder de aumentar la glucemia plasmática gracias a su acción sobre el metabolismo del glucógeno, proteínas y lípidos. El cortisol estimula que se deposite glucógeno en el hígado aumentando la síntesis de glucógeno sintetasa e inhibiendo la glucógeno fosforilasa, que es una enzima movilizadora del glucógeno⁷³. Hay un aumento de la producción hepática de glucosa gracias a la activación de las enzimas encargadas de la gluconeogénesis, como la glucosa-6-fosfatasa y la fosfoenolpiruvato kinasa (PEPCK)⁷⁴. En el músculo y la grasa, considerados como los tejidos periféricos, el cortisol inhibe que se capte y use la glucosa⁷⁵.

La lipólisis se activa en el tejido adiposo, dando lugar a una liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación sanguínea. De este modo, hay un aumento de los triglicéridos circulantes totales así como del cortisol, y una disminución del colesterol HDL.

Además, los glucocorticoides tienen un efecto permisivo con otras hormonas como el glucagón y las catecolaminas. Como consecuencia de todo ello, hay un aumento de la resistencia a la acción de la insulina y un aumento de las concentraciones de glucosa plasmática por el catabolismo aumentado de las proteínas y de los lípidos.

Los corticoides estimulan la adipogénesis y con ello la diferenciación de los adipocitos gracias a una activación transcripcional de genes clave de diferenciación, como pueden ser la lipoproteinlipasa, el glicerol-3-fosfato deshidrogenasa y la leptina⁷⁶. A la larga, el efecto de los glucocorticoides sobre el tejido adiposo resulta en un aumento del depósito visceral de grasa⁷⁷. Este depósito a nivel visceral o central podría explicarse porque hay una mayor expresión del receptor de glucocorticoides⁷⁸ y de la isoenzima 11 β -HSD1 en el tejido visceral que en el tejido graso subcutáneo⁷⁹.

3.3.2. Acción de los glucocorticoides sobre músculo, piel y tejido conectivo.

Se producen cambios catabólicos en piel, tejido conectivo y músculo, además del ya mencionado aumento de resistencia a la acción de la insulina. En los tejidos cutáneo y conectivo hay una inhibición por parte de los glucocorticoides de la división de las células epidérmicas y de la síntesis de DNA. Además, hay una reducción en la síntesis y producción de colágeno⁸⁰. El efecto de los glucocorticoides sobre el tejido muscular da como resultado una atrofia muscular, sin llegar a necrosis. Esto parece que es más específico de las fibras musculares tipo II o también denominadas “fásicas”. Hay también una disminución en el anabolismo de proteínas musculares.

3.3.3. Acción de los glucocorticoides sobre el hueso y el metabolismo del calcio.

Se produce una inhibición de los osteoblastos, por lo que hay una mayor tendencia a la osteopenia y osteoporosis en aquellos pacientes tratados con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides⁸¹. Dado que hay un 1% del global de la población occidental tratada de forma crónica con glucocorticoides, la osteoporosis inducida por ellos afecta al 50% de dicha población, convirtiéndose así en un problema cada vez de mayor relevancia y prevalencia⁸². Se sabe que hay mayor probabilidad de afectación cuando el periodo de tratamiento supera los 12 meses. Sin embargo, la patología más preocupante que se puede

dar sobre el hueso es la osteonecrosis o necrosis avascular, que afecta fundamentalmente a la cabeza femoral. Es una patología que evoluciona de forma rápida y focal y afecta a la calidad del hueso. Causa intenso dolor y colapso óseo, que llega a precisar incluso de colocación de una prótesis de cadera. Esta afectación no tiene predilección por edades y puede llegar a darse con dosis bajas de corticoides, incluso con dosis consideradas fisiológicas, como en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia suprarrenal⁸³. Existen datos de que la causa de esta patología puede ser debida a la apoptosis de los osteocitos inducida por los glucocorticoides⁸⁴. En realidad, no existe una interrupción al aporte sanguíneo de la cabeza femoral, por lo que es más correcto el término osteonecrosis que necrosis avascular. Es difícil prever qué pacientes van a padecer esta patología, dado que no existe hoy por hoy una explicación para la susceptibilidad individual.

Sobre la absorción intestinal del calcio, los glucocorticoides producen una inhibición de la absorción intestinal al aumentar su eliminación renal. Por ello, suele haber un aumento de parathormona secundario a esa posible hipocalcemia e hiper calciuria. En la edad infantil, el tratamiento con glucocorticoides produce un enlentecimiento o parón en el crecimiento. Se cree que el aumento en el índice de masa corporal es una manera de compensar cualquier efecto negativo sobre la densidad mineral ósea⁸⁵.

3.3.4. Acción de los glucocorticoides sobre el sistema inmunitario y acciones antiinflamatorias.

Hay una supresión de la respuesta inmunitaria por parte de los glucocorticoides. Este efecto ha sido aprovechado para el tratamiento de diversas alteraciones autoinmunes y antiinflamatorias. Hay mediación de estos efectos inhibidores a muchos niveles. Por ejemplo, en sangre periférica, los glucocorticoides reducen rápidamente el número de linfocitos de la circulación sanguínea, al movilizar a los linfocitos desde el compartimento intravascular hacia el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea. También ocurre al revés, el número de neutrófilos sí se eleva tras la administración de glucocorticoides. Los eosinófilos habitualmente disminuyen de forma muy rápida. La acción inmunológica de

los glucocorticoides implica acciones directas sobre los linfocitos T y B, incluyendo la inhibición en la síntesis de inmunoglobulinas y la estimulación de la apoptosis de los linfocitos. La inhibición de la acción de NF- κ B hace que haya una inhibición en la producción de citocinas a partir de los linfocitos. El NF- κ B se ha visto que juega un papel fundamental en la inducción de la transcripción génica. Los glucocorticoides tienen la capacidad de fijarse directamente al NF- κ B previniendo así la translocación nuclear, o pueden inducir al inhibidor de NF- κ B, que así secuestra al NF- κ B en el citoplasma e inactiva así su efecto⁵¹.

Existen otros efectos antiinflamatorios como son el de inhibir la diferenciación de los monocitos en macrófagos y la fagocitosis de macrófagos y la actividad citotóxica. Hay una disminución de la respuesta inflamatoria a nivel local gracias a los glucocorticoides, previniendo así la acción de la histamina y de los activadores del plasminógeno. Además, se altera la síntesis de prostaglandinas al inducirse las lipocortinas, que inhiben la actividad de la fosfolipasa A₂⁸⁶.

3.3.5. Acción sobre el sistema nervioso central.

Se sabe que el encéfalo constituye un tejido diana muy relevante para los glucocorticoides, tras haber observado encéfalos de pacientes que tenían exceso o déficit de glucocorticoides. Habitualmente las manifestaciones clínicas más relevantes son la euforia, la psicosis, la letargia, la depresión y la apatía. Ambos tipos de receptores, el de glucocorticoides y el de mineralocorticoides se expresan en regiones diferenciadas del encéfalo de los ratones, como el hipocampo, el cerebelo, la corteza cerebral y el hipotálamo⁸⁷. Los efectos de los glucocorticoides son la muerte neuronal, especialmente notable en el hipocampo⁸⁸. Este hecho es lo que está teniendo especial interés en relación con la función cognitiva, la memoria y otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer⁸⁹. Se ha visto que al bloquear la acción de la 11 β -HSD1 hay una mejoría en la función cognitiva⁹⁰. Asimismo, se sabe que la deshidroepiandrosterona (DHEA) tiene efectos protectores sobre las neuronas del hipocampo⁹¹. La enzima que

metaboliza la DHEA a su metabolito 7α -hidroxilado está fuertemente expresada en el cerebro, pero disminuida en las neuronas dentadas y en el hipocampo⁹².

3.3.6. Acción de los glucocorticoides sobre los ojos.

En los ojos los glucocorticoides producen un aumento de la presión intraocular al aumentar la producción de humor acuoso y el depósito de matriz en el retículo trabecular, lo que inhibe así el drenaje del humor acuoso. Parece ser que el glaucoma inducido por glucocorticoides tiene una predisposición genética, sin embargo, no son conocidos los mecanismos por los que se produce⁹³.

3.3.7. Acción de los glucocorticoides sobre el intestino.

Hay un riesgo aumentado de padecer úlcera péptica, únicamente tras la administración crónica y no aguda de glucocorticoides⁹⁴. También se han visto pancreatitis con necrosis grasa en aquellos tratados con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides. El receptor de mineralocorticoides solo se expresa en el colon distal, pero el receptor de glucocorticoides se expresa a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Ambos median en el control corticoideo de la difusión de iones a través de epitelio intestinal.

3.3.8. Acción de los glucocorticoides sobre el crecimiento y desarrollo.

Aunque in vitro se haya visto que los glucocorticoides estimulan la transcripción del gen de la hormona de crecimiento (GH), in vivo inhiben el crecimiento esquelético longitudinal^{85,95}. Esto posiblemente sea debido a los efectos catabólicos que los glucocorticoides tienen sobre el tejido muscular, óseo y conectivo y a la inhibición de los efectos de la IGF1. Los experimentos que se han hecho sobre ratones que no tienen el gen del receptor de glucocorticoides, han puesto en relieve el papel fundamental que los glucocorticoides ejercen sobre el desarrollo fetal normal. Específicamente se sabe que los glucocorticoides estimulan la maduración pulmonar gracias a la síntesis de las proteínas tensioactivas del surfactante (SP-A, SP-B y SP-C)⁹⁶. Los ratones sin el gen del receptor de glucocorticoides fallecen poco tiempo después de nacer, por la hipoxia derivada de la atelectasia pulmonar que se les produce por la falta de maduración pulmonar. Además, los glucocorticoides estimulan la acción de la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT), convirtiendo la noradrenalina en adrenalina en la médula suprarrenal y en el tejido cromafín de la misma. Se ha visto que los ratones carentes del gen del receptor de los glucocorticoides no llegan a desarrollar la médula suprarrenal.

3.3.9. Acción de los glucocorticoides sobre el sistema endocrino.

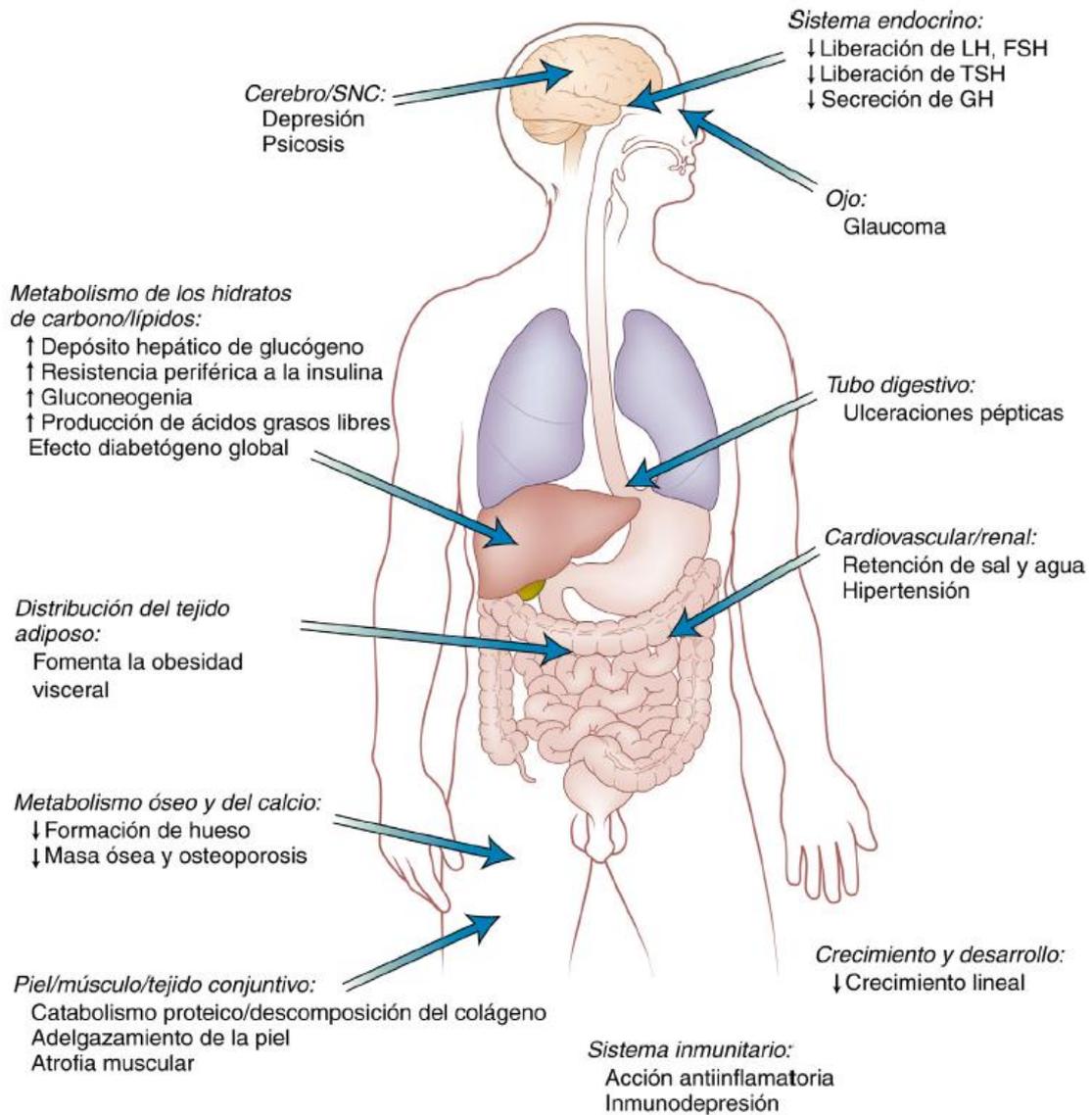
A nivel tiroideo, los glucocorticoides suprimen el eje tirotrópo, posiblemente por la acción directa sobre la secreción de la TSH (hormona estimulante del tiroides). Además, inhiben la actividad de la enzima 5´desyodinasas, que es la encargada de convertir tiroxina a triyodotironina activa.

A nivel hipotalámico-hipofisario también actúan inhibiendo la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas y la liberación de la hormona foliculoestimulante o FSH y de la hormona luteinizante o LH.

3.3.10. Acción de los glucocorticoides sobre el control de la presión arterial, sobre la sal, y sobre la homeostasis hídrica.

Los glucocorticoides tienen la capacidad de aumentar la presión arterial gracias a varios mecanismos que actúan a nivel renal y sobre los vasos sanguíneos⁹⁷. En el músculo liso de los vasos sanguíneos aumentan la sensibilidad a la acción de los agentes presores, como pueden ser las catecolaminas y la angiotensina II. Por el contrario, disminuyen la dilatación del endotelio que está mediada por el óxido nítrico. La síntesis de angiotensinógeno aumenta por efecto de los glucocorticoides⁹⁸. A nivel renal, en función de la actividad de la isoenzima 11β -HSD2, el cortisol puede actuar mediante el receptor de mineralocorticoides reteniendo sodio y perdiendo potasio a nivel de la nefrona distal⁶⁵. Además, en toda la nefrona, aumentan el filtrado glomerular, el transporte de sodio en el epitelio del túbulo proximal y también el aclaramiento de agua libre⁹⁹. Esto último implica un antagonismo a la acción de la vasopresina y explica por qué se produce una hiponatremia dilucional en los pacientes con déficit de glucocorticoides¹⁰⁰.

Figura 2. Efectos de los glucocorticoides sobre los distintos órganos y tejidos



De Williams, et al. Tratado de Endocrinología.

4. CORTICOIDES TERAPÉUTICOS

Tras ser descubierto por primera vez en el año 1950 el poder antiinflamatorio de la cortisona, se desarrollaron una gran variedad de corticoides sintéticos cuya finalidad era la de formar parte de tratamientos. Son empleados en múltiples patologías humanas. La actividad biológica de cada corticoide depende de la forma 4-3-ceto, 11β -hidroxi y $17\alpha,21$ -trihidroxi¹⁰¹. El paso del grupo C11 hidroxilo a un grupo C11 ceto-hidroxilo inactiva el esteroide, corresponde al paso de cortisol a cortisona. Al añadir un enlace 1,2 al cortisol se produce la prednisolona, que es unas cuatro veces más potente que el cortisol. La prednisona es el equivalente cortisona de la prednisolona. Se produce una conversión hepática de prednisolona en prednisona gracias a la enzima 11β -HSD1¹⁰². Si se añade un grupo 6α -metilo a la prednisolona, se obtiene metilprednisolona, que es un corticoide mucho más potente. Si se habla de potencia en la reabsorción de sodio, la fludrocortisona es un mineralocorticoide sintético 125 veces más potente que el cortisol. La fludrocortisona se obtiene de añadir un grupo 9α -fluoro al cortisol. Además, la fludrocortisona tiene una potencia 12 veces mayor que el cortisol. Para la formación de dexametasona, el glucocorticoide más potente (unas 25 veces más potente que el cortisol), se necesita añadir a la fludrocortisona un grupo 16α -metilo y un enlace saturado a 1,2. La dexametasona, sin embargo, tiene una potencia mineralocorticoide mínima^{101,103}. La betametasona tiene una estructura similar a la dexametasona, pero con un grupo 16β -metilo. La betametasona se emplea con frecuencia como pulverizador en aerosoles respiratorios y nasales. Las diferentes potencias glucocorticoideas, mineralocorticoideas, acción antiinflamatoria y de supresión hipotálamo-hipófiso-suprarrenal se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Potencia y dosis equivalentes de los principales esteroides sintéticos.

Esteroide	Dosis reemplazo GC (mg)	Dosis equivalente (mg)	Duración Acción (horas)	Potencia antiinflamatoria	Retención salina	Supresión eje HHS
Cortisol				1	1	1
Hidrocortisona	20	20	8-12	0,8		
Prednisolona	5	5	12-16	3	0,75	4
Metilprednisolona	4	4	1-16	4	0,5	4
Fludrocortisona	2	2	12-24	12	125	12
Triamcinolona	4	4	12-24	5	0	4
Dexametasona	0,5	0,75	20-36	26	0	17

GC: glucocorticoides, mg: miligramos

La administración de los corticoides puede ser mediante diferentes vías; oral, parenteral, tópica ocular o cutánea, nasal, en inhalación, o por vía rectal en forma de supositorios¹⁰³. El acetato de cortisona no debe emplearse por vía parenteral, dado que necesita ser metabolizado por el hígado para convertirse en cortisol activo.

Excepto la hidrocortisona, el resto de glucocorticoides sintéticos tienen baja afinidad por la globulina fijadora de corticoide (CBG). Aproximadamente un 30% circulan en forma de corticoide libre, y un 70% unidos a la albúmina. La vida media de cada uno varía de forma individual y también en función de la enfermedad de base, especialmente si hay afectación renal o hepática.

Entre otros usos, los glucocorticoides se emplean de forma más frecuente en:

1. Enfermedades endocrinas: como tratamiento sustitutivo en la insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria y en la hiperplasia suprarrenal congénita, y en la oftalmopatía de la enfermedad de Graves-Basedow.
2. Enfermedades cutáneas: en la dermatitis o el pénfigo.
3. Enfermedades hematológicas: en la leucemia, linfoma, anemia hemolítica o en la púrpura trombocitopenia idiopática.
4. Enfermedades gastrointestinales: en la enfermedad inflamatoria intestinal, como la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.
5. Afectaciones hepáticas: como en la hepatitis crónica activa, en la hepatitis autoinmune, en el rechazo del trasplante hepático, o tras trasplante hepático.
6. Enfermedades renales: en el trasplante, cuando se ha producido un rechazo del trasplante renal, en el síndrome nefrótico o en las vasculitis.
7. Enfermedades del sistema nervioso central: cuando hay un aumento de la presión intracraneal o edema cerebral.
8. Enfermedades respiratorias: en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en sarcoidosis, asma, anafilaxia, tuberculosis o en caso de angioedema.
9. Enfermedades reumatológicas: en la arteritis de la temporal, artritis reumatoide, en el lupus eritematoso sistémico o en la poliarteritis.
10. Afectaciones musculares: en la miastenia gravis o polimialgia reumática.

Se ha visto que cada vez es más frecuente emplear mal los corticoides, especialmente en pacientes con patología respiratoria o reumatológica, y que hasta un 1% del total de la población se encuentra bajo tratamiento corticoideo de forma crónica⁸². También se sabe que en muchos de estos pacientes el efecto beneficioso es únicamente por el efecto euforizante que tienen los corticoides, pero que en realidad no han demostrado mejoras

en los parámetros de sus enfermedades de base. Es de vital importancia que los especialistas en Endocrinología sepan cuáles son los efectos del tratamiento crónico con glucocorticoides, y que aconsejen sobre cómo se debe ir realizando su retirada. Se está en desarrollo de agonistas de receptores de glucocorticoides (SEGRA) cuya finalidad es disociar las acciones transrepresivas y antiinflamatorias de los corticoides, de las transactivadoras que median en los efectos secundarios nocivos¹⁰⁴.

4.1. Tratamiento prolongado con corticoides, supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y retirada paulatina de los mismos.

De similar forma al mecanismo de feed back negativo fisiológico, los corticoides exógenos suprimen también la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal mediante un proceso dosis dependiente y tiempo dependiente, es decir, variará el grado de supresión en función de las dosis administradas y el tiempo que ha durado su administración. Es por ello que, una finalización súbita del tratamiento corticoideo puede llegar a provocar una insuficiencia suprarrenal¹⁰³. Se ha descrito también insuficiencia suprarrenal aguda tras un tratamiento con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona, que es un progestágeno sintético utilizado para el estímulo del apetito en personas de edad avanzada o pacientes oncológicos y que tiene actividad agonista a los glucocorticoides¹⁰⁵.

Se sabe que en pacientes que toman cualquier dosis de esteroides durante menos de tres semanas, es muy poco frecuente que llegue a haber supresión clínicamente significativa del eje y pueden suspenderse de forma súbita. Sí que se debe tener precaución con los pacientes que reciben dosis elevadas, pero en ciclos cortos y frecuentes como, por ejemplo, los afectados por asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, la supresión de eje es prácticamente segura cuando se toma una dosis equivalente a 15 mg o más de prednisolona al día de forma crónica¹⁰⁶. En caso de tomar dosis menores a 15 mg diarios de forma crónica, la supresión es variable. Es relevante saber que el tratamiento corticoideo a días alternos tiene menor tasa de supresión del eje.

De forma rutinaria, todos los pacientes tratados de forma crónica con corticoides deben llevar una pulsera o tarjeta identificativa de ser paciente corticodependiente, y se deben adoptar las medidas de ajuste de dosis en casos de infecciones o cirugías, u otros procedimientos. En dichos casos será necesaria una dosis de entre 100-150 mg al día de hidrocortisona y, en caso de intolerancia a la vía oral, se deberán administrar los corticoides por vía parenteral.

Una vez finalizado el tratamiento corticoideo, los pacientes con supresión del eje, pueden llegar a recuperar el funcionamiento normal de sus glándulas suprarrenales transcurridos entre seis y nueve meses. Paulatinamente la secreción de CRH se va normalizando, y en pocas semanas las concentraciones de ACTH van aumentando, estimulando nuevamente la esteroidogénesis suprarrenal. Si durante ese tiempo no se trata a los pacientes con dosis bajas de corticoides a modo de reemplazo infrafiológico, pueden manifestar síntomas como pérdida ponderal, náuseas o vómitos, letargia, pérdida de apetito o hipotensión ortostática¹⁰⁷. Para evitar esto, la retirada debe ser progresiva, incluso a lo largo de meses¹⁰⁸.

En caso de que se puedan retirar los corticoides, la retirada se debe ir haciendo de forma progresiva pasando de las dosis farmacológicas a las fisiológicas, o sea, a una dosis de 7,5 mg de prednisolona diaria o equivalente, y manteniéndolas durante unas semanas. Posteriormente, se debe ir reduciendo la dosis a razón de 1 mg al día de prednisolona durante dos a cuatro semanas en función de la respuesta clínica del paciente.

Otra forma de reducir la dosis podría ser sustituir el corticoide por hidrocortisona en dosis de 20 mg al día, e ir disminuyendo de 2,5 mg al día semanalmente hasta mantener 10 mg al día. Es importante no administrar una dosis nocturna de hidrocortisona para evitar así la inhibición de la secreción de ACTH a primera hora de la mañana. Tras dos o tres meses de mantenimiento en estas dosis, se puede realizar un test de ACTH o de estimulación con corticotropina para así valorar la función endógena del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Si el valor de cortisol tras la administración de 1 µg de ACTH a los 30 o 60 minutos es superior a 18 µg/dl, se considera una prueba positiva y se puede retirar con seguridad el tratamiento corticoideo.

En aquellos pacientes que toman dosis fisiológicas de prednisolona, es decir, dosis inferiores a 5 ó 7,5 mg al día o equivalentes, se puede realizar el test de ACTH entre 12 y 24 horas después de la administración de la última dosis (figura 3).

La aparición de síndrome de Cushing yatrógeno suele ocurrir en pacientes que han recibido corticoides exógenos a dosis supresoras durante al menos tres semanas¹⁰⁸. La rapidez de instauración dependerá de la dosis, pero puede llegar a aparecer al primer mes de tratamiento.

Figura 3. Plan recomendado de retirada de corticoides exógenos.

		Duración del tratamiento con corticoides exógenos		
Dosis (mg/prednisona/día)	≤3 semanas	>3 semanas		
≥7,5	Se puede suspender	Reducir rápido. Por ejemplo 2,5 mg cada 3-4 días A CONTINUACIÓN ↓	O	Pasar a 5mg de prednisona a 20 mg de hidrocortisona y reducir 2,5mg semanalmente hasta 10mg al día y mantener 2-3 meses ↓ Test de ACTH Positiva Retirar Fallida Mantener
5-7,5	Se puede suspender	Reducir 1mg cada 2-4 semanas A CONTINUACIÓN ↓		
≤5	Se puede suspender	Reducir 1mg cada 2-4 semanas		

5. DIABETES INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

El uso de corticoides exógenos puede exacerbar una hiperglucemia en pacientes previamente diagnosticados de diabetes o impulsar el desarrollo de novo de una diabetes en pacientes aparentemente sanos, la denominada diabetes mellitus inducida por corticoides, que representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de otras complicaciones esteroideas. Se necesita un profundo conocimiento sobre este posible desenlace por diferentes razones. En primer lugar, está muy infradiagnosticado y los problemas que causa de por sí la diabetes podrían ocasionar ingresos frecuentes o

prolongados o visitas recurrentes a Urgencias. En segundo lugar, la combinación de corticoides y diabetes incrementa en gran medida el riesgo de infecciones debido a que ambas situaciones son inmunosupresoras. Finalmente, el control de la hiperglucemia, aunque esta sólo sea transitoria ha demostrado que disminuye la mortalidad y la tasa de complicaciones.

5.1. Definición

La definición clásica de diabetes inducida por corticoides es de un aumento anormal de las concentraciones de glucosa plasmática durante el uso de glucocorticoides en pacientes con o sin historia previa de diabetes¹⁰⁹.

Una estimación real del riesgo y la incidencia de diabetes inducida por glucocorticoides y diabetes esteroidea es muy complicada de hacer, debido a las diferentes formas de administración, dosis, duración del tratamiento y regímenes de administración.

En el meta análisis de Liu et al. que incluía 13 estudios se vio que la tasa total de eventos de hiperglucemia entre los pacientes tratados con glucocorticoides era del 32,3%, mientras que el 18,6% llegaban a desarrollar diabetes inducida por esteroides¹¹⁰.

En otros estudios se vio que el riesgo de desarrollar diabetes esteroidea llegaba prácticamente a duplicarse, variando la OR entre 1,36 (IC95% 1,10-1,69¹¹¹) a 2,31 (IC95% 2,11-2,54¹¹²). Existe controversia sobre si los corticoides inhalados, tópicos en piel, gotas oculares corticoideas, o inyectados de forma intraarticular pueden llegar a desarrollar diabetes esteroidea. Según un estudio publicado por Gulliford et al. no vieron asociación entre estas formas de administración de los corticoides y el desarrollo de hiperglucemia, mientras que la odds ratio ajustada para la aparición de diabetes entre los pacientes tratados con tres o más tandas de glucocorticoides orales era de 1,36 (IC95% 1,10-1,69)¹¹¹, con un riesgo atribuible a la población del 2%.

Años más tarde, el uso de corticoides inhalados como la fluticasona sí que se ha visto que aumenta la tasa de diabetes con un riesgo relativo de 1,34 (IC95% 1,29-1,39) y de

progresión de la diabetes de 1,34 (IC95% 1,17-1,53)¹¹³. De hecho, se ha visto una correlación directa entre dosis altas de corticoides inhalados y el desarrollo de diabetes inducida por corticoides. En el meta análisis de Breakey et al. tanto los corticoides orales, como los intravenosos han demostrado aumentar el riesgo de hiperglucemia en todos los pacientes con patologías respiratorias¹¹⁴.

En un estudio sobre pacientes con patología maligna de origen hematológico tratados con glucocorticoides, la incidencia de hiperglucemia en ayunas tras ocho semanas fue de 68,7%, mientras que la incidencia de diabetes franca o prediabetes se estimó en un 34,3%. De hecho, se vio que había una incidencia de hiperglucemia postprandial del 15,6% lo que hacía que aumentara la tasa de diabetes y prediabetes esteroidea entre los pacientes hematológicos a cerca del 50%¹¹⁵. Más recientemente se ha visto en otro estudio sobre población con patología maligna de origen hematológico que requerían dosis altas y frecuentes de corticoides, una prevalencia del 39% de hiperglucemia¹¹⁶.

En relación a la diabetes post trasplante, la incidencia de diabetes esteroidea difiere en función del órgano trasplantado y del tiempo que ha transcurrido desde la intervención. En los pacientes trasplantados renales se vio una incidencia variable en el desarrollo de diabetes esteroidea, con unos valores de entre 15-30% tras un año del trasplante¹¹⁷, a casi un 25% tras tres años del trasplante¹¹⁸. Se ve una mayor incidencia en los pacientes con trasplante hepático, en los que hay hasta un 24% de casos de diabetes tras seis meses del trasplante¹¹⁹. En los pacientes trasplantados cardiacos se ha visto una incidencia del 15,7% tras dos años de la intervención¹²⁰, y ésta aumenta a aproximadamente un 60% en los pacientes trasplantados pulmonares¹²¹.

Además, la hiperglucemia inducida por corticoides es un hallazgo muy común entre pacientes ingresados no diagnosticados previamente de diabetes, que estén en tratamiento con altas dosis de esteroides¹²². De hecho, se ha visto que hasta un 86% de los pacientes ingresados tienen como mínimo una determinación de glucemia capilar ≥ 144 mg/dl y un 70% un valor ≥ 180 mg/dl mientras que los valores de glucemia media son ≥ 144 mg/dl en un 48% de pacientes ingresados que reciben altas dosis de glucocorticoides¹²³. Además, y especialmente entre los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha visto que desarrollan la hiperglucemia inducida por

glucocorticoides de una forma muy rápida, a los días de iniciado el tratamiento con corticoides, con un pico máximo de glucemia a media tarde¹²⁴. Es por ello que se precisa determinar el valor de glucemia capilar en este momento del día durante las primeras 48 horas de ingreso para poder identificar a la mayoría de pacientes que desarrollen una diabetes esteroidea. Se podrían dejar de realizar controles de glucemia capilar si transcurridas las 48 horas no se ha observado el desarrollo de una hiperglucemia¹²⁵.

5.2. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos clásicos de diabetes de la Asociación Americana de Diabetes son: glucemia tras ayuno de mínimo 8 horas ≥ 126 mg/dl, glucemia tras dos horas del test oral de tolerancia a la glucosa ≥ 200 mg/dl, valores de hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$, o glucemia plasmática en cualquier momento del día ≥ 200 mg/dl acompañada de síntomas clásicos de polidipsia, poliuria, pérdida de peso o polifagia¹⁰⁹. Sin embargo, estos criterios se ha visto que son poco útiles para el diagnóstico de diabetes esteroidea, ya que en diversos estudios sobre pacientes en tratamiento corticoideo han demostrado valores de glucemia >200 mg/dl postprandiales, con valores de glucemia basal <100 mg/dl^{126,127}. Se ha determinado que el mejor parámetro para establecer el diagnóstico de diabetes esteroidea es el de un valor de glucemia plasmática > 200 mg/dl a cualquier hora del día.

Especialmente sensible es el valor de la glucemia dos horas tras la ingesta del mediodía, o el previo a la merienda, particularmente cuando se administra una sola dosis de glucocorticoide de acción intermedia por la mañana¹²⁸. Otra propuesta fue la de medir glucemia basal y postprandial durante tres días seguidos tras el ingreso en los pacientes bajo tratamiento corticoideo que no estén diagnosticados previamente de diabetes mellitus, con un punto de corte de 150 mg/dl¹²⁹. Esta última propuesta no ha sido validada y no se usa como método diagnóstico.

La aparición de hiperglucemia es muy frecuente en pacientes recién trasplantados debido a los tratamientos inmunosupresores, como los glucocorticoides, aunque también se ha

visto que otros fármacos inmunosupresores favorecen la aparición de diabetes esteroidea post trasplante como los inhibidores de la calcineurina o el micofenolato mofetil. La definición de diabetes post trasplante incluye la presencia de diabetes tras un trasplante de órgano, independientemente del momento de aparición de la diabetes en relación con el momento del trasplante¹⁰⁹. En estos casos se recomienda la hemoglobina glicosilada como herramienta de diagnóstico, y no la sobrecarga oral de glucosa dado que esta puede infradiagnosticar el típico aumento de glucemia plasmática que ocurre entre la hora de la comida y de la merienda^{130,131}.

5.3. Factores de riesgo de desarrollo de hiperglucemia esteroidea

Se han propuesto diversos factores de riesgo para el desarrollo de una diabetes inducida (DIG) por glucocorticoides. Los más relacionados son:

1. Dosis y tipo de corticoide: se sabe que la administración oral de glucocorticoides aumenta el riesgo de diabetes hasta un 2% (en pacientes ambulatorios).
2. Duración del tratamiento
3. Posología: hay una mayor incidencia si se trata de una administración intravenosa en perfusión continua.
4. Edad \geq 65 años
5. Índice de masa corporal superior a 25 kg/m².
6. Grupo étnico de africanos americanos
7. Filtrado glomerular $<$ 40 ml/min/1,73m².
8. Valor de hemoglobina glicosilada \geq 6%.
9. Antecedente de diabetes gestacional.
10. Antecedentes familiares de diabetes mellitus.

11. Administración concomitante de micofenolato mofetil o inhibidores de la calcineurina.

12. Historia previa de glucemia basal alterada o intolerancia a los hidratos de carbono.

Entre los pacientes ingresados, los factores de riesgo más relacionados con el desarrollo de diabetes esteroidea son tener mucha comorbilidad, un tratamiento prolongado con corticoides y tener una edad mayor.

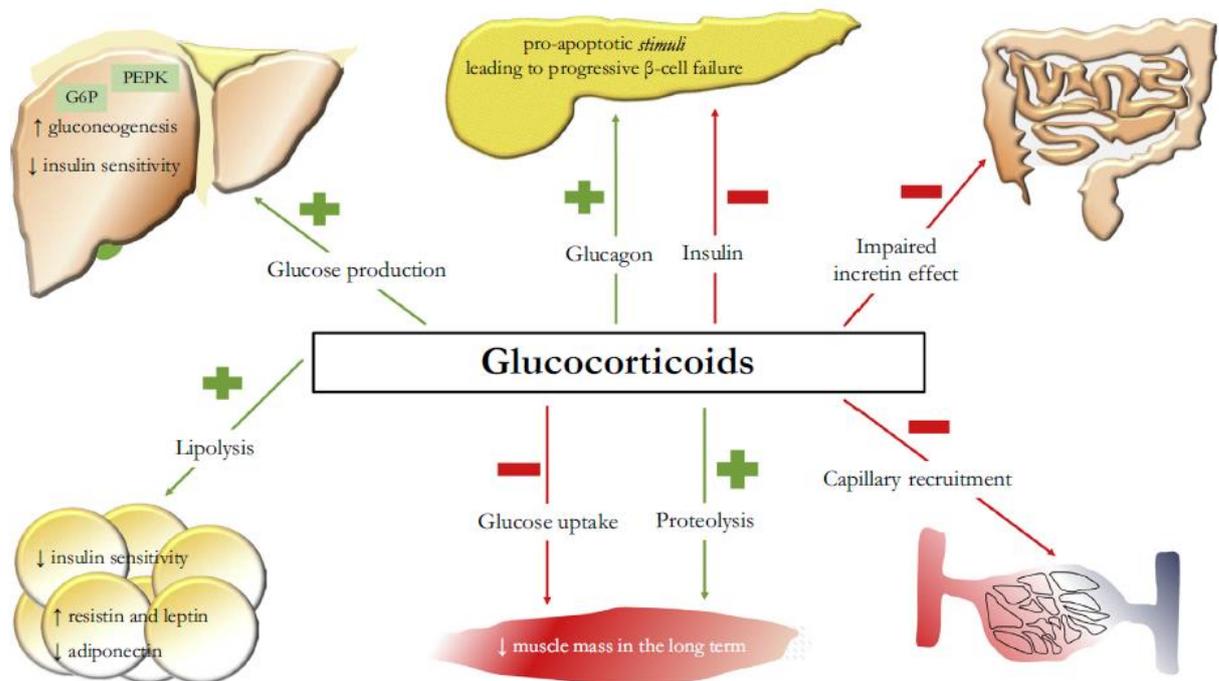
5.4. Fisiopatología de la diabetes inducida por glucocorticoides

Los mecanismos precisos que favorecen el desarrollo de diabetes esteroidea sobre la homeostasis glucídica no están a día de hoy completamente explicados.

Los glucocorticoides alteran el metabolismo de la glucosa al disminuir la producción y la liberación de insulina pancreática de una forma dosis dependiente, al reducir la sensibilidad a la insulina, y al aumentar la producción hepática de glucosa.

Además, los efectos de los glucocorticoides, como se ha comentado previamente, se ven también sobre otros tipos de tejido, el adiposo y el muscular. Se resumen en la figura 4.

Figura 4. Efectos de los glucocorticoides sobre diferentes órganos y tejidos.



De Bonaventura, et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2018;139:203-220.

5.4.1. Efectos de los corticoides sobre la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula pancreática

Se ha visto que los glucocorticoides son capaces de alterar el normofuncionamiento de la célula beta pancreática en individuos sanos, tras una exposición aguda o de dos semanas a glucocorticoides¹³². Además, se ha visto un efecto pro-apoptoico de los corticoides, contribuyendo más a la disfunción celular pancreática¹³³.

Estudios in vitro usando células de islotes pancreáticos de ratones han identificado diversos mecanismos por los que los esteroides afectan a dichas células¹³⁴:

1. Reducen la captación y oxidación de varios metabolitos incluyendo la glucosa.

2. Hay un aumento de la salida de potasio limitando así la entrada de calcio.
3. Se produce una disminución en la eficacia de los iones de calcio en el proceso de secreción de insulina.
4. Alteración del sistema nervioso parasimpático.

El papel que tiene la prednisolona en la inducción de la disfunción de la célula beta pancreática se ha ampliado al verse que el nivel de glucagón basal y postprandial aumentaba tras su administración, y que altere el balance funcional de la célula del islote teniendo un posible papel sobre la regulación del sistema nervioso autónomo¹³⁵. Además, el tratamiento con prednisolona en personas sanas se ha visto que altera de forma dosis dependiente la captación de insulina en los capilares, lo que está fuertemente relacionado con efectos metabólicos adversos, como las excursiones glucémicas postprandiales y la disminución de la sensibilidad a la insulina, así como un aumento de la presión arterial sistólica¹³⁶.

Una exposición prolongada a los glucocorticoides puede aumentar el efecto proapoptico previamente mencionado, llevando finalmente a un fracaso de la célula beta pancreática¹³⁷. De forma indirecta, el fallo de dichas células puede ocasionar niveles elevados de triglicéridos y de ácidos grasos no esterificados, produciendo pues la denominada lipotoxicidad¹³⁸.

Por razones éticas, realizar estudios sobre los efectos de la administración crónica de glucocorticoides en humanos no se puede, y los estudios existentes se limitan a un máximo de 14 días.

En el año 2007 el estudio de Lee et al. demostraron la contribución del hueso a la resistencia insulínica inducida por los glucocorticoides. Demostraron el papel de la osteocalcina en la resistencia insulínica en ratones knockout que desarrollaban intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Los mecanismos propuestos para estas alteraciones fueron: una disminución de la masa de células beta pancreáticas, responsables de la hipoinsulinemia, y una disminución de los niveles de adiponectina

causando resistencia insulínica¹³⁹. Más tarde, el desarrollo de insulinoresistencia en los osteoblastos se demostró que reducía los niveles de osteocalcina y producía cambios metabólicos similares¹⁴⁰. Como confirmación de esto, al realizar una infusión de osteocalcina, se observaba una disminución de la resistencia a la insulina y un aumento de liberación de insulina inducida por la glucosa¹⁴¹.

5.4.1.1. Gluconeogénesis, glucogenolisis y catabolismo de los ácidos grasos inducidos por glucocorticoides

Los corticoides están muy relacionados con el metabolismo hepático de la glucosa, por eso aumentan la gluconeogénesis por medio de la expresión de diferentes genes, como la fosfoenolpiruvato carbokinasa y la glucosa-6-fosfatasa^{142,143}. De forma indirecta pueden aumentar la producción de glucosa limitando la acción de la insulina¹⁴⁴, así como aumentando la cantidad de sustratos para la gluconeogénesis hepática mediante sus acciones sobre el músculo y el tejido adiposo. En el músculo esquelético, los corticoides estimulan la degradación proteica y reducen la síntesis proteica, resultando en una mayor cantidad de aminoácidos circulantes y una atrofia muscular progresiva, la denominada miopatía esteroidea^{145,146}. Esto contribuye a una disminución en la captación de glucosa y a un aumento de la glucogenolisis¹⁴⁷. El mecanismo principal por el que se da esta disminución en la captación de glucosa y el aumento de la glucogenolisis es por la inhibición del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4)¹⁴⁸. En el tejido adiposo, los esteroides son responsables de un aumento de la lipólisis y de su consiguiente acumulación de ácidos grasos no esterificados, que interfieren con la captación de glucosa mediada por la insulina¹⁴⁹. Tras un tratamiento con prednisolona se vio un aumento en las concentraciones plasmáticas de resistina, lo que se vio asociado a una alteración en la función microvascular¹³⁶. Como se ha mencionado previamente, la adiponectina, que habitualmente promueve la sensibilidad insulínica en los diferentes tejidos, se ve suprimida por los glucocorticoides, siendo por ello otro causante de la resistencia insulínica inducida por corticoides¹⁵⁰.

Una sensibilidad a la insulina disminuida puede ser debida también a los cambios producidos en el metabolismo lipídico y proteico secundarios al tratamiento corticoideo¹⁵¹.

Los efectos de los glucocorticoides también están relacionados con su farmacodinámica, la cual sólo ha sido evaluada a día de hoy sobre voluntarios sanos. La resistencia a la insulina se ve predominantemente en el período postprandial desarrollándose en aproximadamente 4 horas¹⁵², pero la variabilidad de la glucemia basal está estrictamente ligada a la dosis, la vía de administración, el tipo de esteroide y su vida media.

Para corticoides de acción intermedia, como la prednisona, una dosis única matutina podría causar hiperglucemia especialmente tras la comida y antes de la merienda, con efectos prácticamente nulos sobre la glucemia basal. Los corticoides de acción larga, como la dexametasona, tienen un efecto cuya duración es mayor de 24 horas y se puede ver una disminución muy leve de los valores de glucemia tras el periodo de ayuno nocturno. Los corticoides de administración intraarticular, como la triamcinolona alcanzan su pico de acción entre las dos y las veinticuatro horas y puede durar su efecto hasta cinco días más tarde.

5.4.1.2. Variabilidad glucémica durante el tratamiento con corticoides

Está muy extendido que la variabilidad glucémica tiene un papel relevante en el desarrollo de complicaciones diabéticas. El tratamiento concomitante con glucocorticoides es un potente desencadenante de excursiones glucémicas. Se ha visto que la infusión de bolos de hidrocortisona se asocia con una mayor variabilidad de glucemia y de insulinemia independientemente de otros factores de confusión como la vía de administración, índice de masa corporal, edad o diagnóstico previo de diabetes. De hecho, vieron que la variabilidad glucémica era menor en los pacientes más gravemente enfermos¹⁵³, confirmándose así el papel principal que ejerce el sistema nervioso simpático en la homeostasis glucídica.

De todas formas, la medición de la variabilidad glucémica se hace basándose en dos medidas; la desviación estándar y el coeficiente de variación, y por ello los resultados deben tomarse con precaución. Las excursiones glucémicas durante el tratamiento glucocorticoideo están típicamente influenciadas por propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, con el típico pico de acción sobre la glucemia tras la comida o antes de la merienda y la normalización de la glucemia en ayunas (en caso de glucocorticoides de acción corta o intermedia). Sin embargo, y en contraste con lo que ocurre en la diabetes tipo 2, en pacientes con hiperglucemia inducida por esteroides o diabetes esteroidea la variabilidad glucémica está también influenciada por la insulinoresistencia creada.

5.5. Efectos de la hiperglucemia esteroidea

Independientemente de los efectos terapéuticos positivos, el uso de corticoides exógenos administrados a dosis suprafisiológicas no están exentos de un amplio rango de efectos adversos negativos. Se podrían dividir entre aquellos que aparecen de forma más inmediata tras el inicio de su administración, y los que tardan tiempo en desarrollarse.

Entre los de aparición más inmediata destacan los cambios de humor, la ganancia ponderal, la retención hidrosalina, o los efectos inmunomoduladores.

Entre los efectos de aparición más progresiva destacan los relacionados con el metabolismo endocrino: la dislipemia, la osteopenia, la obesidad central, la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal con el desarrollo de una insuficiencia suprarrenal, y la hiperglucemia¹⁵⁴.

A pesar de su frecuencia, poco se sabe sobre el impacto que la hiperglucemia asociada al uso de esteroides tiene sobre la morbilidad y la mortalidad. Se sabe que las enfermedades reumatológicas por sí mismas representan un factor de riesgo cardiovascular importante, lo que las hace que sean una de las principales causas de muerte en estos pacientes^{155,156}. Por eso, se piensa que la coexistencia de enfermedades inflamatorias e hiperglucemia esteroidea podría llevar a peores consecuencias cardiovasculares. También se sabe que el

paciente diabético es por sí un factor de riesgo para desarrollar complicaciones micro y macrovasculares.

Las variaciones en los niveles de glucosa plasmática, como se ha mencionado previamente, están asociadas con un aumento de la mortalidad cardiovascular, al aumentar el colesterol LDL, hay más disfunción endotelial, se produce una activación en la cascada de la coagulación, hay aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias, y el estrés oxidativo generado influye en la progresión de la enfermedad macrovascular¹⁵⁴. Muchos estudios han confirmado que incrementos transitorios de la glucemia plasmática se asocian con procesos inflamatorios agudos y disfunción endotelial, tanto en personas diabéticas, como en no diabéticas¹⁵⁷.

En pacientes ingresados, la hiperglucemia aguda está asociada con^{122,123,158}:

1. Aumento de la estancia hospitalaria.
2. Visitas a Urgencias con mayor frecuencia.
3. Mayor riesgo de ingresar en las unidades de cuidados intensivos.
4. Mayor tasa de infecciones.
5. Peor tasa de curación de heridas.
6. Mayores tasas de mortalidad hospitalaria. Por cada 18 mg/dl de aumento de glucemia media, aumenta un 10% la mortalidad¹⁵⁹.

En pacientes más vulnerables, como los ancianos, la hiperglucemia persistente asociada al uso de glucocorticoides puede precipitar un estado de hiperglucemia hiperosmolar, lo que requiere con frecuencia ingreso hospitalario para tratamiento con rehidratación intravenosa intensiva e insulina intravenosa¹⁶⁰. Añadido a todo lo anterior, la hiperglucemia esteroidea representa un fuerte predictor de fallo de órgano en los pacientes trasplantados, con un riesgo entre dos y tres veces aumentado de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en comparación con los pacientes no diabéticos^{161,162}.

5.6. Recomendaciones para el manejo hospitalario de la hiperglucemia esteroidea o diabetes inducida por glucocorticoides durante el ingreso

No hay consenso sobre el mejor manejo terapéutico de esta situación, ni sobre los objetivos de glucemia a alcanzar. Por ello, se aceptan los objetivos de glucemia establecidos para pacientes hospitalizados no críticos¹²⁵. En este sentido, el tratamiento de la diabetes esteroidea se debería iniciar cuando se obtienen glucemias basales >140 mg/dl o postprandiales >180 mg/dl. El objetivo de glucemia debería mantenerse entre 140-180 mg/dl y por debajo de 140 mg/dl únicamente en pacientes seleccionados.

Establecer este rango de glucemias debe ser para pacientes con baja comorbilidad y con un régimen alimenticio normalizado, dado que un rango tan estrecho puede derivar con mayor facilidad en la aparición de hipoglucemias y más complicaciones intrahospitalarias. Por ello, algunos autores también aceptan la consecución de glucemias entre 100-200 mg/dl¹²⁵.

Dadas las complicaciones mencionadas previamente que pueden aparecer si no se trata la hiperglucemia esteroidea intrahospitalaria, se hace necesario establecer unas pautas específicas de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben tener en cuenta los siguientes puntos¹²⁸:

1. Individualizar según situación clínica de cada paciente. No es lo mismo una persona con baja comorbilidad que alguien con patología grave e inestabilidad clínica. No será el mismo enfoque el que se dará en un paciente joven o con un proceso agudo sin criterios de gravedad, que en un paciente anciano, deterioro cognitivo avanzado o en pacientes con ingestas erráticas.
2. Considerar la existencia previa de una intolerancia a los hidratos de carbono en el paciente.
3. Analizar el tipo, dosis y frecuencia de administración del corticoide.

4. Conocer el mecanismo de acción, la farmacocinética y la farmacodinámica de los agentes hipoglucemiantes de los que se dispone.

Según una revisión Cochrane realizada por Baldwin et al¹⁶³, se establecieron una serie de recomendaciones para el manejo general de la hiperglucemia esteroidea, como:

1. Los pacientes que tengan glucemias persistentemente superiores a 180 mg/dl deberían ser tratados con insulina en pauta bolo-basal.
2. Los pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 deberían mantener su pauta bolo-basal, teniendo que ser ajustada por el efecto de los corticoides y según las glucemias obtenidas durante el ingreso.
3. Se deben modificar diariamente las dosis de insulina en función de las modificaciones realizadas sobre las dosis de corticoides.
4. El objetivo de glucemia preprandial se establece por debajo de 140 mg/dl, y el de glucemia a partir de cualquier hora por debajo de 180 mg/dl, con las salvedades mencionadas anteriormente.

El fármaco ideal para el manejo de la hiperglucemia esteroidea debe tener las siguientes características: ser un hipoglucemiante potente, de acción inmediata tras su administración, con una duración de acción larga y además que sea fácilmente titulable, para poder modificarlo en función de los ajustes del corticoide.

Estas tres características son difíciles de encontrar en un fármaco hipoglucemiante oral. Sobre ellos se sabe poco en cuanto a su efectividad y seguridad al usarse en la hiperglucemia esteroidea. Existen además, limitaciones para su uso, como son la poca capacidad de adaptación a los cambios en los requerimientos hipoglucemiantes o la posibilidad de que no exista coincidencia entre el perfil de acción de los corticoides y de los antidiabéticos a lo largo del día. Algunos autores recomiendan su uso para el tratamiento de la diabetes esteroidea con valores de glucemia mantenidos en niveles

inferiores a 200 mg/dl, siempre que la administración de glucocorticoides sea a bajas dosis, y que no tuvieran previamente un diagnóstico de diabetes mellitus¹²⁸.

5.6.1. Secretagogos

Para algunos autores, las sulfonilureas podrían ser de utilidad en pacientes a los que se les administran corticoides de acción intermedia o larga, incluso si son más de dos dosis al día. En un estudio piloto sobre pacientes con afectación linfoproliferativa que requerían ciclos cortos de esteroides a altas dosis, el tratamiento con glicazida 80 mg demostró ser segura y sin ningún episodio de hipoglucemia¹⁶⁴.

Por el contrario, las glinidas poseen un inicio de acción inmediato y una vida media corta, que se adapta mejor al aumento de glucemia postprandial tan típico de los esteroides, con una tasa de hipoglucemias muy baja¹²⁸.

5.6.2. Fármacos sensibilizadores de la insulina

Sobre la metformina no hay ensayos publicados. Sin embargo, podría ser una opción razonable en pacientes que requieren glucocorticoides a bajas dosis durante un tiempo prolongado¹⁶⁵ porque contrarresta los efectos de los glucocorticoides al aumentar la sensibilidad a la insulina y reducir la gluconeogénesis. Por otro lado, la metformina puede estar contraindicada a lo largo del proceso agudo que esté pasando el paciente, además de tener que suspenderla si se requiere realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos con contraste yodado, lo que hace que no sea el fármaco más práctico e idóneo de cara al manejo de la hiperglucemia esteroidea durante la hospitalización.

Las tiazolidinedionas aumentan la acción de la insulina en el tejido muscular esquelético y en el tejido adiposo, con poco efecto sobre la secreción insulínica. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios, como la retención hidrosalina o el aumento del riesgo de

fracturas óseas, que se podría sumar al riesgo que tienen los glucocorticoides de producir el mismo efecto, no se aconsejan.

5.6.3. Fármacos incretinmiméticos

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) y los análogos del péptido similar a glucagón 1 (aGLP1) se han demostrado efectivos en el control de la hiperglucemia al aumentar la liberación de insulina dependiente de glucosa y la absorción de glucosa periférica, inhibiendo la secreción de glucagón y enlenteciendo el vaciado gástrico¹⁶⁶. Sin embargo, el efecto incretínico se ve reducido en los pacientes que toman glucocorticoides a pesar de tener concentraciones normales de GLP1 activo, sugiriendo que los corticoides podrían alterar la activación de PKA mediada por GLP1¹⁶⁷. Faltan estudios del efecto de estos fármacos sobre el tratamiento de la diabetes esteroidea para que puedan ser recomendados.

5.6.4. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

No hay estudios suficientes para hacer una recomendación.

5.6.5. Insulina

Habitualmente, se recomienda la suspensión de todos los antidiabéticos orales durante el ingreso hospitalario y tratar a los pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus, o la hiperglucemia esteroidea con insulina¹⁶⁵.

La insulina es considerada el fármaco de elección en el tratamiento intrahospitalario de la diabetes esteroidea por su mayor flexibilidad, mayor capacidad para disminuir la

hiperglucemia postprandial, mayor previsibilidad de sus efectos y, además, permite modificar las dosis de forma rápida.

Se han usado diferentes esquemas de tratamiento, como administración de insulina prandial únicamente, régimen terapéutico tipo “sliding scale”, uso de insulinas premezcladas, o terapia bolo-basal.

El régimen “sliding scale” está en desuso dado que demostró mayor tendencia a desarrollar hipoglucemias, siendo el de elección el régimen bolo-basal por su mayor seguridad. El término “sliding scale” hace referencia a un algoritmo fijo de uso de insulina de acción rápida, que no se corresponde con los requerimientos de insulina basal, ni rápida, ni tiene en cuenta otros factores.

En términos generales, en pacientes sometidos a tratamiento corticoideo en una sola dosis de corticoide de acción corta o intermedia, podría estar recomendado el uso de insulina NPH administrada a la misma hora que el corticoide, por tener efectos de acción similares¹⁶⁵. Sin embargo, si el corticoide se reparte en diferentes dosis a lo largo del día, la acción de la insulina NPH se queda claramente corta, aunque se administre en 2 ocasiones, y debe ser sustituida por otra insulina de acción más larga, como glargina U-100 o detemir, o ahora las nuevas insulinas glargina U-300 o degludec.

En el caso de que el corticoide utilizado sea dexametasona, dado su perfil de acción más prolongado, la insulina de elección de entrada debe ser una insulina basal de acción larga como las arriba mencionadas.

En todos los casos deberían utilizarse insulinas de acción rápida o ultrarrápida para contrarrestar el pico de acción postprandial que tienen los glucocorticoides.

En el caso de que dos determinaciones de glucemia capilar sean superiores a 400 mg/dl, está indicado iniciar una perfusión continua intravenosa de insulina^{125,163}.

Los diferentes tipos de insulinas y tiempos de acción se representan en la tabla 2.

Tabla 2. Tipos de insulina y tiempos de acción.

Tipo de insulina	Nombre de insulina	Tiempo hasta acción	Pico de acción (horas)	Duración de acción (horas)
REGULAR	NPH			
	Regular	30 minutos	2	6
RÁPIDA	Glulisina			
	Lispro	10-15 minutos	1	4-5
	Aspart			
LENTA	Glargina U100	1-3 horas		≤ 24
	Detemir	1-2 horas	Meseta, no tiene pico	12-20
	Glargina U300	Hasta 5 horas		>36
	Degludec			> 42

Existen distintas recomendaciones sobre cuáles deben ser las dosis de insulina de inicio. Algunos autores recomiendan iniciar la insulina basal a una dosis de 0,3 UI/kg/día y la insulina de acción rápida a 0,1 UI/kg/día¹⁶³. Otros recomiendan calcular la dosis total de insulina en función de la glucemia que presentase el paciente al ingreso, del peso corporal, del índice de masa corporal y del tratamiento habitual domiciliario, calculando así a entre 0,3 y 0,5 UI/kg/día, repartiendo posteriormente el 50% como insulina basal, y el otro 50% como bolos de insulina de acción rápida preprandial^{125,168}.

En el caso de pacientes gestantes, en la mayor parte de ellas se trata de mujeres que reciben dos dosis de betametasona intramuscular con la finalidad de inducir la maduración pulmonar fetal. En pocas ocasiones llegan a desarrollar una hiperglucemia secundaria. No obstante, en aquellas con diabetes gestacional, o diagnosticadas previamente de diabetes, se deberá realizar una monitorización de glucemia por lo menos cuatro veces al día. En caso de obtener algún control superior a 200 mg/dl en dos ocasiones en 24 horas, deberá iniciarse tratamiento hipoglucemiante con insulina como única opción en este caso¹⁶⁹.

5.7. Recomendaciones para el manejo de la hiperglucemia esteroidea o diabetes inducida por glucocorticoides tras el alta hospitalaria

Actualmente no se dispone de unas guías de tratamiento tras el alta del paciente con diabetes esteroidea o hiperglucemia inducida por corticoides, aunque se sugiere seguir las guías de manejo de pacientes diabéticos tras el alta hospitalaria^{125,170,171}.

Se debe tener un plan estructurado de alta para cada paciente, basado en el contexto del alta, es decir, si se va a casa, a una residencia con asistencia sanitaria o sin ella, o a cualquier otro destino.

Para pacientes independientes que se van a casa, se debería recomendar e instruir en la realización de autocontroles de glucemia capilar e instruir en el manejo de las insulinas si lo requiere. Para todo tipo de pacientes se debería concertar una cita de revisión un mes tras el alta hospitalaria, bien por parte de Endocrinología, o por parte de Atención Primaria para control.

JUSTIFICACIÓN Y CONTEXTO DEL TRABAJO

1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Como se ha comentado a lo largo de la introducción, existen muchos argumentos que apoyan la idea de que es necesario desarrollar protocolos de manejo de la hiperglucemia secundaria al tratamiento con esteroides, o descompensaciones diabéticas derivadas de su uso. Sin embargo, son pocos los estudios y los consensos que existen en la literatura que den unas indicaciones sobre cuál es la mejor forma de abordar dicha situación. Además, hay mucha variabilidad en cuanto a los tipos de estudios, tipos de pacientes recogidos y formas de tratamiento.

A continuación se describen brevemente algunos de los protocolos publicados sobre el manejo de la diabetes esteroidea en orden cronológico empezando por los más recientes.

1. En el año 2017, el grupo de Radhakutty et al¹⁷² publicaron un ensayo clínico, cuya hipótesis era mejorar la seguridad reduciendo las hipoglucemias al administrar el 50% de insulina como insulina NPH en dosis única matutina y el 50% restante como insulina aspart preprandial antes de desayuno, comida y cena haciendo un reparto de la dosis 20-40-40, en vez de insulina glargina y aspart repartida un 50% como insulina glargina y el otro 50% en tres bolos iguales de insulina aspart. En ambos grupos se usaban bolos correctores de insulina aspart si el valor de glucemia capilar era superior a 180mg/dl. El estudio se realizó sobre 48 pacientes sometidos a un mínimo de 20 mg al día de prednisolona oral en dosis única matutina. Todos los pacientes habían tenido dos valores de glucemia capilar superiores a 180 mg/dl o una superior a 270 mg/dl durante las 24 horas anteriores. Se realizó monitorización continua de glucosa y se analizaron los resultados obtenidos durante el día 1 y el día 3 de ingreso.

No encontraron ninguna diferencia en cuanto a eficacia y seguridad, ni el porcentaje de tiempo fuera de rango, ni en hipoglucemias entre ambos regímenes de tratamiento.

2. También del año 2017 es el estudio de Lakhani et al.¹⁷³ cuyo objetivo era comparar un protocolo de insulinización en régimen bolo basal siguiendo las guías de la Endocrine

Society versus un protocolo basado en la administración de insulina de acción intermedia o lenta asociada a insulina correctora acorde con el perfil del glucocorticoide administrado. Calculaban las dosis en función del diagnóstico previo de DM o no, y del corticoide administrado.

Eliminaron del análisis estadístico los valores de glucemia del primer día de ingreso, los días con alguna hipoglucemia, y los días con valores de hiperglucemia, aunque sí que fueron tenidos en cuenta a la hora de comparar parámetros de seguridad.

Como resultados obtuvieron que las glucemias basales, precomida, precena y la de antes de dormir eran inferiores significativamente en comparación con el grupo control. No se obtuvieron diferencias significativas en el control global de pacientes. Obtuvieron menor variabilidad glucémica en los pacientes del grupo experimental, así como tasas de hiperglucemia también inferiores. Concluyeron pues recomendando el uso de NPH con prednisolona y metilprednisolona, insulina regular humana con hidrocortisona y glargina con dexametasona.

3. En el año 2016 el grupo de Gerards et al.¹⁷⁴ publicaron un escrito breve consistente en un estudio cruzado para comparar la efectividad de un régimen consistente en una única dosis de insulina de acción intermedia en función del peso y de la dosis de glucocorticoides, con un régimen “sliding scale” en pacientes con hiperglucemia inducida por corticoides en contexto de tratamiento quimioterápico. En este caso no se suspendían los antidiabéticos orales habituales del domicilio. Era un estudio de 25 pacientes y concluyeron que se mantenía un mayor número de pacientes en rango normal de glucemia con la insulina de acción intermedia, sin diferencias significativas en el número de hipoglucemias.

4. En 2016, Grommesh et al.¹⁷⁵ analizaron sobre 61 pacientes la diferencia entre un régimen bolo-basal más bolos correctores versus un régimen con insulina NPH más bolos preprandiales y correctores. Se incluían pacientes sin diabetes conocida y se analizó hasta

un máximo de 5 días de ingreso. Los datos analizados fueron únicamente entre los días 2 y 5 de ingreso y no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación a la glucemia media entre ambos grupos, ni en el número de hipoglucemias severas. Concluyen que el uso de NPH podría ser una forma efectiva de combatir la hiperglucemia esteroidea, sin necesidad de aumentar tanto las dosis de insulina.

5. Del año 2015 es el estudio de Burt et al.¹⁶⁸ en donde se ponía a prueba un protocolo de manejo de hiperglucemia esteroidea que fuera fácilmente utilizable por médicos en formación. Se realizó sobre 66 pacientes y utilizaban diferentes dosis de insulina por kilogramo de peso en función de si los pacientes en domicilio sólo llevaban medidas dietéticas, antidiabéticos orales, o insulina. Distribuían las dosis en un 50% como insulina basal, y un 50% de insulina aspart, lispro o glulisina dividida en tres bolos iguales, con bolos correctores adicionales. Se ajustaba en función de las glucemias obtenidas el día previo.

Comparaban un grupo de pacientes en tratamiento con prednisolona oral versus otro sin tratamiento corticoideo. Concluían que únicamente con insulina glargina y bolos preprandiales no era suficiente, recomendando el uso de insulina NPH, o un aumento de las dosis de insulina de acción rápida antes de la comida y de la cena. Como limitación destaca que el protocolo no fue aplicado de forma correcta.

6. Ruiz de Adana et al. publicaron su ensayo clínico sobre la eficacia y seguridad de un protocolo de insulina glargina versus NPH como insulina basal en el manejo de la hiperglucemia esteroidea en pacientes diabéticos tipo 2 con patología respiratoria¹⁷⁶.

El objetivo era comparar la insulina glargina con NPH como insulinas basales en pacientes tratados con dosis media-alta de corticoides distribuidos en más de una dosis al día. El estudio se realizó sobre 53 pacientes a lo largo de un máximo de 6 días de ingreso en pacientes ingresados en Neumología. En ambos grupos se usaba insulina de acción rápida, que comprendía un 50% del total de insulina repartida en tres bolos preprandiales.

Como resultados, no encontraron diferencias significativas en la glucemia media entre usar insulina glargina e insulina NPH. Sí vieron mayor incidencia de hipoglucemias leves y graves en el grupo NPH, sin llegar a ser estadísticamente significativas. Fueron necesarias dosis mayores de insulina en el grupo tratado con glargina, sin que fueran significativas dichas diferencias.

7. El protocolo de tratamiento de hiperglucemia inducida por esteroides del hospital universitario de Nottingham, perteneciente al sistema nacional de salud de Reino Unido (NHS) en su protocolo publicado en el año 2014 aboga por tratar la diabetes esteroidea con la misma insulina domiciliaria en caso de que el paciente ya la llevara, o con insulina regular humana (Insulatard[®] o Humulina I[®]) en el caso de que no estuviera en régimen insulínico en domicilio¹⁷⁷.

8. Gosmanov et al¹⁷⁸. en el año 2013 publicaron dos regímenes de tratamiento insulínico sobre pacientes con diabetes esteroidea secundaria a tratamiento para patología maligna hematológica. En esos casos el corticoide utilizado era la dexametasona. Se trata de un estudio retrospectivo con una duración de tres días, realizado sobre 40 pacientes, en el que se comparaba un régimen “sliding scale” frente a un régimen bolo-basal. Se obtuvieron valores de glucemia media significativamente superiores en el grupo tratado con “sliding scale”, sin diferencias en la incidencia de hipoglucemias. Sí fueron necesarias mayores dosis de insulina en el grupo con régimen bolo-basal.

9. En la publicación de 2012 de Dhital et al.¹⁷⁹ compararon los resultados de glucemias en pacientes ingresados con o sin diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 que recibían tratamiento con insulina NPH o glargina como insulinas basales y llevaban glucocorticoides a dosis media-alta.

Es un estudio retrospectivo realizado sobre 120 pacientes, asignados 60 a cada grupo. Se analizaron los datos de glucemias registrados únicamente durante un día de ingreso, más

concretamente, durante el día previo al alta hospitalaria o el día de antes de suspender los glucocorticoides. En cuanto a resultados, obtuvieron valores de glucemia media similares en ambos grupos, ni en el número de hipoglucemias. Como en anteriores protocolos descritos, sí que fueron necesarias mayores dosis de insulina en el régimen que incluía insulina glargina.

10. En el año 2011 publicaron su estudio Seggelke et al¹⁸⁰. Se trata de un estudio piloto realizado sobre 20 pacientes con diabetes secundaria a fibrosis quística tras trasplante de órgano sólido o de médula ósea, bajo tratamiento corticoide intravenoso. Todos los pacientes recibían tratamiento con insulina glargina como basal e insulina lispro como de acción rápida. A diez pacientes se les administraba además una dosis de insulina NPH al mismo tiempo de la administración del glucocorticoide. Los resultados analizados comprendían tres días de ingreso.

Como resultados vieron que con el uso de NPH se reducían de forma significativa los valores de glucemia de antes de la comida y de la cena, sin diferencias en los valores de glucemia basal.

2. CONTEXTO EN EL QUE SE ENGLOBA EL TRABAJO

Con el objetivo de tener una visión global sobre el manejo de los pacientes ingresados con tratamiento corticoideo en el hospital de trabajo de la doctoranda, se realizó un análisis sobre la situación real sobre el control metabólico y glucémico de pacientes ingresados por patología respiratoria, a los que se les aplicaba el protocolo general intrahospitalario de tratamiento a pacientes con diabetes mellitus preexistente.

Se sabe que la mortalidad intrahospitalaria de pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se predice por diferentes factores de riesgo, como la edad, el sexo masculino, otras comorbilidades asociadas y el pH arterial¹⁵⁹. Algunos

autores han demostrado que la hiperglucemia es un predictor independiente de aumento de mortalidad en pacientes ingresados con esta patología¹²⁴. Prácticamente el 100% de los pacientes que ingresan por reagudización de su patología respiratoria crónica, son tratados con bolos de corticoides intravenosos a dosis altas.

El desarrollo de hiperglucemia esteroidea o diabetes inducida por corticoides se ha visto relacionada con una estancia hospitalaria más prolongada, y con mayor aislamiento de bacterias en los esputos de pacientes EPOC, en comparación con aquellos que no la desarrollan¹⁵⁹.

Se sabe que la diabetes mellitus y la hiperglucemia aguda son entidades con una alta incidencia entre pacientes EPOC. De hecho tienen 1,8 posibilidades más de desarrollar DM2 en comparación con pacientes que no tengan diagnóstico de EPOC¹⁵⁹.

Con esta premisa, se quiso realizar un estudio previo en un hospital de tercer nivel, donde posteriormente se realizó el estudio descrito en el presente trabajo de tesis doctoral. En dicho estudio previo se quiso averiguar si existía una necesidad real de mejorar el control glucémico de pacientes ingresados en Neumología que estuvieran sometidos a tratamiento corticoideo. Se establecieron como objetivos evaluar el control glucémico de los pacientes ingresados en tratamiento con corticoides, e intentar establecer unos factores que pudieran predecir un mal control glucémico intrahospitalario.

Para llevarlo a cabo se recogió una muestra de 45 pacientes ingresados en Neumología entre octubre y diciembre del año 2015.

Los criterios de inclusión utilizados fueron:

1. Diagnóstico previo de diabetes mellitus, o glucemia al ingreso >180 mg/dl, o desarrollo de hiperglucemia esteroidea en el ingreso.
2. Que los pacientes estuvieran bajo tratamiento corticoideo durante el ingreso, aunque hubieran empezado en domicilio.

Los criterios de exclusión utilizados fueron:

1. Mujeres gestantes.
2. Filtrado glomerular inferior a 15 ml/min.
3. Situación de cetoacidosis o situación hiperosmolar no cetósica al ingreso.

Se recogieron diferentes variables:

- Analíticas:

1. Filtrado glomerular
2. Glucemias
3. Presión arterial

- Clínicas:

1. EPOC
2. Asma
3. HTA
4. ACV
5. Cardiopatía isquémica

- Demográficas:

1. Sexo
2. Peso
3. Talla
4. Edad

Se evaluaron el tipo y la dosis de glucocorticoide, y el perfil de glucemia capilar, y se definió como mal control hospitalario obtener una glucemia media durante el ingreso \geq 180 mg/dl.

Los datos fueron analizados mediante el programa de análisis estadístico SPSS versión 22. Los valores predictivos de mal control hospitalario fueron determinados mediante regresión logística.

Como resultados se obtuvo que un 73,3% de los pacientes habían ingresado por exacerbación de EPOC, 26 (57,8%) pacientes eran diabéticos conocidos, y el 26,7% de ellos llevaban tratamiento con insulina en domicilio. Durante el ingreso hospitalario, 23 (51,1%) pacientes recibieron insulina programada a una dosis máxima de 0,33 UI/kg/día.

Se obtuvieron glucemias medias de desayuno, comida, merienda y cena estadísticamente diferentes, encontrándose elevaciones en los valores de glucemias previas a la merienda (equivalente a la glucemia postprandial de la comida), y en los valores de glucemias previas a la cena, con un valor de $p=0,007$.

Se obtuvo que un 49,8% de los pacientes analizados tenían un mal control glucémico, con una glucemia media durante el ingreso de 186 mg/dl.

Los factores predictivos de mal control hospitalario obtenidos fueron (tabla 3):

1. Edad menor al ingreso.
2. Índice de comorbilidad de Charlson mayor.
3. Glucemia inicial al ingreso mayor

Tabla 3. Resultados del control glucémico de pacientes sometidos a tratamiento con corticoides.

	GM < 180	GM ≥ 180	OR univariante	IC 95%	p
Edad (años)	77,2 (9,1)	65,2 (15,5)	0,906	0,843-0,974	0,008
Sexo varón (%)	65,2	77,3	1,81	0,49-6,76	ns
DM conocida (%)	30,4	86,4	14,5	3,2-65,3	0,001
Insulina domicilio (%)	13	40,9	4,61	1,05-20,3	0,043
IMC (Kg/m ²)	33,6 (7,6)	30,2 (5,1)	0,91	0,83-1,01	0,093
Índice Charlson	2,04 (1,15)	3,36 (2,2)	1,73	1,06-2,84	0,029
Glucemia inicial (mg/dl)	153 (47)	238 (89)	1,019	1,007	0,002
Filtrado glomerular (ml/minuto/1,73m ²)	56,5 (20,8)	75,6 (26,4)	1,04	1,007-1,074	0,018
Dosis media glucocorticoide (mg)	51,5 (30,5)	52,3 (25,7)	1,001	0,98-1,02	ns
Insulina programada (%)	17,4	86,4	30,1	5,9-153	<0,001
Dosis insulina por Kg	0,15 (0,27)	0,52 (0,25)	619	13,8-27860	0,001

IMC: índice de masa corporal, OR: Odds ratio, IC: intervalo de confianza

Como conclusión al análisis previamente descrito, se objetivó un deficitario control glucémico y metabólico de los pacientes sometidos a tratamiento corticoideo, encontrando que prácticamente la mitad de los paciente analizados tenían una glucemia media superior a 180 mg/dl,

Como consecuencia de la falta de protocolos consensuados y validados sobre una muestra suficientemente grande para tratamiento de pacientes diabéticos con descompensación hiperglucémica por corticoides, o pacientes que desarrollan hiperglucemia esteroidea, así

como por el análisis de la situación real de control glucémico deficitario en un hospital de tercer nivel, se decidió diseñar un nuevo protocolo terapéutico de manejo de pacientes diabéticos ingresados en el hospital sometidos a altas dosis de corticoides.

HIPÓTESIS

Un protocolo específico de tratamiento con insulina, adaptado a las peculiaridades de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides, puede mejorar el control glucémico intrahospitalario de los pacientes con diabetes tipo 2 en los que está indicada la utilización de dosis altas de glucocorticoides durante la hospitalización.

OBJETIVOS

1. PRINCIPAL

Determinar la mejoría del control glucémico intrahospitalario en pacientes diabéticos tipo 2 ingresados bajo tratamiento con altas dosis de corticoides con un nuevo protocolo terapéutico basado en insulinización bolo-basal, en comparación con el protocolo terapéutico previamente instaurado para pacientes diabéticos ingresados.

2. SECUNDARIOS

2.1. Describir las características iniciales de los pacientes en dependencia de su pertenencia al grupo control o de intervención.

2.2. Describir la eficacia del nuevo protocolo en estudio en comparación con el preexistente, en lo referente a:

2.2.1. Control de glucemia media total durante el ingreso

2.2.2. Control de glucemia media basal

2.2.3. Control de glucemia media previa a la ingesta de la comida

2.2.4. Control de glucemia media previa a la ingesta de la merienda

2.2.5. Control de glucemia media previa a la ingesta de la cena.

2.2.6. Las diferencias ajustadas de glucemia media y desviación estándar de todas las glucemias durante la hospitalización.

2.2.7. Riesgo de presentar glucemias medias elevadas durante la hospitalización.

2.3. Describir los factores predictores de tener una glucemia media superior a 200 mg/dl durante la hospitalización.

2.4. Describir la seguridad del nuevo protocolo en estudio en comparación con el preexistente en lo referente a:

- a) Incidencia de hipoglucemias totales, leves y graves
- b) Tasa de complicaciones
- c) Fallecimientos

2.5. Describir la efectividad del protocolo en lo referente a la disminución de solicitudes de colaboración al servicio de Endocrinología.

2.6. Describir las principales características diferenciadoras del protocolo en estudio en comparación con los previamente publicados.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de intervención con grupo control, prospectivo, no aleatorizado, para la evaluación de la eficacia de un protocolo de tratamiento con insulina en pacientes con diabetes descompensada por glucocorticoides (DDG) durante su ingreso hospitalario.

El estudio objeto de la presente tesis fue realizado entre el 4 de octubre de 2015 y el 6 de abril de 2017 en pacientes ingresados en la planta de Neumología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Este hospital es considerado de tercer nivel.

Hasta el día 16 de octubre de 2016 se recogieron datos de los pacientes pertenecientes al grupo control, y desde esa fecha hasta el cierre del estudio se recogieron datos de los pacientes asignados al grupo de intervención.

La duración de la intervención fue la misma que la del ingreso, si bien se recogieron únicamente los datos de los quince primeros días de hospitalización. Esto se debe a que la estancia media de ingreso en Neumología estimada era de 9 días y el análisis estadístico de más días sobre pocos pacientes hubiera podido alterar los resultados finales.

2. CONSIDERACIONES ÉTICAS

A todos los pacientes se les ofreció consentimiento informado verbal sobre el tratamiento que iban a recibir, explicándoles que era una modificación sobre el protocolo habitual intrahospitalario de administración de insulina.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Científica de Aragón (acta número 18/2014).

3. POBLACIÓN EN ESTUDIO

Se recogieron datos de pacientes ingresados durante las fechas del estudio, que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. Si algún paciente tenía ingresos repetidos durante las fechas del estudio, se recogían datos únicamente de los dos primeros ingresos y no se tenían en cuenta a partir del tercer ingreso.

3.1. Criterios de inclusión

1. Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.
2. Edad mayor a 18 años.
3. Tratamiento con glucocorticoides a una dosis inicial equivalente a $\geq 0,5$ mg/kg/día de metilprednisolona.
4. Ingreso hospitalario previsto superior a 3 días.

3.2. Criterios de exclusión

1. Mujeres embarazadas.
2. Filtrado glomerular (FG) inferior a 15 ml/min.
3. Ingreso en situación de cetoacidosis o síndrome hiperosmolar no cetósico.
4. No cumplir los cuatro criterios de inclusión.

4. PUNTOS FINALES CLÍNICOS

4.1. Punto final clínico primario

- Glucemia media durante el ingreso

4.2. Puntos finales clínicos secundarios

- Desviación estándar de todas las glucemias durante el ingreso.
- Riesgo de presentar glucemia media durante la hospitalización superior a 180 mg/dl.
- Riesgo de presentar glucemia media durante la hospitalización superior a 200 mg/dl.

5. VARIABLES RECOGIDAS

5.1. Variables demográficas

1. Edad: en años cumplidos
2. Sexo
3. Procedencia del paciente:
 - Domicilio
 - Residencia
 - Otro hospital

5.2. Variables antropométricas

1. Peso: en kg
2. Talla: en cm
3. Índice de masa corporal: obtenido a través del peso y la talla según la fórmula: $\text{kg}/(\text{talla en metros})^2$.

5.3. Variables clínicas

1. Antecedentes personales:

- Hipertensión arterial (HTA): se codificó a los pacientes según fueran hipertensos o no hipertensos. Se definieron como hipertensos los pacientes que cumplían con las recomendaciones de la OMS, aquellos en tratamiento antihipertensivo, o los que tenían una cifra de presión arterial al ingreso $\geq 140/80$ mmHg.
- Dislipemia
- Obesidad
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Asma
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
- Hipertensión pulmonar
- Enfermedad renal crónica
- Patología neoplásica
- Ictus-accidente cerebrovascular

- Cardiopatía isquémica: definida por tener el paciente el diagnóstico de angina o infarto agudo de miocardio.

2. Tipo de tratamiento domiciliario para la diabetes:

- Tratamiento domiciliario sólo con antidiabéticos orales

- Tratamiento domiciliario con insulina (con o sin antidiabéticos orales)

3. Presión arterial al ingreso

4. Índice de comorbilidad de Charlson¹⁸¹ (tabla 4).

5. Dosis total de insulina (DTI) diaria durante la hospitalización, tanto basal, como prandial.

6. Dosis máxima de insulina por kg de peso y día alcanzadas.

Tabla 4. Valores del índice de comorbilidad de Charlson.

Peso asignado a cada patología	Condiciones	Interpretación: 0-1: ausencia de comorbilidad 2: baja comorbilidad ≥ 3: alta comorbilidad
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad del tejido conectivo Úlcera duodenal Enfermedad hepática moderada Diabetes sin lesión de órgano diana	
2	Hemiplejía Enfermedad renal moderada o severa Diabetes con lesión de órgano diana Cualquier tumor sólido Leucemia Linfoma	
3	Enfermedad hepática moderada-severa	
6	Tumor sólido metastásico SIDA	

7. Tipo y dosis de glucocorticoide diarios: los distintos tipos de glucocorticoides empleados se transformaban a su dosis equivalente en miligramos de metilprednisolona, dado que era el más frecuentemente utilizado.

8. Complicaciones durante el ingreso: categorizadas según fueran:

- De origen infeccioso
- De origen vascular
- Otras

5.4. Variables analíticas

1. Glucemia plasmática al ingreso
2. Creatinina
3. Filtrado glomerular calculado siguiendo la fórmula de CKD-EPI en ml/min/1,73m².
4. Hemoglobina glicosilada (HbA1c): obtenida durante el ingreso o durante de los tres meses previos.

5.5. Variables relacionadas con el control de la glucemia durante el ingreso

A partir de los valores de glucemia capilar que se obtenían diariamente, se determinaron como medidas de valoración del control glucémico intrahospitalario:

1. Glucemia máxima: que fuera el valor de glucemia capilar más elevado durante el ingreso.
2. Glucemia media (GM) durante el ingreso: definida como la media de todas las glucemias capilares del paciente.

3. Desviación estándar (DE) de todas las glucemias capilares del paciente.
4. Coeficiente de variación (CV): definido como el cociente entre la desviación estándar y la glucemia media (DE/GM).
5. Se consideró como buen control la consecución de una glucemia media ≤ 180 mg/dl.
6. Se consideró como control aceptable la consecución de una glucemia media ≤ 200 mg/dl.
7. Hipoglucemias:
 - Leves: si los valores de glucemia eran inferiores a 70 mg/dl, sin precisar ayuda de terceras personas.
 - Graves: si los valores de glucemia eran inferiores a 40 mg/dl, o se acompañaban de pérdida de conocimiento, o precisaban la ayuda de terceras personas.

6. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Mediante una hoja de recogida de datos creada de forma específica para llevar a cabo este estudio, se recogieron los datos clínicos, antropométricos y demográficos el primer día, así como los datos analíticos correspondientes al ingreso. En este sentido se recogieron la fecha de ingreso, la fecha de nacimiento, el sexo, la talla, el peso, si el paciente procedía de domicilio, residencia u otro hospital. Se recogía también si padecía diabetes tipo 2 o diabetes secundaria, los antecedentes médicos, el tratamiento habitual antidiabético domiciliario, la dosis total de insulina que llevara en domicilio si era el caso, la fecha de inicio de insulina programada, si ingresaba en situación de ayuno o de ingesta, y si era el caso de ingresar en ayuno también se recogía la fecha de reinicio de la ingesta, el valor de la hemoglobina glicosilada y la fecha de determinación de dicha hemoglobina glicosilada y el índice de comorbilidad de Charlson. De variables analíticas se recogían glucemia, urea, creatinina, sodio, potasio, hemoglobina, leucocitos totales, el valor de

presión arterial sistólica y diastólica, la temperatura corporal del paciente a su llegada a Urgencias y la saturación de oxígeno.

Diariamente se recogían los datos de las glucemias capilares basales, de antes de la comida, de antes de la merienda, de antes de la cena y las correspondientes al control de las doce de la noche.

Además de los datos glucémicos se registraba la dosis total de insulina basal y la dosis total de insulina de acción rápida que habían sido administradas el día anterior, así como el tipo de glucocorticoide, la dosis total del día y si se había administrado en una única dosis, cada seis horas, cada ocho horas, o cada 12 horas.

Al finalizar la recogida de datos de cada paciente, se registraba también si habían padecido alguna complicación a lo largo del ingreso, qué día se habían iniciado los glucocorticoides y qué día se habían finalizado, si el paciente había tenido alguna hipoglucemia de carácter leve o grave, el número de hipoglucemias leves y graves totales que había tenido. Se anotaba el lugar de destino al alta del paciente, ya fuera domicilio, otro hospital, residencia, alta voluntaria, o si se había producido el fallecimiento del paciente. También se registraba en la ficha de recogida de datos el tratamiento antidiabético con el que se iban al alta.

La ficha de recogida de datos se adjunta como anexo 1.

6.1. Método de medición de glucemia capilar

Las determinaciones de glucemia capilar se realizaron mediante el glucómetro Optium Xceed®, cuya precisión es del 3-3,6% con una exactitud $r = 0,98$ respecto a la glucemia plasmática, y tiene un cumplimiento de la norma ISO del 99%.

7. INTERVENCIÓN SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO

7.1. Grupo control

A todos los pacientes del grupo control se les suspendían los antidiabéticos orales (ADOs) e insulinas premezcladas y se les instauraba desde Urgencias una pauta de insulina en régimen bolo-basal, o insulina basal más pauta correctora, o sólo pauta correctora, siguiendo las pautas del protocolo general (PG) de tratamiento insulínico de pacientes diabéticos ingresados en nuestro hospital¹⁸² (anexo 2).

Cuando la insulina basal administrada era detemir, se administraba en dos dosis diarias, y cuando era glargina se administraba en una sola dosis diaria. Como insulinas de acción rápida se administraban insulina aspart, o insulina lispro.

El número de controles de glucemia capilar era determinado por el médico de Urgencias responsable de ingresar a cada paciente, o del facultativo especialista en Neumología responsable de cada paciente.

Los ajustes de insulina se realizaban a criterio del Neumólogo responsable, y no siempre se hacían dichos ajustes de forma diaria.

En ocasiones, los neumólogos pedían colaboración al Servicio de Endocrinología para ajuste del tratamiento insulínico de los pacientes del grupo control.

7.2. Grupo de intervención

Diariamente al inicio de la mañana se revisaban todos los ingresos que había habido el día anterior en el servicio de Neumología y se seleccionaban los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión.

Cada uno de los pacientes seleccionados era analizado de forma individual el primer día de ingreso hospitalario. Se le explicaba que se le iba a aplicar un tratamiento antidiabético

basado en insulina basal e insulina de acción rápida, y se le realizaba una entrevista en la que se valoraban antecedentes medicoquirúrgicos, peso actualizado, talla y tratamiento antidiabético habitual domiciliario.

Todos los pacientes pertenecientes al grupo de intervención fueron tratados y seguidos por la doctoranda.

A todos ellos también se les suspendían todos los antidiabéticos orales al ingreso, así como las insulinas premezcladas, y se les aplicaba el protocolo en experimentación, o protocolo corticoides (PC).

Al igual que el protocolo general, el protocolo en experimentación estaba basado en la utilización de una terapia bolo-basal, pero con dosis más elevadas de insulina y con cinco controles de glucemia capilar diarios (en ayunas, antes de comida, merienda y cena, y a medianoche) en vez de sólo tres. Se adjunta el protocolo corticoideo (PC) como anexo 3.

7.2.1. Instauración de la pauta inicial

Para instaurar la pauta inicial, el primer paso era valorar qué tratamiento domiciliario llevaban en casa para, a continuación, calcular la dosis total de insulina que debían llevar.

Una vez calculada esa dosis total de insulina, ésta se debía distribuir a lo largo del día en función de si los pacientes estaban en régimen de ayuno o de ingesta. Se planteaban así cinco escenarios en función del tratamiento domiciliario antes del ingreso:

1. Tratamiento dietético únicamente: en caso de que los pacientes fueran tratados únicamente mediante medidas dietéticas en casa, se les calculaba una dosis total de insulina a 0,4 unidades por kilogramo de peso y día.

- Si estaban en situación de ayuno, el 70% de esa dosis total de insulina calculada se debía administrar como insulina basal.

- Si estaban en situación de ingesta normal, el 50% de esa dosis total de insulina calculada se debía administrar como insulina basal, y el 50% restante en forma de cuatro bolos de insulina de acción rápida distribuidos de la siguiente manera: un 15% antes del desayuno, otro 15% antes de la comida, un 10% antes de la merienda, y un 10% antes de la cena.

2. Tratamiento con antidiabéticos orales: en este caso la dosis total de insulina se debía calcular a 0,5 unidades por kilogramo de peso al día.

- Si estaban en situación de ayuno, un 70% de esa dosis total de insulina calculada se debía administrar como insulina basal.

- Si estaban en situación de ingesta normal, un 50% de la dosis total de insulina calculada se debía administrar como insulina basal, y el 50% restante en forma de cuatro bolos de insulina de acción rápida distribuidos de la siguiente manera: un 15% antes del desayuno, otro 15% antes de la comida, un 10% antes de la merienda, y un 10% antes de la cena.

3. Tratamiento con insulina basal (con o sin antidiabéticos orales): en el caso de que el tratamiento domiciliario incorporara una insulina basal, la dosis total de insulina diaria se calculaba sumando a su dosis habitual en domicilio, entre un 20% y un 50% más, siempre que el resultado fuera un mínimo de 0,5 unidades por kilogramo de peso al día.

- Si estaban en situación de ayuno, se debía administrar su misma dosis de insulina basal sumándole un 20%. Se administraba en forma de insulina basal.

- Si estaban en situación de ingesta normal, se debía administrar la misma cantidad de insulina que se administraba en domicilio como insulina basal en el ingreso, y cuatro bolos de insulina de acción rápida que sumaran el 50% de la insulina domiciliaria. La distribución que se hacía de los bolos era del 15% antes del desayuno, otro 15% antes de la comida, un 10% antes de la merienda, y un 10% antes de la cena.

4. Tratamiento con mezclas de insulina (con o sin antidiabéticos orales): la dosis total de insulina se debía calcular sumándole a su dosis total de insulina en domicilio un 10% más, siempre que el total fuera como mínimo de 0,5 unidades de insulina por kilogramo de peso al día.

- En situación de ayuno se administraba el 50% de la insulina calculada como insulina basal.

- En situación de ingesta normal, se administraba el 50% de la dosis total de insulina calculada como insulina basal, y el 50% restante se distribuía en cuatro bolos de insulina de acción rápida. La distribución que se hacía de los bolos era del 15% antes del desayuno, otro 15% antes de la comida, un 10% antes de la merienda, y un 10% antes de la cena.

5. Tratamiento con pauta bolo-basal (con o sin antidiabéticos orales): la dosis total de insulina se calculaba sumándole a su dosis total de insulina domiciliaria entre un 20% y un 40% más de insulina, siempre que el total fuera de mínimo 0,5 unidades por kilogramo de peso al día.

- En situación de ayuno se administraba su dosis de insulina basal del domicilio más un 20% como insulina basal.

- En situación de ingesta normal, se administraba su dosis de insulina basal del domicilio más un 20% como insulina basal, y cuatro bolos de acción rápida administrados de forma preprandial distribuidos de la siguiente forma: antes de desayunar se administraba la misma cantidad de insulina de acción rápida que se administraba el paciente sumándole un 30% más; antes de comer se administraba la misma cantidad de insulina de acción rápida que se administraba el paciente sumándole un 30% más; antes de merendar se administraba la misma cantidad que en el desayuno; y antes de cenar se administraba la misma cantidad de insulina de acción rápida que se administraba el paciente sumándole un 10% más.

Siempre que los pacientes estuvieran en situación de ayuno, se administraba fluidoterapia con glucosa para alcanzar unos requerimientos de entre 110-120 gramos de glucosa diarios.

Además de las cantidades de insulina basal y de acción rápida descritas, a los pacientes en situación de ayuno se les aplicaba una pauta correctora de insulina de tipo 2 (PIR2, tabla 5) tras realización de glucemia capilar cada 4 horas, y a los pacientes en situación de ingesta se les administraba una pauta de insulina correctora de tipo 2 (PIR2) sumada a la insulina correspondiente de antes de cada comida. Se realizaban en estos pacientes cinco controles de glucemia capilar, uno antes de desayuno, comida, merienda y cena, y uno a las doce de la noche, con una doble finalidad: la de evitar una hipoglucemia nocturna si el paciente en ese control tenía glucemias bajas, y la de evitar una hiperglucemia administrando insulina según la pauta correctora de insulina de tipo 1 (PIR1, tabla 6) que se aplicaba únicamente si el valor de glucemia era superior a 180 mg/dl.

Tabla 5. Pauta de insulina rápida tipo 2

Glucemia preprandial	Unidades adicionales de insulina rápida
<140	0
140-179	2
180-219	3
220-259	4
260-299	6
300-349	7

350-399	10
>400	12

Tabla 6. Pauta de insulina rápida tipo 1

Glucemia preprandial	Unidades adicionales de insulina rápida
<140	0
140-179	1
180-219	2
220-259	3
260-299	4
300-349	5
350-399	6
>400	8

De forma esquemática, se muestra la pauta inicial de insulina en la figura 5.

Figura 5. Pauta inicial de insulina.

PAUTA INICIAL		PASO 3. REPARTO DE LA DTI QUE HE DECIDIDO	
		AYUNO (110-120 g de glucosa/ día)	INGESTA
PASO 1 Situación domicilio	PASO 2 Decidir cuánta DTI pongo		
Dieta o no DM	DTI-c: 0.4 UI/Kg/día	70% de esa DTI-c (como basal)	50% de esa DTI-c como basal + 50% de esa DTI-c como bolos de AR (15%-15%-10%-10%)
ADO	DTI-c: 0.5 UI/Kg/día	70% de esa DTI-c (como basal)	50% de esa DTI-c como basal + 50% de esa DTI-c como bolos de AR (15%-15%-10%-10%)
Sólo basal	Su DTI-d + 20-50% (mínimo 0.5 UI/Kg/día)	Su misma basal del domicilio + 20%	Su misma basal del domicilio + 4 bolos de AR que sumen en total el 50% de su DTI-d (15%-15%-10%-10%)
Mezclas	Su DTI-d + 10% (mínimo 0.5 UI/Kg/día)	50% de esa DTI-c (como basal)	50% de esa DTI-c como basal + 50% de esa DTI-c como bolos de AR (15%-15%-10%-10%)
Bolo basal	Su DTI-d + 20-40% (mínimo 0.5 UI/Kg/día)	Su basal del domicilio + 20%	Su basal del domicilio + 20% y 4 bolos de AR (De+30%-Co+30%-Me (como De)- Ce+10%)
		PIR 2 cada 4 h	PIR 2 De-Co-Me-Ce y PIR 1 a las 0h*

(DTI: dosis total de insulina, DTI-c: dosis total de insulina calculada, DTI-d: dosis total de insulina domiciliaria, AR: análogo rápido).

7.2.2. Ajuste diario del tratamiento

A partir del segundo día de ingreso se iba realizando el ajuste diario de las dosis de insulina a última hora de la mañana en función de dos parámetros: los valores de glucemia obtenidos mediante las glucemias capilares realizadas el día anterior, y en función de los cambios en las dosis de glucocorticoides que habían realizado los médicos responsables de cada paciente ese mismo día.

Así, el ajuste de la insulina basal que se hacía a diario se realizaba en función de los valores de glucemia capilar en ayunas que habían tenido el día anterior, siguiendo este ajuste:

- Si la glucemia basal había sido inferior a 70 mg/dl, la dosis de insulina basal se disminuía un 30%.
- Si la glucemia basal había sido entre 70 y 84 mg/dl, la dosis de insulina basal se disminuía un 20%.
- Si la glucemia basal había sido entre 85 y 99 mg/dl, la dosis de insulina basal se disminuía un 10%.
- Si la glucemia basal había sido entre 100 y 199 mg/dl, se mantenía la misma dosis de insulina basal que había llevado el día anterior.
- Si la glucemia basal había sido entre 200 y 299, se aumentaba un 10% la dosis de insulina basal.
- Si la glucemia basal había sido entre 300-399, se aumentaba un 20% la dosis de insulina basal.
- Si la glucemia basal había sido entre 400-500, se aumentaba un 30% la dosis de insulina basal.
- Si la glucemia basal había sido superior a 500, tras determinar ese valor por glucemia capilar y ser confirmado con otra glucemia capilar tras 30 minutos, se iniciaba bomba de perfusión continua de insulina intravenosa.

El ajuste de los bolos de insulina rápida se hacían en función de los valores de glucemia de antes de comer, antes de merendar y antes de cenar que hubieran tenido el día anterior, siguiendo este ajuste:

- Si las glucemias capilares de esos momentos del día habían sido inferiores a 70 mg/dl, se disminuía un 50% el bolo de insulina de acción rápida de la ingesta previa, es decir, si la glucemia de antes de comer había sido inferior a 70 mg/dl, se disminuía un 50% la dosis del bolo de antes de desayunar.
- Si las glucemias capilares de esos momentos del día habían estado entre 70 y 99 mg/dl, se disminuía la dosis del bolo de insulina de acción rápida de la ingesta previa un 25%.
- Si las glucemias capilares de esos momentos del día habían estado entre 100 y 199 mg/dl, no se modificaban las dosis de insulina de los bolos de insulina de acción rápida.
- Si las glucemias capilares de esos momentos del día habían estado entre 200 y 299 mg/dl, se aumentaba la dosis de insulina del bolo de la ingesta previa un 25%.
- Si las glucemias capilares de esos momentos del día habían estado entre 300-399 mg/dl, se aumentaba la dosis de insulina del bolo de la ingesta previa un 50%.
- Si las glucemias capilares de esos momentos del día habían estado entre 400 y 500 mg/dl, se aumentaba la dosis de insulina del bolo de la ingesta previa un 75%.
- Si algún valor de glucemia capilar de esos momentos del día había sido superior a 500 mg/dl, y se confirmaba dicho valor con otra medición de glucemia capilar, se iniciaba tratamiento con bomba de perfusión continua de insulina intravenosa.

Como se ha mencionado previamente, el ajuste diario de la insulina no solo se realizaba en función de los valores de glucemia capilar obtenidos el día anterior, sino que también se tenía en cuenta la modificación en las dosis de glucocorticoides realizadas por los neumólogos responsables de cada paciente.

Así, si había habido una disminución en la dosis de glucocorticoide, automáticamente se aplicaba la pauta correctora de insulina de un escalón anterior al que le correspondiera al paciente en función de sus valores de glucemia capilar, a excepción de aquellos pacientes que persistieran en valores muy elevados de glucemia, en cuyo caso no se aumentaban las dosis de insulina, pero tampoco se disminuían.

De forma esquemática, se muestra la forma de realizar el ajuste diario de las dosis de insulina (figura 6).

Figura 6. Modo de ajuste diario de las dosis de insulina.

ESCALÓN	BM test	De	Co	Me	Ce	Al acostarse
	Glucemia	Modificar insulina basal	Modificar la insulina rápida previa			
1	< 70	↓ 30%	↓ 50 %			
2	70-84	↓ 20%	↓ 25 %			
3	85-99	↓ 10%				
4	100-199	Continuar mismo tratamiento				
5	200-299	↑ 10%	↑ 25 %			
6	300-399	↑ 20%	↑ 50 %			
7	400-500	↑ 30%	↑ 75 %			
8	> 500	Bomba de insulina				

Además de los ajustes mencionados, se tenían en cuenta otras circunstancias:

1. Si dos valores de glucemia consecutivas eran superiores a 200 mg/dl, la pauta correctora de insulina rápida a sumar al bolo pautaado debía ser siguiendo una pauta más estricta, la PIR3 (tabla 7).

Tabla 7. Pauta de insulina rápida tipo 3.

Glucemia preprandial	Unidades adicionales de insulina rápida
<140	0
140-179	2
180-219	4
220-259	6
260-299	9
300-349	12
350-399	15
>400	18

2. En los controles que se realizaban a las doce de la noche, se administraba insulina de acción rápida para corregir la hiperglucemia únicamente si los valores de glucemia eran superiores a 180 mg/dl, y con la pauta de insulina rápida tipo 1 (PIR1).

3. Cuando el glucocorticoide se pasaba a administrar una única vez al día por la mañana, se disminuía la dosis de insulina del bolo de acción rápida de antes de la cena en un 50%, y la dosis de insulina basal un 20%, evitando así poder tener una hipoglucemia nocturna por el exceso de insulina, cuando ya el efecto del glucocorticoide era prácticamente nulo.

4. Se iniciaba la administración de insulina intravenosa mediante perfusión continua si había un control de glucemia capilar superior a 500 mg/dl, o dos consecutivos superiores a 400 mg/dl. La bomba de infusión continua de insulina intravenosa consistía en diluir 100 unidades de insulina humana de acción rápida, o de un análogo de insulina rápida, en 500 cc de suero fisiológico, infundiendo a diferentes ritmos en función de los valores de glucemia capilar que debían determinarse de forma horaria. Se debía mantener un mínimo de cuatro horas, y una vez estabilizados los valores de glucemia entre 100 y 200 mg/dl, se calculaban las unidades de insulina que se le habían administrado con la bomba en las últimas cuatro horas y ese resultado se multiplicaba por seis, obteniéndose así la dosis total de insulina que debía administrarse en forma de terapia basal-bolo al retirar la perfusión continua.

En los casos de pacientes en situación de ingesta, el 80% de dicha dosis calculada era administrada de forma que el 50% de esa dosis se administraba en forma de insulina basal, y el 50% restante en forma de bolos preprandiales distribuidos de forma homogénea en cada comida. Los casos de pacientes en situación de ayuno, se administraba de forma subcutánea el 70% de la dosis calculada, y se realizaban controles de glucemia capilar cada cuatro horas, corrigiéndolos mediante una pauta correctora de insulina (PIR).

5. En los casos en los que los valores de glucemia capilar antes de las comidas fueran inferiores a 70 mg/dl, se recomendaba que los pacientes empezaran a comer, y a mitad de comida administrar la mitad de la dosis de insulina de acción rápida que tuvieran pautada para ese momento.

8. TIPOS DE INSULINAS ADMINISTRADAS

Los tipos de insulina administrados fueron iguales tanto en un grupo como en otro.

8.1. Insulinas de acción lenta

Como insulinas de acción lenta, se utilizaron análogos de insulina basal. Podían ser insulina detemir administrada en dos dosis diarias (matutina y vespertina), o insulina glargina administrada una única vez al día, preferiblemente por la mañana.

8.2. Insulinas de acción rápida

Se utilizaban análogos de insulina rápida, que podían ser insulina aspart, o insulina lispro.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño muestral necesario para detectar una diferencia de glucemias medias clínicamente importante entre ambos grupos, que se estimó en 18 mg/dl según el anteriormente mencionado artículo de Baker et al.¹⁵⁹, con una potencia del 80%, y un nivel de confianza del 95%, asumiendo una desviación estándar (DE) de la glucemia media de 35 mg/dl, fue de 60 pacientes por grupo.

Las variables cuantitativas se describen con su media y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas se describen con su distribución de frecuencias.

La comparación de variables cuantitativas entre los dos grupos (protocolo general y protocolo corticoideo) se realizó con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.

La comparación de variables cualitativas se realizó mediante X^2 o test exacto de Fisher.

Debido a que no se realizó aleatorización de la intervención, se procedió a calcular la estimación ajustada de la influencia del grupo de inclusión del paciente sobre el control glucémico intrahospitalario mediante regresión lineal multivariante.

Las variables dependientes consideradas fueron la glucemia media (GM) y la desviación estándar (DE) de todas las glucemias durante el ingreso, y los resultados se expresaron en forma de diferencia ajustada, es decir, valores de glucosa en mg/dl en el grupo de intervención menos los valores de glucosa en mg/dl en el grupo de control.

El ajuste multivariante se realizó para las variables según su sentido clínico y estadístico, es decir, presencia de diferencias significativas entre los dos grupos. Las variables de ajuste fueron edad, índice de masa corporal (IMC), índice de comorbilidad de Charlson, filtrado glomerular (FG), glucemia inicial, valor de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), tratamiento domiciliario antidiabético, dosis media de glucocorticoides diarios, y dosis máxima de glucocorticoide por kilogramo de peso y día que se habían utilizado durante el ingreso.

El impacto de la utilización del protocolo en estudio (protocolo corticoideo) sobre el riesgo de presentar durante el ingreso una glucemia media superior a 180 mg/dl, o una glucemia media superior a 200 mg/dl se evaluó mediante regresión logística multivariante ajustada para las mismas variables referidas con anterioridad.

Finalmente, mediante procedimiento de exclusión secuencial se determinaron los principales factores predictivos independientes de la adecuación del control glucémico hospitalario.

Se consideraron significativas las asociaciones con $p < 0,05$. El programa informático utilizado fue el SPSS en su versión 22.0.

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

En el estudio fueron incluidos 131 pacientes; de ellos, 60 fueron asignados al grupo control, y 71 fueron asignados al grupo de intervención.

Un 74% de los pacientes eran varones. La edad media de los pacientes del estudio era de 72,2 años, con una desviación estándar (DE) de 11,2 años. El rango de edad osciló entre los 18 y los 91 años; el 48,1% (63) de los pacientes eran mayores o igual a 75 años. La gran mayoría de la muestra (un 96,2%) procedía de su domicilio antes del ingreso. El índice de masa corporal medio del total de la muestra (IMC) era de 30,6 (DE 5,4), lo que implica que la media de la muestra tenía una obesidad grado I, de hecho, el 54,2% de la muestra (71 pacientes) tenían algún grado de obesidad (definido como índice de masa corporal superior o igual a 30 kg/talla en cm²).

En lo referente a la comorbilidad que presentaban, la puntuación media del índice de comorbilidad de Charlson fue de 3,44.

En cuanto a los antecedentes médicos más habituales de los pacientes, un 74% de la muestra (97 pacientes) tenía antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un 13,7% (18 pacientes) padecía asma. Hubo un 20,6% de los pacientes que padecía síndrome de apnea obstructiva del sueño, y 10 de ellos (un 7,6%) tenían hipertensión pulmonar. Un 19,1% del total de la muestra tenía antecedente de cardiopatía isquémica, mientras que un 59,5% (78 pacientes) tenía dislipemia.

Un total de 31 pacientes (23,7%) habían padecido o padecían algún tipo de neoplasia maligna, incluyendo de órgano sólido o hematológica.

En un 3,1% de los casos (4 pacientes del total) había antecedente de accidente isquémico transitorio (AIT), mientras que 11 pacientes (8,4%) habían padecido un ictus.

Más de la mitad de la población en estudio, un 65,5% tenían hipertensión arterial. La cifra de presión arterial sistólica media al ingreso era 144 mmHg (DE 25,8), y la diastólica media era de 73,84 mmHg (DE 14,5).

En lo referente al tipo de diabetes que padecían, hubo 129 pacientes (97,7%) que tenían diabetes tipo 2, mientras que únicamente dos pacientes tenían diabetes secundaria a otros procesos, ya fuera esteroidea o por cirugía pancreática.

Había un 50,4% del total de la muestra (66 pacientes) que en domicilio llevaban tratamiento con algún tipo de régimen insulínico, ya fuera únicamente insulina basal, régimen bolo-basal, o régimen basal plus. El 49,6% restante (65 pacientes) llevaban tratamiento ambulatorio únicamente con antidiabéticos orales o antidiabéticos inyectables no insulínicos.

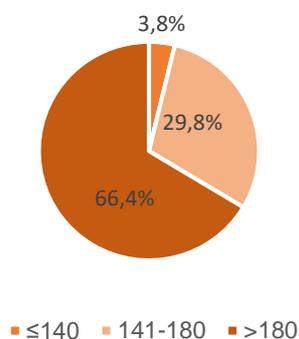
Como se ha comentado previamente, ninguno de los pacientes ingresó con antidiabéticos orales, y en caso de que alguno hubiera ingresado desde Urgencias con algún antidiabético oral, automáticamente el primer día de ingreso se suspendían.

Del total de pacientes, únicamente 6 (4,6%) ingresaron en situación de ayuno, mientras que el 95,3% restante lo hicieron en un régimen de alimentación adecuado a sus circunstancias.

En referencia al destino de los pacientes tras el alta, un 91,6% (120) se fueron a domicilio particular, mientras que 2 de ellos (1,5%) fueron trasladados a otro centro hospitalario, 3 (2,3%) solicitaron el alta voluntaria, y 6 (4,6%) pacientes fallecieron durante el estudio a causa de su patología, y no como consecuencia del estudio.

En cuanto a los valores analíticos, el 66,4% del total de pacientes obtuvieron un valor de glucemia en Urgencias superior a 180 mg/dl. El valor de glucemia media al ingreso se situó en 211,76 mg/dl (DE 79,87) (gráfico 1).

Gráfico 1. Valores de glucemia al ingreso del global de la muestra (expresado en %).



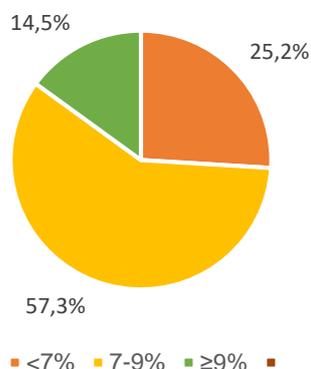
El filtrado glomerular medio de la muestra en estudio al ingreso era de 69,4 ml/min (DE 26,6). La clasificación de la muestra según su función renal agrupada en tres categorías fue de:

- Sin nefropatía: 75 pacientes, un 57,3%.
- Enfermedad renal crónica grado 3, es decir, filtrado glomerular entre 30 y 60 ml/min: 50 pacientes, un 38,2%.
- Enfermedad renal crónica grados 4 y 5, es decir, un filtrado glomerular entre 15 y 30 ml/min, por debajo de 15 ml/min, o en situación de diálisis: 6 pacientes, es decir, un 4,6% de la muestra.

En lo referente al control metabólico medio de la diabetes mellitus, valorando la hemoglobina glicosilada, hubo (gráfico 2).

- Un 14,5% de la muestra, es decir, 19 pacientes, que tenían una hemoglobina glicosilada media $\geq 9\%$.
- Un 57,3% de la muestra, es decir, 75 pacientes que tenían valores entre 7 y 9%.
- Un 25,2% de la muestra, es decir, 33 pacientes que tenían valores inferiores a 7%.

Gráfico 2. Valores de HbA1c al ingreso del global de la muestra (expresados en %).



La estancia media del ingreso en el total de la población en estudio fue de 13,5 días (DE 10,5). Se tardó en iniciar insulina de forma programada una media de 3,08 días (DE 7,8) en el total de la muestra.

1.1. Control glucémico global

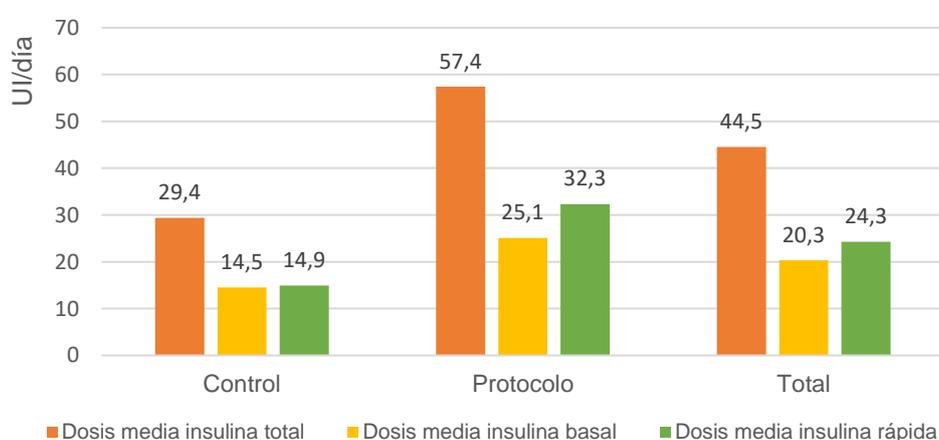
El número medio de controles de glucemia capilar diarios realizados al total de la muestra fue de 3,12 controles diarios (DE 0,83).

Se obtuvo una glucemia media en ayunas de 173,8 mg/dl (DE 38,75), una glucemia media antes de la comida del mediodía de 213,95 mg/dl (DE 44,6), una glucemia media de antes de la merienda de 219,21 mg/dl (DE 51,9), y una glucemia media de antes de la cena de 191,9 mg/dl (DE 48,9).

El valor de glucemia media global de todo el ingreso del total de la muestra fue de 197,91 mg/dl (DE 33,98). El coeficiente de variación de las glucemias del ingreso fue de 35% (DE 8%), y la desviación estándar (DE) de glucemias durante el ingreso fue de 69,8 mg/dl de media.

En cuanto a las dosis de insulina usadas de media en el total de la muestra, se obtuvo que se usaron 20,24 unidades (DE 13,8) de insulina basal de media, mientras que de insulina de acción rápida fueron 24,33 unidades (15,35). Se usaron una media de 44,5 unidades (DE 26,7) de insulina total (gráfico 3).

Gráfico 3. Dosis media de insulina total, basal y de acción rápida según grupos de estudio (UI/día).



La dosis media de glucocorticoide utilizada fue de 54,96 mg (DE 25,05) al día, siendo la dosis máxima de glucocorticoide utilizada en un día de 95,17 mg.

2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL GRUPO CONTROL

Hubo 60 pacientes asignados al grupo control. Un 71,7% del grupo control eran varones (43 pacientes), mientras que el 28,3% restante eran mujeres. La edad media dentro de este grupo era de 72,01 años (DE 11,77).

El índice de masa corporal medio era de 30,10 (DE 5,53), de hecho, 29 pacientes (49,2%) del grupo control tenían algún grado de obesidad.

En lo referente a las comorbilidades del grupo control, la puntuación media del índice de comorbilidad de Charlson era de 3,63 (DE 2,28). Un 72% de los pacientes del grupo control llevaba tratamiento domiciliario con insulina.

En cuanto a los antecedentes médicos más habituales de los pacientes del grupo control, un 73,3% (44 pacientes) padecía enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y un 18,3% (11 pacientes) asma. Hubo un 20% de los pacientes del grupo control que tenía diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño, y 6 pacientes (10%) tenían hipertensión pulmonar. Un 23,3% (14 pacientes) tenía antecedente de cardiopatía isquémica, mientras que un 51,7% (31 pacientes) tenía dislipemia.

Un total de 17 pacientes (28,3%) habían padecido o padecían algún tipo de neoplasia maligna, incluyendo de órgano sólido o hematológica.

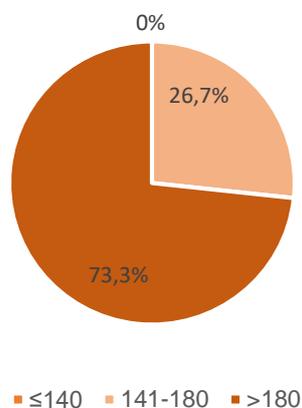
Un total de 2 pacientes (3,3%) tenían antecedente de accidente isquémico transitorio en el grupo control, mientras que un 5% (3 pacientes) había padecido un ictus.

Un 61,7% de los pacientes del grupo control (37 pacientes) tenía hipertensión arterial. La cifra de presión arterial sistólica media al ingreso era de 142,4 mmHg (DE 26,43), y la diastólica media era de 72,87 mmHg (DE 15,48).

Del total de pacientes del grupo control, únicamente un 5% (3 pacientes) ingresaron en situación de ayuno, mientras que el 95% restante lo hicieron en un régimen de alimentación adecuado a sus circunstancias.

En cuanto a los valores analíticos, el valor de glucemia media al ingreso se situó en 224,57 mg/dl (DE 86,85). El 73,3% de los pacientes ingresaron con un valor de glucemia en Urgencias superior a 180 mg/dl (gráfico 4).

Gráfico 4. Valores de glucemia al ingreso en el grupo control (expresados en %).



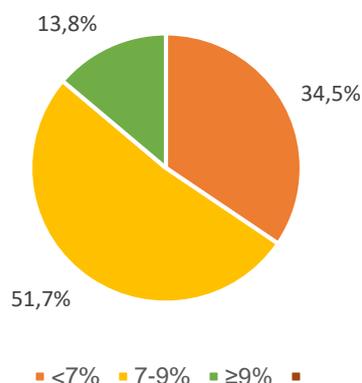
El filtrado glomerular medio de los pacientes del grupo control fue de 69ml/min (DE 27,11). La clasificación de la muestra del grupo control según su función renal agrupada en tres categorías fue de:

- Sin nefropatía: 32 pacientes, un 53,3%.
- Enfermedad renal crónica grado 3, es decir, filtrado glomerular entre 30 y 60 ml/min: 25 pacientes, un 41,7%.
- Enfermedad renal crónica grados 4 y 5, es decir, un filtrado glomerular entre 15 y 30 ml/min, por debajo de 15 ml/min, o en situación de diálisis: 3 pacientes, es decir, un 5% del grupo control.

En lo referente al control metabólico medio de la diabetes mellitus, valorando la hemoglobina glicosilada, hubo (gráfico 5):

- Un 13,8% de la muestra, es decir, 8 pacientes, con una hemoglobina glicosilada media $\geq 9\%$.
- Un 51,7% de la muestra, es decir, 30 pacientes con valores entre 7 y 9%.
- Un 34,5% de la muestra, es decir, 20 pacientes, con valores inferiores a 7%.

Gráfico 5. Valores de HbA1c al ingreso del grupo control (expresado en %).



La estancia media en los pacientes del grupo control fue de 14,07 días (DE 10,73). Se tardó en iniciar insulina de forma programada una media de 5,96 días (DE 10,9).

2.1. Control glucémico del grupo control

El número medio de glucemias capilares realizadas al grupo control diariamente fue de 2,83 (DE 0,84).

Se obtuvo una glucemia media en ayunas de 168,20 mg/dl (DE 37,02), una glucemia media antes de la comida del mediodía de 229,51 mg/dl (DE 41,51), una glucemia media de antes de la merienda de 229,22 mg/dl (DE 58,14), y una glucemia media de antes de la cena de 210,61 mg/dl (DE 54,6).

El valor de glucemia media global de todo el ingreso del total del grupo control fue de 205,16 mg/dl (DE 35,07). El coeficiente de variación de las glucemias del ingreso fue de 34,24% (DE 9,4%), y la desviación estándar (DE) de glucemias durante el ingreso fue de 70,08 mg/dl (DE 21,3).

En cuanto a las dosis de insulina usadas de media en el total del grupo control, se obtuvo que se usaron 14,53 unidades (DE 14,01) de insulina basal de media, mientras que de insulina de acción rápida fueron 14,88 unidades (DE 9,8) (gráfico 3). La dosis máxima de insulina que se utilizó en un día en el grupo control fue de 41,28 unidades (DE 29,49), y la dosis total media de insulina utilizada fue de 29,4 unidades (DE 21,22).

La dosis media de glucocorticoide utilizada fue de 56,87 mg (DE 27,86) al día, siendo la dosis máxima de glucocorticoide utilizada en un día de 98,2 mg.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL GRUPO DE INTERVENCIÓN

Hubo 71 pacientes asignados al grupo de intervención. Un 76,1% del grupo de intervención eran varones (54 pacientes), mientras que el 23,9% restante eran mujeres (17 pacientes). La edad media dentro de este grupo era de 72,42 años (DE 10,72).

El índice de masa corporal medio era de 31,04 (DE 5,35), de hecho, 42 pacientes (59,2%) del grupo de intervención tenían algún grado de obesidad.

En lo referente a las comorbilidades del grupo de intervención, la puntuación media del índice de comorbilidad de Charlson era de 3,28 (DE 1,44). Un 57,5% de los pacientes del grupo de intervención llevaba tratamiento domiciliario con insulina.

En cuanto a los antecedentes médicos más habituales de los pacientes del grupo de intervención, un 74,6% (53 pacientes) padecía enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y un 9,9% (7 pacientes) asma. Hubo un 21,1% de los pacientes del grupo de intervención que tenía diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño, y 4 pacientes (5,6%) tenían hipertensión pulmonar. Un 15,5% (11 pacientes) tenía antecedente de cardiopatía isquémica, mientras que un 66,2% (47 pacientes) tenía dislipemia.

Un total de 14 pacientes (19,7%) del grupo de intervención habían padecido o padecían algún tipo de neoplasia maligna, incluyendo de órgano sólido o hematológica.

Un total de 2 pacientes (2,8%) tenía antecedente de accidente isquémico transitorio en el grupo de intervención, mientras que un 11,3% (8 pacientes) habían padecido un ictus.

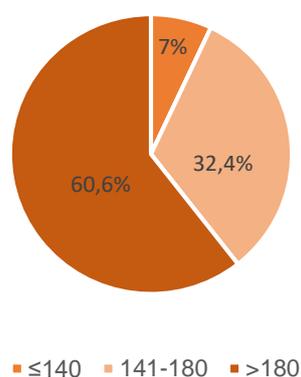
Un 69% de los pacientes del grupo de intervención (49 pacientes) tenían hipertensión arterial. La cifra de presión arterial sistólica media al ingreso era de 145,37 mmHg (DE 25,4), y la diastólica media era de 74,66 mmHg (DE 13,7).

Del total de pacientes del grupo de intervención, únicamente un 4,2% (3 pacientes) ingresaron en situación de ayuno, mientras que el 95% restante lo hicieron en un régimen de alimentación adecuado a sus circunstancias.

No hubo ninguna colaboración a Endocrinología realizada para los pacientes del grupo de intervención.

En cuanto a los valores analíticos, el valor de glucemia media al ingreso fue de 200,79 mg/dl (DE 72,19). El 60,6% de los pacientes ingresaron desde Urgencias con un valor de glucemia superior a 180 mg/dl (gráfico 6).

Gráfico 6. Valores de glucemia al ingreso en el grupo de intervención (expresado en %).



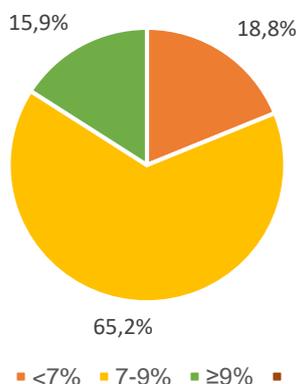
El filtrado glomerular medio de los pacientes del grupo de intervención fue de 69,72 ml/min (DE 26,4). La clasificación de la muestra del grupo de intervención según su función renal agrupada en tres categorías fue de:

- Sin nefropatía: 43 pacientes, un 60,6%.
- Enfermedad renal crónica grado 3, es decir, filtrado glomerular entre 30 y 60 ml/min: 25 pacientes, un 35,3%.
- Enfermedad renal crónica grados 4 y 5, es decir, un filtrado glomerular entre 15 y 30 ml/min, o inferior a 15 ml/min o en situación de diálisis: 3 pacientes, es decir, un 4,2% del grupo control.

En lo referente al control metabólico medio de la diabetes mellitus en el grupo de intervención valorando la hemoglobina glicosilada hubo (gráfico 7):

- Un 15,9% de la muestra, es decir, 11 pacientes con una hemoglobina glicosilada media $\geq 9\%$.
- Un 65,2% de la muestra, es decir, 45 pacientes que tenían un valor entre 7 y 9%.
- Un 18,8% de la muestra, es decir, 13 pacientes que tenían un valor inferior a 7%.

Gráfico 7. Valores de HbA1c al ingreso del grupo de intervención (expresados en %).



La estancia media en los pacientes del grupo control fue de 12,93 días (DE 10,42). Se tardó en iniciar insulina de forma programada una media de 0,64 días (DE 0,88).

3.1. Control glucémico del grupo de intervención

El número medio de glucemias capilares realizadas al grupo de intervención fue de 3,36 (DE 0,75) controles de glucemia diarios.

Se obtuvo una glucemia media en ayunas de 178,51 mg/dl (DE 39,79), una glucemia media antes de la comida del mediodía de 200,8 mg/dl (DE 43,12), una glucemia media de antes de la merienda de 214,8 mg/dl (DE 48,76), y una glucemia media de antes de la cena de 176,09 mg/dl (DE 37,29).

El valor de glucemia media global de todo el ingreso del total del grupo de intervención fue de 191,78 mg/dl (DE 32). El coeficiente de variación de las glucemias del ingreso fue de 36,16% (DE 7,3%), y la desviación estándar (DE) de glucemias durante el ingreso fue de 69,57 mg/dl (DE 17,9).

En cuanto a las dosis de insulina usadas de media en el total del grupo de intervención, se obtuvo que se usaron 25,08 unidades (DE 11,7) de insulina basal de media, mientras que de insulina de acción rápida fueron 32,31 unidades (DE 14,68) (gráfico 3). La dosis máxima de insulina que se utilizó en un día en el grupo de intervención fue de 77,51 unidades (DE 33,25), y la dosis total media de insulina fue de 57,41 unidades (DE 24,08).

La dosis media de glucocorticoide utilizada fue de 53,34 mg (DE 22,48) al día, siendo la dosis máxima de glucocorticoide utilizada en un día de 92,61 mg.

4. COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ENTRE AMBOS GRUPOS (TABLA 8)

A continuación se detallan de forma gráfica las distintas características clínicas de los pacientes según pertenecieran a un grupo u otro. Se puede observar como las hojas de solicitud de colaboración a Endocrinología disminuyeron de forma significativa en los pacientes del grupo de intervención, así como la diferencia en días que transcurrían desde que ingresaba el paciente hasta que se iniciaba insulina de forma programada.

Asimismo, se observa como las características clínicas no difieren entre los pacientes pertenecientes a un grupo y a otro. Tampoco se vieron diferencias en la incidencia de complicaciones a lo largo del ingreso entre un grupo y otro.

Tabla 8. Tabla comparativa de las características clínicas de ambos grupos expresadas como media (desviación estándar) o como distribución de frecuencias (%).

Variable	Total	Protocolo general	Protocolo corticoides	P
Género (% varón)	74	71,7	76,1	0,57
Edad (años)	72 (11,2)	72 (11,8)	72,4 (10,7)	0,86
IMC (Kg/m ²)	30,6 (5,4)	30,1 (5,5)	31 (5,4)	0,24
Índice de Charlson (puntuación)	3,4 (1,9)	3,6 (2,3)	3,3 (1,4)	0,97
Tratamiento con insulina en domicilio (%)	50,4	41,7	57,7	0,067
EPOC (%)	74	73,3	74,6	0,86
Asma (%)	13,7	18,3	9,9	0,16
Síndrome de apnea obstructiva del sueño (%)	20,6	20	21,1	0,87

Hipertensión pulmonar (%)	7,6	10	5,6	0,35
Cardiopatía isquémica (%)	19,1	23,3	15,5	0,26
Dislipemia (%)	59,5	51,7	66,2	0,09
Obesidad (%)	54,6	49,2	59,2	0,25
Cáncer (%)	23,7	28,3	19,7	0,25
AIT (%)	3,1	3,3	2,8	0,86
Ictus (%)	8,4	5	11,3	0,19
Hipertensión arterial (%)	65,6	61,7	69	0,38
Ayuno al ingreso (%)	4,6	5	4,2	0,64
Enfermedad renal crónica (%):				
No	57,3	53,3	60,6	
Grado 3	38,2	41,7	35,3	
Grados 4, 5	4,6	5	4,2	0,87
HbA1c (%):				
≥ 9%.	15	13,8	15,9	0,133
7-9%	59,1	51,7	65,2	
<7%	26	34,5	18,8	
Presión arterial sistólica (mmHg)	144 (26)	142 (26)	145 (25)	0,55

Glucemia ingreso (mg/dl)	212 (80)	225 (87)	201 (72)	0,16
Días de ingreso	13,5 (10,5)	14,1 (10,7)	13 (10,4)	0,38
Días hasta insulina programada	3,08 (7,81)	5,87 (10,85)	0,64 (0,88)	<0,005

IMC: índice de masa corporal. FG: filtrado glomerular. DTI: dosis total de insulina.

5. COMPARACIÓN DE LOS CONTROLES DE GLUCEMIA ENTRE AMBOS GRUPOS (TABLA 9)

En la siguiente tabla se describen de forma comparativa los valores de glucemia media obtenidos en los diferentes momentos del día. Se ve cómo con el protocolo en estudio se obtuvieron valores de glucemia estadísticamente inferiores en los momentos de antes de la comida del mediodía y de antes de la cena. Asimismo el control global del ingreso valorado como la glucemia media obtenida a lo largo de todo el ingreso, es significativamente menor en el grupo de intervención que en el grupo de control.

El número de controles de glucemia capilar que se realizaban al día también resultó significativamente superior en el grupo de intervención.

En cuanto a las dosis de insulina utilizadas en el grupo de intervención, se puede ver cómo tanto la dosis de insulina total, la dosis de insulina basal, como la dosis de insulina de acción rápida eran mayores significativamente en el grupo de intervención. La dosis máxima por kilogramo de peso al día llegaba casi a duplicarse entre el grupo de intervención respecto al control (0,94 vs 0,53 U/kg/día), sin que ello supusiera una mayor incidencia en la aparición de eventos hipoglucémicos.

Tabla 9. Datos de control glucémico, dosis total de insulina e hipoglucemias comparativos entre ambos grupos expresados como media (desviación estándar) o como distribución de frecuencias (%).

Variable	Total	Protocolo general	Protocolo corticoides	P
Controles de glucemia capilar diarios	3,1 (0,8)	2,8 (0,8)	3,4 (0,7)	<0,0001
Glucemia media desayuno (mg/dl)	173,8 (38,7)	168,2 (37)	178,5 (39,8)	0,136
Glucemia media comida (mg/dl)	213,9 (44,6)	229,6 (41,5)	200,8 (43,1)	<0,0001
Glucemia media merienda (mg/dl)	219,2 (51,9)	229,2 (58,1)	214,8 (48,8)	0,065
Glucemia media cena (mg/dl)	191,9 (49)	210,6 (54,6)	176,1 (37,3)	<0,0001
Glucemia media del ingreso (mg/dl)	197,9 (34)	205,2 (35,1)	191,8 (32)	0,03
Coefficiente de variación de glucemia durante ingreso (%)	35 (8)	34 (9)	36 (7)	0,131
DE glucemias durante ingreso (mg/dl)	69,8	70,1	69,6	0,963
DTI (unidades)	44,5 (26,7)	29,4 (21)	57,4 (24)	<0,0001
DTI basal (unidades)	20,3 (13,8)	14,5 (14)	25,1 (11,7)	<0,0001
DTI prandial (unidades)	24,3 (15,3)	14,9 (9,8)	32,3 (14,7)	<0,0001
Dosis máxima insulina/kg/día (unidades)	0,76 (0,4)	0,53 (0,4)	0,94 (0,34)	<0,0001
Dosis máxima GC/kg /día (mg)	1,21 (0,6)	1,29 (0,7)	1,15 (0,6)	0,204
Dosis media de glucocorticoide (mg/día)	55 (25)	56,9 (27,9)	53,3 (22,5)	0,657

DTI: dosis total de insulina.

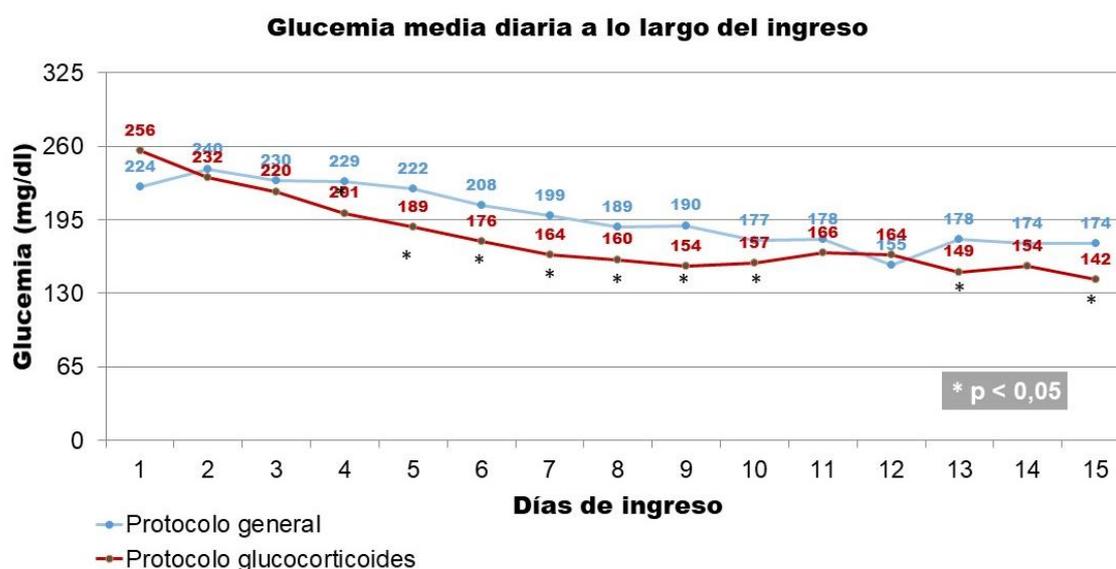
6. CONTROL GLUCÉMICO HOSPITALARIO EN DEPENDENCIA DEL GRUPO DE ASIGNACIÓN

6.1. Glucemias medias diarias

A partir del segundo día de ingreso las glucemias medias fueron inferiores en el grupo de intervención, siendo las diferencias estadísticamente significativas a partir del cuarto día. Una glucemia media inferior a 180 mg/dl se alcanzó a partir del décimo día en el grupo control, y a partir del quinto día en el grupo de intervención (gráfico 8).

Una glucemia media inferior a 200 mg/dl se alcanzó a partir del séptimo día en el grupo control, y a partir del cuarto día en el grupo de intervención. Las glucemias medias fueron significativamente inferiores en el grupo de intervención en comida y cena, pero no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia media de antes del desayuno, ni en la glucemia media de antes de la merienda.

Gráfico 8. Valores de glucemias medias diarias a lo largo del ingreso (en mg/dl).



A continuación se expone una tabla donde constan los valores de glucemia media de cada día del ingreso correspondientes al grupo control y al grupo de intervención, y si alcanzaron o no las diferencias suficientes para tener significación estadística (tabla 10).

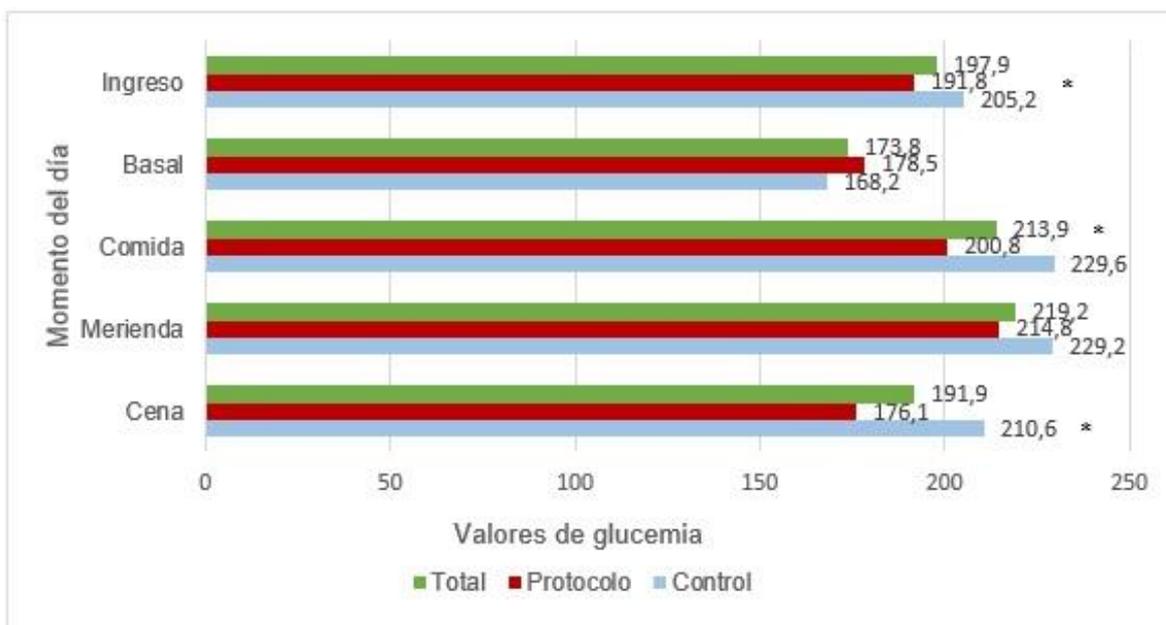
Tabla 10. Comparación de glucemias medias entre ambos grupos en función del día de ingreso (expresadas en mg/dl (desviación estándar)).

Glucemias medias (mg/dl) según día de ingreso	Grupo control	Grupo de intervención	p
Día 1	223,9 (68,8)	255,5 (68,4)	Ns
Día 2	239,8 (67,6)	231,9 (59,6)	Ns
Día 3	230,3 (61,6)	220,1 (58,1)	Ns
Día 4	228,9 (59,5)	201,3 (49)	0,007
Día 5	222,3 (58,2)	188,6 (46,7)	0,001
Día 6	207,7 (57,5)	176 (44,5)	0,002
Día 7	199,1 (69,2)	164 (42,9)	0,001
Día 8	189,3 (50,2)	160 (42,7)	0,004
Día 9	189,8 (53,5)	154,2 (33,9)	0,001
Día 10	177,4 (40,6)	157,5 (39,4)	0,036

Día 11	177,7 (34,7)	165,5 (40,1)	Ns
Día 12	154,6 (43,3)	164,2 (47,9)	Ns
Día 13	178,2 (43,8)	148,6 (37,4)	0,020
Día 14	174,1 (48,2)	154,1 (39,3)	Ns
Día 15	173,5 (51,5)	142,4 (39,5)	0,048

En el siguiente gráfico de barras se exponen los valores de glucemia media del total de la muestra, del grupo control y del grupo de intervención en función del momento del día en el que eran medidos, es decir, los valores medios de ayunas o basales, valores de antes de la comida del mediodía, antes de la merienda, y antes de la cena, así como los valores medios globales de todo el ingreso (gráfico 9).

Gráfico 9. Valores medios de glucemia en función del momento del día y del grupo de pertenencia (en mg/dL). Marcados con asterisco (*) se muestran los valores de los momentos del día, cuyas diferencias resultaron estadísticamente significativas.



6.2. Diferencias ajustadas de glucemias medias y desviación estándar de todas las glucemias durante la hospitalización.

Hubo diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de intervención en la glucemia media, ya que en el grupo control la glucemia media fue de 205,2 mg/dl, mientras que en el grupo intervención fue de 191,8 mg/dl, con una significación estadística $p=0,030$.

La diferencia de glucemias medias, ajustada para potenciales factores de confusión, en el grupo de intervención frente al grupo control fue de -14,8 mg/dl (IC 95% de -26,2 a -3,3 mg/dl) con $p=0,012$. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo de intervención en la desviación estándar; en el grupo control la desviación estándar era de 70,1, y en el grupo de intervención era de 69,6 mg/dl, con

$p=0,96$. La diferencia de desviaciones estándar, ajustada para potenciales factores de confusión, en el grupo de intervención frente al grupo control fue de $-1,5$ (IC 95% de $-7,9$ a $4,8$) mg/dl, con $p=0,63$.

6.3. Riesgo de presentar glucemias medias elevadas durante la hospitalización.

Los pacientes del grupo de intervención tuvieron un riesgo ajustado más bajo que, aunque no fue estadísticamente significativo, sí que estuvo en el límite de la significación estadística, de presentar glucemia media superior a 180 mg/dl durante la hospitalización (OR=0,34; IC 95% 0,10 – 1,15; $p=0,083$).

Los pacientes del grupo de intervención tuvieron un riesgo ajustado más bajo, estadísticamente significativo, de presentar una glucemia media superior a 200 mg/dl durante la hospitalización (OR=0,31; IC 95% 0,11 – 0,91; $p=0,033$).

6.4. Factores predictores de glucemia media superior a 200 mg/dl durante la hospitalización

Mediante un procedimiento de exclusión secuencial se pudo determinar que los factores predictores de presentar una glucemia media superior a 200 mg/dl fueron (tabla 11):

1. Asignación al grupo de intervención: se vio que el pertenecer al grupo de intervención actuaba como factor protector frente a presentar glucemias medias superiores a 200 mg/dl, con una OR=0,36; IC 95% 0,15 – 0,86; $p=0,018$.
2. Tener una glucemia plasmática al ingreso más elevada: OR_{1mg/dl} = 1,007; IC 95% 1,002 – 1,013; $p=0,010$.
3. Tener una HbA1c más elevada: OR_{1%}=1,86; IC 95% 1,24 – 2,77; $p=0,001$.

Tabla 11. Factores predictores de presentar una glucemia media superior a 200 mg/dl.

	OR	IC 95%	X²	p
Grupo de intervención	0,36	0,15-0,86	5,59	0,018
Glucemia al ingreso	1,007	1,002-1,013	6,71	0,010
HbA1c	1,86	1,24 – 2,77	10,24	0,001

OR: Odds ratio, IC: intervalo de confianza, X²: chi cuadrado.

7. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL NUEVO PROTOCOLO

Para valorar la seguridad del protocolo en investigación, se comprobó que no hubiera diferencias significativas en la tasa de aparición de hipoglucemias entre un grupo y otro, ni mayor número de complicaciones con el protocolo analizado, ni diferencias en el número de fallecimientos.

Respecto a la incidencia de hipoglucemias, en el conjunto global de la muestra hubo 28 pacientes que tuvieron algún episodio de hipoglucemia leve, mientras que el 78,6% (103) de la muestra no tuvieron hipoglucemias leves. En cuanto a las hipoglucemias graves, únicamente se registró una hipoglucemia grave, lo que resulta en un 0,8% de los pacientes.

Por un lado, en el grupo control hubo 9 pacientes en total que tuvieron algún episodio de hipoglucemia leve, mientras que el 85% de los pacientes del grupo control no tuvieron ninguna hipoglucemia leve. En cuanto a hipoglucemias graves, no se registró ninguna en el grupo control.

Por otro lado, en el grupo de intervención hubo 19 pacientes en total del grupo que tuvieron alguna hipoglucemia leve, mientras que el 73,2% de los pacientes de dicho grupo no tuvieron ninguna hipoglucemia leve. En cuanto a las hipoglucemias graves, hubo un paciente que registró una hipoglucemia grave, que se recuperó sin secuelas.

Comparando ambos grupos, el porcentaje de hipoglucemias leves fue del 15% y del 26,8% en el grupo control y en el grupo de intervención respectivamente, lo que no resultó en una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,1$).

El porcentaje de hipoglucemias graves durante el ingreso fue de 0% frente a 1,4% ($p=0,36$) en el grupo control frente al grupo de intervención, por lo que tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas, y permite concluir que desde el punto de vista de la aparición de hipoglucemias, se puede considerar al nuevo protocolo como seguro.

Respecto a la aparición de complicaciones a lo largo del ingreso, se valoraron las complicaciones de origen vascular, las de origen infeccioso, y otro tipo de complicaciones que pudieran surgir a lo largo de los días de seguimiento.

En el conjunto global de la muestra, un 6,1% de los pacientes desarrollaron complicaciones vasculares, y un 2,3% desarrollaron complicaciones infecciosas, mientras que la gran mayoría de ellos, el 91,6% (120 pacientes) no desarrollaron ninguna complicación.

Respecto a los pacientes pertenecientes al grupo control, un 5% de ellos desarrolló complicaciones vasculares, y otro 5% desarrolló complicaciones infecciosas, mientras que la gran mayoría de ellos, un 90% (54 pacientes) no desarrollaron ninguna complicación a lo largo del ingreso. Ninguno de los pacientes del grupo control desarrolló cetoacidosis ni síndrome hiperosmolar no cetósico.

Finalmente, en el grupo de intervención hubo un 7% de los pacientes que desarrolló complicaciones vasculares, ninguno desarrolló complicaciones infecciosas, mientras que la gran mayoría de ellos, un 93% (66 pacientes) no desarrollaron ninguna complicación a

lo largo del ingreso. Ninguno de los pacientes del grupo de intervención desarrolló cetoacidosis ni síndrome hiperosmolar no cetósico.

Comprando ambos grupos, el porcentaje de complicaciones vasculares en el grupo control fue de 5% frente a un 7% en el grupo de intervención, y de complicaciones infecciosas fue de 5% en el grupo control frente a un 0% en el grupo de intervención, sin observarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,149$) entre ambos grupos en lo que respecta a la aparición de complicaciones a lo largo del ingreso, por lo que se puede concluir que desde el punto de vista de aparición de complicaciones, también se ha demostrado que el protocolo en estudio es seguro.

Hubo un total de seis pacientes (4,6%) que fallecieron durante la realización del estudio, cuatro (6,7%) en el grupo control, y dos (2,8%) en el grupo de intervención, una diferencia que tampoco resultó estadísticamente significativa. Los motivos de fallecimiento se consideraron en todos los casos derivados de la patología que había condicionado el ingreso sin relación con el protocolo en investigación utilizado (tabla 12).

Tabla 12. Comparación de hipoglucemias, complicaciones y fallecimientos entre un grupo y otro en estudio.

Variable	Total	Protocolo general	Protocolo corticoides	P
% hipoglucemias leves durante ingreso	21,4	15	26,8	0,1
% hipoglucemias graves durante ingreso	0,8	0	1,4	0,36
Complicaciones (%):				
Ninguna	91,6	90	93	
Vasculares	6,1	5	7	0,149
Infecciosas	2,3	5	0	
Fallecimientos (%)	4,6	6,7	2,8	ns

8. VALORACIÓN DE INTERCONSULTAS AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

Existe una gran demanda de interconsultas que se realizan al servicio de Endocrinología por pacientes que desarrollan hiperglucemia secundaria al uso de glucocorticoides a dosis altas. Esto genera una sobrecarga de trabajo en el personal del servicio, que obliga a dedicar diariamente parte de la actividad asistencial al ajuste de glucemias de estos pacientes. Por este y otros motivos, uno de los objetivos a evaluar del nuevo protocolo en

investigación fue el de ver si se conseguía reducir el número de interconsultas que llegaban a Endocrinología con la aplicación del protocolo.

En el grupo control se vio que se solicitaba colaboración al servicio de Endocrinología para un 45% de los pacientes pertenecientes a dicho grupo. En el grupo de intervención no se solicitó hoja de interconsulta para ninguno de los pacientes de dicho grupo (tabla 13).

Tabla 13. Colaboraciones al servicio de Endocrinología solicitadas según grupo de estudio (% de pacientes a los que se les solicitó).

Variable	Total	Protocolo general	Protocolo corticoides	P
Colaboración a Endocrinología (%)	20,6	45	0	<0,005

En caso de confirmarse esta disminución en las solicitudes, se podría concluir que el protocolo es efectivo y libera de carga asistencial al equipo de Endocrinología, haciendo también más independientes a los médicos responsables del paciente, pudiendo ellos mismos llevar un control global de todo el manejo de los pacientes. El resultado en este apartado específico debe tomarse, no obstante, con cautela dado que la única responsable del ajuste de tratamiento insulínico en los pacientes pertenecientes al grupo de experimentación era la doctoranda, por lo que el resultado podría variar si el protocolo fuera aplicado por facultativos de diferentes especialidades.

DISCUSIÓN

Los glucocorticoides son un grupo terapéutico destinado al tratamiento de patologías muy variadas. Su uso está ampliamente extendido entre la población. Es incuestionable el beneficio clínico que aportan, si bien es cierto que también son muchos los efectos secundarios que pueden ocasionar. Entre esos efectos secundarios, destacan por su elevada incidencia las alteraciones metabólicas como dislipemia, obesidad central y osteopenia.

Es, sin embargo, la hiperglucemia secundaria al tratamiento esteroideo el efecto adverso más frecuente en toda la población, habiendo llegado a observarse una incidencia del 46% en los pacientes ingresados sin diagnóstico previo de diabetes¹²². Está ampliamente demostrado que la hiperglucemia condiciona un aumento de complicaciones y de morbilidad, lo que se traduce en un aumento en la estancia hospitalaria y en la tasa de mortalidad.

En la actualidad son pocos los estudios disponibles en la literatura que propongan protocolos de optimización del tratamiento para pacientes con hiperglucemia inducida por glucocorticoides, o diabetes descompensada por glucocorticoides. Existen diferentes estudios que analizan el uso de insulinas de acción larga, o insulinas regulares, pero no hay ninguno publicado que se haya validado.

En el presente trabajo se ha descrito un estudio experimental con dos grupos de población diabética; un grupo control tratado mediante el protocolo habitual de tratamiento de pacientes diabéticos ingresados, y el grupo de intervención tratado mediante el nuevo protocolo en estudio destinado a mejorar el control glucémico de los pacientes diabéticos ingresados y sometidos a tratamiento con altas dosis de glucocorticoides.

Se ha comprobado cómo, mediante la aplicación de este protocolo específico de insulinización, la glucemia media se puede reducir en aproximadamente 15 mg/dl, sin llegar a comprometerse la seguridad del paciente en lo referente a la aparición de hipoglucemias o complicaciones a lo largo del ingreso hospitalario.

El uso del protocolo en estudio (protocolo corticoideo) reducía en la muestra analizada en más de un 60% el riesgo de presentar una glucemia media superior a 200 mg/dl a lo largo de la hospitalización.

En los escasos estudios publicados sobre protocolos terapéuticos de pacientes diabéticos con hiperglucemia esteroidea o descompensación diabética inducida por glucocorticoides se han obtenido valores de glucemia media muy variables. Esto es probablemente debido a múltiples factores como, por ejemplo, el número total de pacientes y los criterios de inclusión de los pacientes analizados, la pauta y dosis de glucocorticoides empleada, el número de días de ingreso en los que se aplicó el protocolo, el tipo de insulinas utilizado, o el hecho de que algunos estudios sean retrospectivos y otros prospectivos. Además, en varios de los protocolos publicados no se realizó el análisis con todos los valores de glucemia obtenidos, desechándose los valores extremos, tanto de hipoglucemia, como de hiperglucemia.

Existen también diferencias en cuanto a la suspensión o no de los antidiabéticos orales al aplicar los diferentes protocolos en prueba.

1. PERFIL DE PACIENTES INCLUIDOS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS PUBLICADOS

En cuanto al perfil de pacientes incluidos, el objetivo del trabajo fue el de recoger una muestra amplia y representativa de la población habitual que ingresa en un hospital terciario. Por ello los criterios de inclusión eran laxos: tener el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, ser mayor de 18 años y estar ingresado con tratamiento con glucocorticoides a dosis mínima de 0,5 mg/kg/día. La única limitación que se puso en el presente estudio fue la de no reclutar más de dos veces al mismo paciente con la finalidad de que los resultados no se viesan alterados por valores repetidos de las mismas personas. Por el tipo de paciente y de patología que ingresa en Neumología como consecuencia de una reagudización de patología pulmonar obstructiva crónica suele tratarse de pacientes reingresadores.

En la muestra el presente estudio se analizó a un total de 131 sujetos, todos ellos con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2. No hay constancia actualmente en la literatura de otros protocolos que hayan analizado un número mayor de pacientes. Así, Lakhani et al. incluyeron en su estudio un total de 67 pacientes diabéticos y no diabéticos¹⁷³. En el estudio de Burt et al. sobre 66 pacientes, se eligieron para el estudio comparativo que hicieron entre un protocolo de insulina en un grupo con tratamiento corticoideo por vía oral frente a un grupo sin corticoides, a una población que llevara, como mínimo, tres días de ingreso, y que no estuvieran lo suficientemente inestables clínicamente como para ser susceptibles de ingresar en la UCI¹⁶⁸. Ese último punto es una condición que puede hacer que la muestra elegida no sea al 100% representativa de la realidad. Si se demuestra que el protocolo en estudio es efectivo, se tendría que aplicar a todos los pacientes, independientemente de su condición clínica, pero si no ha sido probado previamente entre la población más inestable, quizá no tiene la validación interna suficiente y necesaria como para que pueda ser aplicado con carácter universal. Además, en este mismo estudio la muestra analizada se distribuyó de manera no homogénea, quedando 24 pacientes en el grupo de tratamiento con corticoides y 42 pacientes en el grupo control, que no llevaba tratamiento con corticoides.

En el estudio de Seggelke los pacientes elegidos eran únicamente 20, la totalidad de ellos padecía fibrosis quística¹⁸⁰. Gosmanov et al. por su parte realizaron su análisis comparativo entre un régimen insulínico basado en bolo-basal frente a un régimen “sliding scale” en tan solo 40 pacientes, todos ellos con diagnóstico previo de diabetes mellitus y de neoplasia maligna hematológica y en tratamiento con dexametasona¹⁷⁸. Por su parte, Gerards también en una muestra de 25 pacientes en tratamiento quimioterápico, analizó en un estudio de estructura cruzada un régimen de insulina de acción intermedia frente a un régimen sliding scale. Este último difiere del resto de los protocolos analizados en que usaban población tanto ingresada, como en régimen ambulatorio, lo que puede contribuir a no tener un control tan estricto sobre los tiempos de realización de las glucemias capilares y de administración de la insulina.

También sobre pacientes oncológicos en tratamiento activo con quimioterapia es el estudio de Brady et al., quienes analizaron una muestra de únicamente 23 pacientes, de

los cuales todos eran oncológicos y el 91% de ellos tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus¹⁸³. En otro estudio comparativo de terapias insulínicas, Grommesh et al.¹⁷⁵ analizaron 61 pacientes que podían o no tener diagnóstico previo de diabetes mellitus y que llevaran tratamiento con prednisolona o un corticoide equivalente a dosis superior a 10 mg al día.

En el estudio llevado a cabo por Ruiz de Adana et al. sobre pacientes con patología respiratoria ingresados en Neumología, como en el presente trabajo de tesis doctoral, se incluyó una muestra de tan solo 53 pacientes¹⁷⁶. Radhakutty et al. por su parte cogieron una muestra de 48 pacientes, tratados con un mínimo de 20 mg de prednisolona o equivalente en monodosis matutina. Finalmente, también contaron con una muestra inferior a la del trabajo que se describe en esta tesis, en el estudio de Dhital et al., que compararon sobre 120 pacientes un régimen con insulina NPH y otro con insulina glargina sobre pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.

Por lo descrito anteriormente, el presente trabajo sería el que cuenta con una mayor población estudiada y analizada, con la potencia estadística que ello conlleva para el mismo.

2. DIFERENCIAS EN LA PAUTA Y DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES EMPLEADAS

Respecto a la pauta y dosis de glucocorticoides empleada, era un criterio de inclusión para poder aceptar a un paciente en el presente estudio que estuviera en tratamiento con una dosis mínima de 0,5 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente. De forma similar, encontramos que en el estudio de Ruiz de Adana, también era criterio de inclusión el estar tratado con una dosis superior a 40 mg/día de metilprednisolona¹⁷⁶. Lakhani et al¹⁷³. ponían como condición para que un paciente fuera incluido en el estudio que estuviera tratado con una dosis mínima de 10 mg de prednisolona o equivalente en las últimas 24

horas. Un paciente con un peso medio de 70 kg a una dosis de 10mg al día de corticoide, sería una dosis resultante de 0,14 mg/kg de peso y día, lo cual resulta muy inferior al 0,5mg/kg de peso y día establecido en el presente trabajo de tesis doctoral. No obstante, la dosis de 10mg era la mínima aceptada, por lo que se presupone que dentro de los 92 pacientes analizados, habría algunos de ellos con dosis superiores de glucocorticoides. En el estudio sobre pacientes con fibrosis quística de Seggelke¹⁸⁰, los pacientes sí que llevaban tratamiento con dosis altas de metilprednisolona administrada de forma intravenosa, entre 10 y 60 mg al día.

Sin embargo, en el resto de protocolos publicados en la literatura se describen dosis de glucocorticoides mucho más bajas que las del presente estudio. El uso de glucocorticoides en dosis única matutina por vía oral se describe en varios de los protocolos publicados. Por ejemplo, Burt et al.¹⁶⁸ describen que los 24 pacientes de su grupo experimental llevaban tratamiento con dosis superiores o iguales a 10mg de prednisolona vía oral en dosis única matutina. Para Grommesh et al.¹⁷⁵ también era requisito una dosis superior a 10 mg al día de prednisona o equivalente que hubiera sido administrada por lo menos en las 24 horas anteriores, aunque no especifican si debía ser en monodosis matutina o distribuido a lo largo del día. Radhakutty por su parte sí que exigía para incluir a los pacientes en el estudio que las dosis de glucocorticoides fueran de mínimo de 20mg de prednisolona administrados en una única dosis matutina y por vía oral¹⁷². De similar forma, Dhital et al.¹⁷⁹ también exigían corticoide administrado por vía oral por lo menos durante las últimas 48 horas y el día del análisis. En el análisis de Gosmanov¹⁷⁸, al tratarse de pacientes con neoplasias malignas en tratamiento quimioterápico activo, las dosis que recibían eran dosis altas, ya fuera de dexametasona intravenosa al día (entre 8 y 12 mg al día) en uno de los grupos, o de dexametasona oral (40 mg al día) en el otro grupo. De forma similar se describe en el estudio de Brady et al., donde los pacientes también recibían de forma activa tratamiento con quimioterapia, y por ello se les administraba una dosis mínima de 40 mg al día de dexametasona, en una única dosis matutina, pero únicamente durante cuatro días consecutivos¹⁸⁴. En el estudio de Gerards et al. las cantidades de glucocorticoides utilizados también eran inferiores a las del presente estudio, con dosis mínimas de 12,5 mg al día de prednisona o equivalente¹⁷⁴.

3. TIEMPO DE ANÁLISIS DE LOS PROTOCOLOS EN ESTUDIO

Existen pocos estudios que hayan analizado diferentes pautas de tratamiento de la diabetes descompensada por glucocorticoides en pacientes ingresados en el hospital, y en nuestra revisión de la literatura no hemos hallado ninguno que evaluase prospectivamente los resultados completos durante un horizonte temporal de dos semanas. Existen, por lo tanto, muchas diferencias entre unos estudios y otros de los publicados en la literatura. Así, Burt et al.¹⁶⁸ en su estudio únicamente utilizaron datos de cinco días de uso del protocolo, y empezaban a aplicarlo siempre que llevaran ingresados un mínimo de 3 días previamente. Además, era utilizado por médicos en formación, sin supervisión por ningún endocrinólogo. Seggelke et al., por su parte, analizaron los datos del uso del protocolo terapéutico en ensayo durante únicamente tres días de ingreso¹⁸⁰. Gosmanov et al. en su estudio sobre el efecto de la dexametasona intravenosa u oral sobre pacientes con neoplasia hematológica en tratamiento quimioterápico únicamente recogieron los valores de glucemia de los tres días que les administraban la dexametasona¹⁷⁸. Del mismo modo se realizó en el estudio de Gerards et al.¹⁷⁴ que contaba también con una muestra de pacientes en tratamiento con quimioterapia. Usaban los datos de controles glucémicos de tres días, que era lo que duraban los ciclos de quimioterapia.

Por su parte, Brady et al.¹⁸⁴ en su estudio del efecto de un régimen terapéutico con insulina bolo-basal más insulina correctora también analizado sobre pacientes en tratamiento con altas dosis de corticoides, únicamente analizaban los datos glucémicos de los días del ciclo de quimioterapia, en este caso, durante 4 días. Por su parte, Grommesh et al.¹⁷⁵ establecían como objetivo de tiempo de uso de la pauta terapéutica en prueba completar el ingreso, o hasta 24 horas tras la suspensión de los glucocorticoides, o hasta cinco días de ingreso, lo primero que ocurriera, lo que quiere decir que, como máximo, se usaban los datos de cinco días. Algo similar ocurre en el estudio de Ruiz de Adana et al.¹⁷⁶, donde el máximo de días de prueba de los algoritmos terapéuticos que se querían comparar fue de seis días, o antes si se les daba el alta antes. En el análisis de Radhakutty, colocaron sobre la muestra sensores de monitorización continua de glucemia, pero únicamente los días uno y tres de ingreso, por lo que solo analizaron los datos obtenidos de esos días¹⁷².

Es una ventaja poder disponer de un sensor de monitorización continua, pero los datos obtenidos se quedan cortos si solo se analizan dos días.

Dhital et al.¹⁷⁹ eligieron el último día de ingreso (siempre que los pacientes siguieran en tratamiento con glucocorticoides), o el último día antes de la suspensión de los glucocorticoides, es decir, analizaron los datos obtenidos de un único día de ingreso. Justifican esto al decir que se supone que es un día en el que la titulación de la dosis de insulina es estable y el paciente también está clínicamente estable, lo que podría contribuir a falsear de forma positiva los resultados obtenidos.

En el presente estudio objeto de esta tesis doctoral, el número total de días que se tuvieron en cuenta para analizar los datos de controles glucémicos y el resto de parámetros fue de 15 días. Por supuesto, hubo pacientes que no completaron el total de 15 días de ingreso, ya que fueron dados de alta antes. Por los datos comparativos con el resto de publicaciones, podemos confirmar que el estudio que se presenta en esta tesis es el que más días de ingreso ha tenido en cuenta y en el que más días de ingreso se ha probado el protocolo en estudio, obteniendo así un mayor número de controles glucémicos y de datos para valorar la eficacia y seguridad del protocolo, junto con el estudio de Lakhani que también tenía en cuenta todo el ingreso hospitalario, si bien descartaba para el análisis final los datos de glucemias del primer día de ingreso hospitalario¹⁷³, que es el día en el que habitualmente más altos son los controles probablemente debido a la falta de tiempo para que comience a funcionar el protocolo; de hecho, en el trabajo aquí presentado no se encontraron diferencias significativas en los valores de glucemia media entre los grupos hasta el cuarto día. En su análisis de los datos, Lakhani et al. también descartaron los datos de glucemias inferiores a 70 mg/dl, y los superiores a 400 mg/dl, junto con todos los datos de glucemias capilares realizadas los días que habían tenido esas hipoglucemias o hiperglucemias, lo que podría contribuir también a no describir fielmente la realidad del ingreso.

4. DIFERENCIAS EN EL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO MANTENIDO DURANTE EL INGRESO

En lo referente al mantenimiento o suspensión de los antidiabéticos orales durante el tiempo de realización de los estudios, en el presente trabajo se suspendieron todos los antidiabéticos orales al ingreso, como se recomienda por diferentes sociedades y protocolos de manejo de hiperglucemia hospitalaria¹²⁵. No se defiende su mantenimiento dada la situación aguda y potencialmente grave del paciente ingresado, así como la posibilidad de desarrollar complicaciones derivadas de algunos de ellos, y el posible enmascaramiento de los resultados del protocolo evaluado. De los estudios similares a este publicados en la literatura, todos los antidiabéticos fueron también suspendidos en el de Lakhani¹⁷³, en el estudio de Burt¹⁶⁸, en el de Ruiz de Adana¹⁷⁶, y en el de Radhakutty¹⁷². Contrariamente a estos, Gerards et al.¹⁷⁴, Grommesh¹⁷⁵ y Brady¹⁸³ mantuvieron los antidiabéticos orales durante la realización del estudio. Éste último incluso añadía metformina de novo a los pacientes que no llevaban previamente metformina en el domicilio.

5. DIFERENCIAS EN LOS TIPOS Y PAUTAS DE INSULINA UTILIZADAS

Existen varios protocolos publicados que defienden el manejo de la diabetes inducida por glucocorticoides o la diabetes descompensada por glucocorticoides mediante el uso de insulina NPH. Aunque se ha aducido que el uso de NPH podría asociarse a un menor riesgo de hipoglucemias frente a insulina glargina o detemir¹⁷⁵, en el trabajo objeto de esta tesis doctoral, basado en una terapia basal-bolo, sólo hubo una hipoglucemia grave en el grupo de intervención con el nuevo protocolo, a pesar de las altas dosis de insulina administrada. En el estudio de Seggelke defendían el uso de insulina NPH administrada al mismo tiempo que la metilprednisolona, consiguiendo así reducciones significativas de las

glucemias de antes de la comida y antes de la cena, sin observar diferencias en las glucemias basales¹⁸⁰. El otro grupo del estudio eran pacientes en tratamiento con insulina glargina y lispro, y se les iba ajustando según el protocolo interno del hospital donde se realizó el estudio. No consta cómo iban ajustando la dosis de glargina y, sin embargo, sí que consta cómo iban aumentando la dosis de insulina NPH en función de la dosis de metilprednisolona que utilizaban. Además, en este trabajo sólo se administraba glucocorticoide una vez al día, lo cual no se corresponde fielmente con la realidad de los pacientes ingresados por patologías como afecciones respiratorias reagudizadas o enfermedades autoinmunes en periodo de brote agudo.

En el estudio de Gerards et al¹⁷⁴. comparaban un grupo de tratamiento con régimen “sliding scale” frente al otro grupo al que aplicaban una dosis de insulina de acción intermedia. Subrayan que aumentan los valores de glucemia dentro de objetivos con la terapia que incluye la insulina NPH. La limitación de este estudio es la comparación entre un protocolo de manejo de la hiperglucemia hospitalaria que ya no está aconsejado¹⁸⁵ frente a otro que incluye insulina NPH, por lo que es relativamente sencillo que el resultado que se obtenga sea favorable al grupo tratado con insulina NPH.

Brady et al¹⁸³. por su parte también analizaron el uso de insulina detemir, glargina o NPH como insulinas de acción basal junto con insulina lispro, aspart o regular como insulinas de acción rápida, estableciendo un protocolo de ajuste sin tener en cuenta las diferencias de farmacocinética ni farmacodinámica de las diferentes insulinas utilizadas. En este estudio también se utilizaba una única dosis de glucocorticoide en forma de monodosis matutina.

Por su parte, en el trabajo de Grommesh et al¹⁷⁵. quisieron comparar dos regímenes terapéuticos de insulina; el grupo control era tratado con dosis completas de insulina, es decir, insulina basal, bolos preprandiales y ajuste de los bolos con insulina rápida correctora. Se usaba para este grupo insulina glargina como insulina de acción basal, e insulina lispro como insulina de acción rápida, y para la corrección de los bolos también usaban insulina lispro. En el grupo experimental, además de los tipos de insulina descritos en el grupo control añadían una dosis de insulina NPH que se administraba al mismo tiempo que cada dosis de glucocorticoide. Concluían que no había diferencias

estadísticamente significativas en los valores de glucemia media obtenidos, únicamente encontraban mejoría significativa al tercer día de tratamiento. Desde mi punto de vista, diseñar un protocolo para facilitar el manejo de la diabetes esteroidea o diabetes descompensada por corticoides en el que es necesario usar tres tipos distintos de insulina, más aparte sumar la dosis de insulina correctora a los bolos preprandiales, puede dar lugar más fácilmente a confusiones dentro del equipo de enfermería o médicos que estén a cargo del paciente.

En el trabajo de Ruiz de Adana et al¹⁷⁶., que es similar al trabajo aquí presentado en cuanto a diseño, enfrentaban un protocolo de insulina glargina e insulina de acción rápida frente a uno que incluía insulina NPH administrada antes de cada comida, junto con insulina de acción rápida que, en este caso, era glulisina. Encontraron un mayor número de hipoglucemias leves en el grupo tratado con NPH, y la totalidad de hipoglucemias graves también en dicho grupo. En cuanto a los valores de glucemia media, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Por ello, de este trabajo tampoco se puede concluir que el uso de insulina NPH sea superior en el control de la hiperglucemia esteroidea.

Radhakutty et al. en su análisis de control glucémico los días 1 y 3 de ingreso hospitalario aplicando una pauta bolo-basal basada en el uso de insulina glargina y aspart versus un régimen con insulina NPH junto a insulina aspart no observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el control glucémico, ni en la incidencia de hipoglucemias¹⁷². Dhital et al¹⁷⁹. también realizaron una comparación entre una pauta de tratamiento con insulina NPH y otra con insulina glargina durante un único día. No encontraron diferencias en los valores de glucemia media entre un grupo y otro. Concluyeron que era necesaria una mayor dosis de insulina glargina para alcanzar los mismos objetivos de glucemia que de insulina NPH.

En el análisis retrospectivo que realizaron Gosmanov et al¹⁷⁸ en pacientes oncohematológicos que recibían tratamiento con dexametasona durante tres días se utilizó una pauta de administración similar a la comentada en el estudio de Seggelke, puesto que se trataba de una administración única diaria. Comparaban el uso de insulina regular humana según un régimen de “sliding scale” versus un régimen terapéutico basado en el

uso de insulina bolo-basal con insulina detemir como insulina de acción lenta, e insulina aspart como insulina de acción rápida preprandial. En este estudio concluían que el régimen bolo-basal era más efectivo en la reducción de la glucemia media que el “sliding scale” usando insulina regular humana.

En el trabajo objeto de esta tesis doctoral se usó una pauta bolo-basal diferente a la recomendada por Pérez et al¹²⁸. para minimizar el riesgo de hipoglucemias, desplazando parte de la insulina que hubiera correspondido administrar en horario de cena o nocturno a la hora de la merienda.

Los resultados de nuestro estudio contribuyen a resaltar la eficacia y seguridad de una pauta bolo-basal adaptada a la modificación de la dosis de glucocorticoides. La diferencia ajustada de casi 15 mg/dl de glucemia media está en el límite de la relevancia clínica y no hubo diferencias significativas en el número de hipoglucemias. Creo que la utilización de insulina NPH presenta varias desventajas respecto al tratamiento en régimen bolo-basal con la utilización de análogos de insulina.

En primer lugar su perfil farmacodinámico es más imprevisible, con picos de acción máxima difíciles de solapar con el pico de glucemia postprandial.

En segundo lugar en el medio hospitalario en el que tuvo lugar el estudio, las insulinas de uso más habitual (las recogidas en el protocolo general de tratamiento de hiperglucemia hospitalaria implantado en el centro hospitalario donde se realizó este trabajo) son glargina, detemir y aspart, aplicadas en terapia basal más dosis correctoras o en terapia bolo-basal; utilizar un protocolo con insulina NPH, con la que no está familiarizado el personal del hospital y que no ha demostrado mayor eficacia^{172,175,176,179,186,187}, podría dificultar su implantación y manejo.

6. DIFERENCIAS ENCONTRADAS EN EL CONTROL GLUCÉMICO GLOBAL

En lo referente al control glucémico obtenido por los diferentes protocolos de tratamiento para la diabetes esteroidea o la diabetes descompensada por glucocorticoides, existen también resultados muy dispares.

En el trabajo objeto de esta tesis se obtuvo un valor de glucemia global a lo largo del ingreso de 192 mg/dl en el grupo de pacientes a los que se les aplicaba el protocolo en investigación, es decir, el protocolo específico para tratamiento de pacientes diabéticos descompensados por corticoterapia a altas dosis. Por otro lado, en el grupo de pacientes a los que se les aplicaba el protocolo general de tratamiento antidiabético para pacientes ingresados con diagnóstico de diabetes mellitus en el hospital, se obtuvo un valor de glucemia media a lo largo de todo el ingreso de 205 mg/dl.

Se obtuvo una diferencia de glucemias medias estadísticamente significativa a partir del cuarto día de ingreso, en el que la glucemia media del grupo de pacientes con el protocolo en estudio era de 201,3 mg/dl frente a 228,9 mg/dl en el grupo general.

Ruiz de Adana et al¹⁷⁶ consiguieron un valor de glucemia media de 205 mg/dl en su grupo experimental, que era el grupo al que le aplicaban insulina NPH y bolos de insulina glulisina, que es el mismo valor que el obtenido en el presente estudio descrito en esta tesis en el grupo control. La dosis máxima de insulina por kilogramo de peso y día alcanzada en el estudio de Ruiz de Adana fue de 0,63 unidades el sexto día de estudio, frente a las 0,94 unidades de insulina por kilogramo de peso y día alcanzadas con la aplicación de nuestro protocolo de tratamiento. Pese a la diferencia en la dosis de insulina utilizada, en su estudio tuvieron 8 hipoglucemias leves en el grupo de intervención frente a 19 hipoglucemias leves que obtuvimos en el presente trabajo, y tres hipoglucemias severas en el estudio de Ruiz de Adana, frente a una única en el trabajo que aquí se expone.

En el grupo de Lakhani et al.¹⁷³ obtuvieron un valor de glucemia media de 170,32 mg/dl en su grupo experimental, al que trataban con régimen insulínico bolo-basal añadido a suplementos de insulina de acción rápida en función de los valores de glucemia capilar. El tratamiento del grupo experimental difería en función de si tenían diagnóstico de diabetes previo o no, de si llevaban medicación oral o antidiabéticos orales inyectados, o si llevaban insulina en domicilio, así como del valor de hemoglobina glicosilada. El tipo de insulina usada como insulina correccional administrada junto con la dosis de glucocorticoide era: insulina NPH en los tratados con prednisolona, y metilprednisolona, insulina regular humana en los tratados con hidrocortisona, e insulina glargina en los pacientes tratados con dexametasona.

Conviene recordar que el buen control de glucemia media alcanzado podría estar influenciado porque en el mencionado estudio se descartaban los controles glucémicos del primer día de estudio, se descartaban los controles glucémicos de los días que el paciente tenía una hipoglucemia, y se descartaban también los controles glucémicos de los días que el paciente tenía una hiperglucemia. También eliminaban del estudio a aquel paciente que tras descartarle todos los demás datos, tuviera únicamente 9 controles de glucemia capilar realizados. Todo lo anterior contribuye a tener mejores resultados, no solo en el control glucémico global, sino en el número de hipoglucemias, si no llegan a analizarse. En este estudio no se recogieron las dosis de insulina utilizadas, por lo que no se puede saber qué dosis máxima de insulina fue usada.

En el estudio de Burt et al.¹⁶⁸ se comparaba un grupo tratado con corticoterapia frente a otro no tratado con glucocorticoides usando un protocolo terapéutico basado en insulina glargina y tres bolos de insulina de acción rápida, más insulina correccional adicional ultra rápida. El objetivo que ellos establecían de control glucémico fue un valor de glucemia media inferior a 180 mg/dl. Concluyeron que 18 de los 24 pacientes del grupo con corticoterapia no alcanzaron el objetivo, y 17 de los 42 pacientes sin tratamiento corticoideo no alcanzaron el objetivo, por lo que nos les parece que este régimen terapéutico sea suficiente para compensar las hiperglucemias de la tarde y de la noche. Por otro lado, reconocen que a 14 de los 18 pacientes del grupo corticoide y a 14 de los 17 pacientes del grupo control que no alcanzaron el objetivo de glucemia media, no se les

había aplicado de forma correcta el protocolo, ni se les habían hecho las correcciones diarias necesarias. Conviene recordar que en este estudio los médicos responsables de modificar el tratamiento de los pacientes en estudio eran médicos en formación, y no endocrinólogos.

En dicho estudio la dosis media de insulina utilizada fue de 0,7 unidades de insulina por kilogramo de peso al día.

En el estudio sobre 20 pacientes con fibrosis quística de Seggelke et al.¹⁸⁰, en el que todos ellos eran tratados con insulina glargina e insulina lispro preprandial, y diez de ellos eran tratados además con insulina NPH en el momento de la administración de la metilprednisolona (se administraba en forma de monodosis matutina), se vio que al tercer día de tratamiento con glucocorticoides había diferencia estadísticamente significativas en los valores de glucemia media de antes de la comida y de antes de la cena, siendo menores en el grupo con insulina NPH. Obtuvieron valores de glucemia media precomida en el grupo experimental tratado con insulina NPH de 194 mg/dl, y en la glucemia media precena de 193 mg/dl, frente a 292 mg/dl y 319 mg/dl, respectivamente, alcanzados en el grupo tratado únicamente con insulina glargina e insulina de acción rápida.

No obtuvieron valores de glucemia estadísticamente significativos en ayunas, ni constan los valores de glucemia media de los tres días de ingreso analizados.

En el estudio objeto de esta tesis se obtuvo un valor de glucemia media antes de la comida en el grupo experimental de 200,8 mg/dl, y un valor de glucemia media antes de la cena de 176 mg/dl, con un régimen terapéutico basado en insulina de acción larga e insulina de acción rápida. Se ve, por lo tanto, que se obtuvieron valores muy inferiores a los obtenidos por Seggelke.

Tal y como se defendía en anteriores párrafos de esta discusión, el hecho de usar tres tipos de insulina diferentes en un solo paciente, como ocurre en el estudio de Seggelke, conlleva una mayor tasa de errores en la administración de la medicación por parte de enfermería o de personal sanitario que esté menos familiarizado en el manejo de las insulinas.

En el análisis de Gosmanov et al.¹⁷⁸ obtuvieron valores de glucemia media del ingreso de 219 mg/dl en el grupo tratado con un régimen bolo-basal, similar al usado en el protocolo experimental que en este trabajo se describe, lo que representa un peor control que el obtenido por el presente trabajo (recordemos que era 192 mg/dl). Obtuvieron peor control glucémico pese a que los pacientes recibieron una dosis de insulina máxima de 1,2 unidades por kilogramo de peso al día.

También es poco valorable el resultado obtenido en el estudio de Gerards et al.¹⁷⁴ dado que les mantenían todo el tratamiento de antidiabéticos orales que llevaban habitualmente en domicilio, y el régimen insulínico comparado en el ingreso era un régimen con insulina intermedia versus un régimen “sliding scale”. Obtuvieron un valor de glucemia media durante el ingreso con el régimen de insulina intermedia de 223 mg/dl, muy superior al obtenido en el estudio actual objeto de esta tesis, pero inferior al obtenido en su análisis frente a la terapia “sliding scale”, con la cual obtuvieron un valor de glucemia media de 243 mg/dl.

En el estudio publicado por Brady et al.¹⁸³, al igual que hicieran Gerards y su grupo con su estudio, también en este se mantuvo el tratamiento con antidiabéticos orales o antidiabéticos inyectables no insulínicos, e incluso a aquellos pacientes que no llevaran antidiabéticos orales habitualmente, les añadían metformina al incluirlos en el estudio. Compararon los valores obtenidos de glucemia media entre cinco ciclos de tratamiento quimioterápico. Todos los valores de glucemia media obtenidos en todos los ciclos de quimioterapia tras la aplicación del protocolo que presentaban en el estudio de Brady fueron superiores a 192 mg/dl, que fue el valor de glucemia media obtenido en el trabajo que en esta tesis se presenta. Así, durante el primer ciclo la glucemia media fue de 264,5 mg/dl, durante el segundo ciclo fue de 216,7 mg/dl, durante el tercer ciclo fue de 229 mg/dl, durante el cuarto ciclo fue de 204,7 mg/dl y, finalmente, durante el quinto ciclo de quimioterapia obtuvieron un valor de glucemia media de 202,6 mg/dl. La dosis media de insulina utilizada en cada ciclo fue de entre 1 y 1,3 unidades por kilogramo de peso al día, lo que es superior incluso que la dosis máxima de insulina utilizada en el estudio descrito en este trabajo, que se situó en 0,94 unidades por kilogramo de peso para el grupo de intervención.

Por su parte, Grommesh et al.¹⁷⁵ en su estudio comparativo entre un protocolo de tratamiento insulínico con insulina basal, insulina de acción rápida y bolos correctores de insulina de acción rápida versus otro protocolo basado en el uso de insulina NPH junto con insulina basal y rápida, y bolos de insulina de acción rápida, obtuvieron valores de glucemia media de 237,2 mg/dl en el grupo tratado con insulina basal y de acción rápida, y 221,9 mg/dl en el grupo tratado con una dosis de insulina NPH antes de cada dosis de glucocorticoides añadida a la insulina basal y de acción rápida. No obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las glucemias medias entre ambos grupos, pero sí el tercer día de análisis, cuando en el grupo tratado con insulina NPH el valor de glucemia media fue de 157,2 mg/dl versus 181,8 mg/dl que obtuvieron en el grupo tratado solo con insulina basal e insulina de acción rápida.

En este estudio sólo analizaron cinco días del ingreso, e incluyeron los valores a partir del segundo día de ingreso, lo cual representa una ventaja respecto al estudio objeto de esta tesis. En el trabajo aquí descrito se analizaban los datos obtenidos desde el primer día de aplicación del protocolo, lo que recogía datos de glucemia (principalmente basales) obtenidos antes de comenzar a aplicar el protocolo y, por lo tanto, más elevados que los que se podrían haber obtenido si se hubieran empezado a analizar desde el segundo día. Además, en el estudio de Grommesh obtuvieron igualmente valores de glucemia media del global de días analizados superiores a los 192 mg/dl obtenidos en el estudio de tesis. Si nos fijamos en un día en concreto tal y como reflejan en el estudio de Grommesh al describir los valores de glucemia del tercer día, en nuestro estudio la glucemia media alcanzada el noveno día de ingreso en el grupo de intervención fue de 154,2 mg/dl, inferior al descrito por Grommesh et al. Incluso el decimotercer día de ingreso el grupo de intervención obtuvo un valor de glucemia media de 148,6 mg/dl.

Las dosis de insulina media administradas en el grupo de intervención el tercer día de análisis fueron de 0,43 unidades por kilogramo de peso en el estudio de Grommesh, lo cual es prácticamente la mitad de la insulina máxima utilizada en el estudio descrito en esta tesis.

En el trabajo publicado por Radhakutty et al.¹⁷² en el que recogieron únicamente los datos glucémicos de dos días de ingreso, los días uno y tres del ingreso hospitalario, y donde

comparaban un protocolo de tratamiento insulínico que incluía insulina NPH e insulina aspart versus insulina glargina e insulina aspart, obtuvieron valores de glucemia media sin diferencias estadísticamente significativas al primer día. Así, ese primer día obtuvieron en el grupo control (insulina glargina e insulina aspart) un valor de glucemia media de 194,6 mg/dl versus 183,8 mg/dl que obtuvieron en el grupo experimental (insulina NPH e insulina aspart). Tampoco vieron que se lograra menor tiempo fuera de rango glucémico, ni menores valores de glucemia media analizando diferentes momentos del día a lo largo del primer día de análisis. Tampoco obtuvieron diferencias en la variabilidad glucémica analizada mediante medidor continuo de glucosa. Por todo ello, concluyeron que no existía diferencia entre un régimen terapéutico basado en insulina basal más insulina de acción rápida frente a uno basado en insulina NPH más insulina de acción rápida para el tratamiento de la diabetes descompensada por glucocorticoides, tal como se ha defendido previamente en esta discusión.

En un estudio similar al de Radhakutty, también realizado con el objetivo de comparar un protocolo terapéutico basado en insulina glargina versus otro basado en insulina NPH, Dhital et al.¹⁷⁹ realizaron un estudio retrospectivo con 120 pacientes, en el que tampoco obtuvieron mejoría de los valores glucémicos en el grupo tratado con insulina NPH. Así, la glucemia media de dicho grupo se situó en 165 mg/dl frente a 167 mg/dl que se obtuvo en el grupo tratado con insulina glargina. Sí que reconocen que hubo un aumento significativo en las necesidades de insulina en el grupo glargina, pero sin existir un aumento en el número de eventos hipoglucémicos en dicho grupo. Así, en el grupo tratado con glargina la dosis de insulina fue de 0,34 unidades por kilogramo de peso, frente a 0,27 unidades de insulina por kilogramo de peso en el grupo tratado con insulina NPH.

Concluyen pues igual que el análisis de Radhakutty, que no existen diferencias entre el uso de un protocolo terapéutico basado en insulina glargina y otro basado en insulina NPH, siendo la única diferencia el mayor requerimiento de insulina en el grupo de insulina glargina. En este estudio sí que se consiguieron mejores valores de glucemia media que en el estudio descrito en la actual tesis, si bien es cierto que la dosis de glucocorticoides a la que estaban sometidos los pacientes en el estudio de Dhital era muy inferior a la que se observó al realizar el estudio para esta tesis. Dhital describe entre sus

criterios de inclusión la necesidad de que llevaran prednisona oral y no intravenosa, y además, recoge los datos glucémicos del día previo a la suspensión de los glucocorticoides, lo que suele coincidir ya con dosis muy bajas de los mismos y donde, por ende, se obtienen los valores más bajos de glucemia respecto a los días previos. De hecho, reconocen en su estudio que eligieron ese día para analizar los controles de glucemia porque era un día en el que ya se había optimizado la titulación de las dosis de insulina y la situación clínica del paciente sería la más estable justo antes de darle el alta. Esto, como es lógico, no corresponde con la realidad de la mayoría del tiempo que dura el ingreso hospitalario y hace que el protocolo que proponen pueda no ser suficiente para hacer frente a las altas dosis de glucocorticoides que se dan durante los días iniciales del ingreso, que es cuando el paciente peor situación clínica tiene y mayor inestabilidad.

En la tabla 14 se muestra una comparativa entre los diferentes estudios publicados en la literatura en relación al tratamiento de la hiperglucemia esteroidea o diabetes descompensada por glucocorticoides y el estudio analizado y expuesto en esta tesis doctoral.

Tabla 14. Comparación de los principales aspectos entre diferentes estudios publicados y el estudio objeto de esta tesis doctoral.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE MANEJO DE PACIENTES CON DIABETES DESCOMPENSADA POR GLUCOCORTICOIDES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

ESTUDIO	DISEÑO	N	TIEMPO ANÁLISIS	ADO	TIPO INSULINA	DOSIS GC	RESULTADO
Lakhani et al., 2017 ¹⁷³	Prospectivo No aleatorizado	GC: 34 GP: 33	Todo el ingreso (no el día 1, ni los días de hipo o hiperglucemia severa)	No	GC: bolo-basal según Endocrine Society GP: NPH/Regular/ Glargina	≥ 10mg prednisolona/día o equivalente	Reducciones significativas en todos los momentos el día en el GP (170,21 vs 214,99 mg/dl) Sin cambios en el control global.
Burt et al., 2015 ¹⁶⁸	Retrospectivo Cruzado No aleatorizado	GC: 42 GP: 24	5 días	No	Ambos grupos: bolo-basal con glargina + aspart/lispro/glulisina	GC: no GC GP: ≥10 mg prednisolona oral monodosis matutina	Sin diferencias en glucemias previas a merienda y cena. No se realizaron bien los ajustes.
Seggelke et al., 2011 ¹⁸⁰	Prospectivo Estudio piloto	GC: 10 GP: 10 Con fibrosis quística	3 días	No reflejado	GC: glargina + lispro GP: NPH + glargina + lispro	10-60 mg metilprednisolona iv monodosis matutina	Reducciones significativas en GP en glucemias antes de comida y cena (día 3 precena: 193 vs 319 mg/dl)
Gosmanov et al., 2013 ¹⁷⁸	Retrospectivo	GC: 28 GP: 12 Tratados QT	3 días	No reflejado	GC: regular GP: detemir (DI: 0,33 ±0,12 U/kg/d) + aspart (DI: 0,33 ±0,12 U/kg/d)	27 pac.: 8-12 mg iv dexta/día 13 pac.: 40 mg oral dexta/día	Reducciones significativas en GP (219 vs 301 mg/dl)
Gerards et al., 2016 ¹⁷⁴	Prospectivo Cruzado Aleatorizado	N = 25 Tratados QT Ámbito hospitalario/ambulatorio	3 días	Sí	Régimen “sliding scale” y régimen con NPH	≥ 12,5 mg prednisona o equivalente	Reducción no significativa con régimen de insulina intermedia (223 vs 243,22 mg/dl)

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE MANEJO DE PACIENTES CON DIABETES DESCOMPENSADA POR GLUCOCORTICOIDES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

Brady et al., 2014 ¹⁸³	Retrospectivo	N = 23 Tratados con QT	4 días, 5 ciclos de QT	Sí + adición metformina	Basal: NPH/detemir/glargina Prandial: lispro/aspart/regular	40 mg dexta oral monodosis matutina	Reducción significativa entre el ciclo 1 y el 5 (202,6 vs 264,5 mg/dl)
Grommesh et al., 2016 ¹⁷⁵	Prospectivo Aleatorizado	GC: 31 CP: 30	5 días máximo	Sí	GC: CIO: insulina domiciliaria + bolo-basal (glargina+lispro) GP: CIO + NPH	≥ 10 mg prednisona o equivalente	Reducciones significativas el día 3 en GP (157,2 vs 181,8 mg/dl) Glucemia media del ingreso sin diferencias significativas
Ruiz de Adana et al., 2015 ¹⁷⁶	Prospectivo Randomizado	GC: 26 GP: 27	6 días	No	GC: glargina + glulisina GP: NPH + glulisina	> 40 mg/día metilprednisolona o > 60 mg/día deflazacort en más de 1 dosis	Sin reducciones significativas en glucemia media (214,03 vs 205,92 mg/dl)
Radhakutty et al., 2017 ¹⁷²	Prospectivo Randomizado	GC: 23 GP: 25	Día 1 y día 3 de ingreso	No	GC: glargina + aspart GP: NPH + aspart (dosis: 0,5 U/kg o 130% si insulina en domicilio)	≥ 20 mg/día prednisolona oral monodosis matutina	Sin diferencias estadísticamente significativas
Dhital et al., 2012 ¹⁷⁹	Retrospectivo	GC: 60 GP: 60	1 día (el previo al alta o el previo a la suspensión de corticoides)	No reflejado	GC: glargina + aspart/regular GP: NPH + aspart/regular	≥ 10 mg/día prednisona o equivalente	Sin diferencias estadísticamente significativas (167 vs 165 mg/dl)
Estudio actual	Prospectivo No aleatorizado	GC: 60 GP: 71	15 días máximo	No	GC: glargina/detemir + aspart GP: misma insulina, mayor dosis (mínimo 0,5 mg/kg/día si no insulina previa o hasta 150% si insulina previa)	≥ 0,5 mg/kg/día metilprednisolona o equivalente	Disminución significativa en GP (191,8 vs 205,2 mg/dl)

N: número de pacientes, GC: grupo control, GP: grupo protocolo, QT: quimioterapia, ADO: antidiabético oral, pac.: pacientes, dexta.: dexametasona.

7. VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como todos los estudios que se realizan, éste cuenta con unas ventajas que lo hacen más potente respecto al resto de estudios de similares características publicados, pero también cuenta con debilidades o limitaciones que no deben pasarse por alto.

Entre las ventajas del estudio realizado y que se describe en la presente tesis están:

1. Haber podido evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo modelo dinámico de insulinización en pacientes con diabetes descompensada por glucocorticoides durante la estancia hospitalaria, ya que existe muy poca literatura publicada sobre cuál debe ser el manejo más apropiado de los pacientes diabéticos que ingresan en el hospital y son sometidos a tratamiento con altas dosis de glucocorticoides.
2. Se trata de un estudio prospectivo. Entre la bibliografía analizada de estudios de diseño similar al presentado en este trabajo existen pocos que realicen sus análisis de forma prospectiva, siendo la práctica mayoría de ellos retrospectivos. Gracias a su diseño prospectivo se ha podido realizar una exhaustiva recogida de las glucemias de los pacientes, así como un ajuste de dosis insulínica muy minuciosa y diaria.
3. El protocolo fue aplicado siempre por la doctoranda, lo que permitía y garantizaba la máxima homogeneidad en la intervención. En otros estudios

analizados el protocolo se aplicaba por médicos en formación no especializados ni especializándose en Endocrinología, lo que podía limitar la aplicación del mismo.

4. El número de pacientes incluidos, tal y como se ha analizado previamente, ha sido superior al de los estudios publicados y analizados, lo que le confiere un poder estadístico suficiente para detectar diferencias en las glucemias medias clínicamente importantes.

Entre sus limitaciones, hay que destacar fundamentalmente las siguientes:

1. No se realizó aleatorización de los pacientes. Sin embargo, sí que se llevó a cabo un análisis adicional ajustado para los potenciales factores de confusión. No se observaron diferencias entre los grupos en lo que a sus características basales se refiere, es decir, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas, demográficas, antropométricas y de tratamiento antidiabético habitual en los pacientes de un grupo y otro. No existieron diferencias en cuanto a la edad, distribución por sexos, valor de hemoglobina glicosilada, función renal, tratamiento insulínico en domicilio, motivo de ingreso, ni en ninguna otra variable relacionada con las características basales de los pacientes. En lo que sí que hubo diferencias fue en las variables relacionadas con el diferente protocolo utilizado, es decir, en el número de glucemias realizadas a lo largo del día, en la dosis total de insulina y, por ende, en las dosis de insulina basal y en las dosis de insulina de acción rápida.

Es, por todo lo anteriormente expuesto, que se considera que las diferencias en el control glucémico que se obtuvieron son como consecuencia de la aplicación del protocolo en estudio (protocolo corticoideo) frente al protocolo general.

2. En segundo lugar, a pesar de que el número de pacientes fuera limitado, se consiguió una potencia estadística suficiente para la detección de diferencias en el

control glucémico que fueron clínicamente relevantes. Por otro lado se observó un número de hipoglucemias leves mayor en el grupo de intervención que en el grupo control, por lo que no se puede descartar que con un número mayor de pacientes la diferencia en el control glucémico pudiera haber llegado a ser significativa.

Pese a que este punto está dentro de las limitaciones del estudio porque considero que 131 pacientes es una muestra relativamente pequeña, bien es cierto que de todos los demás estudios de similares características analizados, el que aquí se presenta es el que mayor número muestral ha obtenido.

3. La realización de todas las glucemias capilares que se debían hacer en los pacientes del grupo de intervención no fue completa. Pese a dar las indicaciones de realizar cinco controles de glucemia al día (en ayunas, antes de la comida del mediodía, antes de la merienda, antes de la cena y a las doce de la noche), por circunstancias ajenas a mí, no se realizaron en todos los casos. En el día a día de un hospital, la carga laboral que tienen las enfermeras, especialmente de noche, o la realización de pruebas diagnósticas al mismo tiempo que hubiera correspondido realizar los controles de glucemia capilar, hace que no en todos los pacientes y a lo largo de todos los días de ingreso se pudieran realizar los cinco controles de glucemia diarios. Conviene recordar en este punto que en el grupo control el número de glucemias capilares a realizar al día según el protocolo general hospitalario debía ser de 3. Esto es un factor limitante, dado que no se dispone de todos los datos glucémicos (la media de controles de glucemia diarios en el grupo de intervención se situó en 3,4, y en el grupo control en 2,8).

Finalmente, existe un factor que se podría situar a caballo entre una ventaja y una limitación, y es que la implementación del protocolo corticoideo en estudio fue siempre realizada por la misma persona, por la doctoranda, que se presupone bien formada en el manejo de la diabetes descompensada por glucocorticoides. Esto podría haber hecho que influyera positivamente en la utilidad del protocolo. Para

conseguir una mayor validación, lo más conveniente sería que la eficacia del nuevo protocolo en estudio fuera evaluada y probada por distintos profesionales con diferente grado de experiencia. El hecho de que en el grupo control hubiera una demora de aproximadamente seis días entre el ingreso y el inicio de la insulina programada confirma que existe una cierta inercia terapéutica cuando el que se enfrenta a un paciente con diabetes descompensada por glucocorticoides no es un especialista en la materia.

CONCLUSIONES

1. La aplicación de un protocolo específico de manejo de hiperglucemia inducida por glucocorticoides en el medio hospitalario ha conseguido reducciones significativas de la glucemia media de los pacientes durante el ingreso frente al protocolo general. La diferencia, ajustada para posibles factores de confusión, a favor del protocolo en estudio frente al protocolo general, ha sido estadísticamente significativa, con un valor numérico de -14,8 mg/dl. No obstante, no se consiguió obtener diferencias estadísticamente significativas en la variabilidad glucémica de los pacientes, evaluada mediante la desviación estándar de las glucemias durante la hospitalización.

2. Con la aplicación del nuevo protocolo en estudio frente al protocolo general se ha visto que:

2.1. Se han conseguido reducciones estadísticamente significativas en los valores de glucemia capilar medida antes de la comida y antes de la cena.

2.2. No se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en los valores de glucemia capilar medida en ayunas, ni antes de la merienda.

2.3. El riesgo de presentar glucemias medias superiores a 200 mg/dl ha resultado significativamente inferior en el grupo de intervención frente al control. Sin embargo, el riesgo de presentar glucemias medias superiores a 180 mg/dl durante la hospitalización en el grupo de intervención se ha quedado en el límite de la significación estadística

3. La pertenencia al grupo de intervención se ha visto como factor protector frente a tener glucemias medias superiores a 200 mg/dl.

Glucemias al ingreso más elevadas y valores de hemoglobina glicosilada más elevados se han visto asociados con ser factores predictores de tener glucemias medias superiores a 200 mg/dl durante la hospitalización.

4. El protocolo en estudio ha resultado ser seguro dado que:

4.1. No se ha visto asociado con un aumento estadísticamente significativo del número de hipoglucemias totales, leves, ni graves.

4.2. No se ha visto un aumento estadísticamente significativo en la aparición de complicaciones infecciosas ni de origen vascular durante la hospitalización al aplicar el protocolo en estudio.

4.3. No se ha visto asociado con un aumento estadísticamente superior de fallecimientos. Ningún fallecimiento ocurrido en el grupo de intervención se vio relacionado con la aplicación del protocolo en estudio.

5. La implantación del nuevo protocolo se ha visto asociada con una reducción estadísticamente significativa en el número de hojas de interconsulta realizadas al Servicio de Endocrinología y Nutrición respecto al grupo control.

6. En conclusión, la aplicación del nuevo protocolo corticoideo es eficaz y seguro para abordar el manejo de la diabetes descompensada por glucocorticoides. Se considera, por lo tanto, que este trabajo es una prueba piloto de un protocolo corticoideo que, de ser validado y perfeccionado por otros profesionales en otros centros hospitalarios podría conducir a desarrollar de forma consensuada una actuación ante la diabetes descompensada por glucocorticoides.

ABREVIATURAS

- **ACTH:** hormona adrenocorticotropa
- **ACV:** accidente cerebrovascular
- **ADO:** antidiabético oral
- **aGLP1:** análogos del péptido similar al glucagón 1
- **AIT:** accidente isquémico transitorio
- **AR:** análogo rápido
- **ATPasa:** adenosin trifosfatasa
- **AVP:** arginina vasopresina
- **C/EBP/ β :** CCAAT/enhancer-binding protein beta “proteína de unión potenciadora de CCAAT beta”
- **CASH:** hormona estimulante de andrógenos corticales
- **CBG:** globulina transportadora de cortisol
- **CE:** cena
- **CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- **Cm:** centímetros
- **CO:** comida
- **CRH:** hormona liberadora de corticotropina
- **CV:** coeficiente de variación
- **DDG:** diabetes descompensada por glucocorticoides
- **DE:** desviación estándar
- **DE:** desayuno
- **DHE:** dihidrocortisona
- **DHEA:** deshidroepiandrosterona
- **DHEAs:** deshidroepiandrosterona sulfato
- **DHF:** dihidrocortisol
- **DIG:** diabetes inducida por glucocorticoides
- **DI:** decilitro
- **DM:** diabetes mellitus
- **DNA:** ácido desoxirribonucleico
- **DOC:** desoxicorticosterona

- **DTI:** dosis total de insulina
- **DTI-c:** dosis total de insulina calculada
- **DTI-d:** dosis total de insulina en el domicilio
- **DTB:** dosis total de insulina basal
- **ENaC:** canal epitelial del sodio
- **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **FG:** filtrado glomerular
- **FGF:** factor de crecimiento de fibroblastos
- **FSH:** hormona foliculoestimulante
- **GC:** glucocorticoides
- **GH:** hormona del crecimiento
- **GHRH:** hormona liberadora de la hormona de crecimiento
- **GLUT4:** transportador de glucosa tipo 4
- **GM:** glucemia media
- **GR:** receptor de glucocorticoides
- **HbA1c:** hemoglobina glicosilada
- **HDL:** lipoproteínas de alta densidad
- **HSD:** hidroxisteroide deshidrogenasa
- **HSP:** proteína de shock térmico
- **HTA:** hipertensión arterial
- **IC:** intervalo de confianza
- **ICAM1:** molécula de adhesión intercelular 1
- **iDPP4:** inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4
- **IGF1:** factor de crecimiento insulínico tipo 1
- **IGF-BP-6:** proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 6
- **IκB:** gen inhibidor del NF-κB
- **IFN:** interferón
- **IMC:** índice de masa corporal
- **iNOS:** sintasa de óxido nítrico inducible

- **IUPAC:** International Union of Pure and Applied Chemistry “unión internacional de química pura y aplicada”
- **Kg:** kilogramo
- **LDL:** lipoproteínas de baja densidad
- **LH:** hormona luteinizante
- **MCR:** receptores de melanocortina
- **ME:** merienda
- **µg:** Microgramo
- **Mg:** miligramos
- **MSH:** hormona estimulante de los melanocitos
- **NADPH:** nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
- **NF-κB:** factor nuclear κB
- **NGF:** factor de crecimiento nervioso
- **NHS:** National Health System
- **NPH:** insulina protamina neutra de Hagedorn
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OR:** Odds ratio
- **PA-1:** proteína activadora 1
- **PC:** protocolo corticoides
- **PEPCK:** fosfoenolpiruvato carboxiquinasa
- **PG:** protocolo general
- **PIR:** pauta de insulina rápida
- **PKA:** proteinkinasa A
- **PNMP:** enzima feniletanolamina N-metil-transferasa
- **POMC:** proopiomelanocortina
- **PPAR-γ:** receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas
- **PRL:** prolactina
- **PTHrp:** proteína relacionada con la hormona paratiroidea
- **RNA:** ácido ribonucleico
- **RXR:** receptor X retinoide

- **SEGRA:** agonistas de receptores de glucocorticoides
- **SGK:** kinasas inducidas por suero y glucocorticoides
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **StAR:** proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda
- **THE:** tetrahidrocortisona
- **THF:** tetrahidro cortisol
- **TNF:** factor de necrosis tumoral
- **TSH:** hormona estimulante del tiroides
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **VIP:** péptido vasoactivo intestinal

BIBLIOGRAFÍA

1. B. E. *Tabulae Anatomicae*. (Ed L, ed.). Amsterdam; 1774.
2. Addison T. *On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules*. Highley. London; 1855.
3. Brown-Sequard CE. Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules suprarrenales. *Arch Gen Med*. 1856;5(8):385-401.
4. VC. M. *A History of Clinical Endocrinology*. (River P, ed.). New Yorj; 1993.
5. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH et al. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*. 1949;24:181-197.
6. Li CH, Simpson ME EH. Adrenocorticotrophic hormone. *J Biol Chem*. 1943;149:413-424.
7. H. C. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1932;149:413-424.
8. Vale W, Spiess J, Rivier C et al. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin. *Science (80-)*. 1981;213:1394-1397.
9. JW C. Primary hyperaldosteronism, a new clinical entity. *J Lab Clin Med*. 1955;45:3-17.
10. Gwynne JT SJI. The role of lipoprotein in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *Endocr Rev*. 1982;3:299-329.
11. Faust JR, Goldstein JL BM. Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells. *J Biol Chem*. 1977;252:4861-4871.
12. Goldstein JL, Anderson RGW BM. . Coted pits, coated vesicles, and

- receptor-mediated endocytosis. *Nature*. 1979;279:679-685.
13. WL M. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev*. 1988;9:295-318.
 14. R B. The role of adrenodoxin in adrenal steroidogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diab*. 2000;7:109-115.
 15. Miller WL. Minireview: Regulation of steroidogenesis by electron transfer. *Endocrinology*. 2005;146(6):2544-2550. doi:10.1210/en.2005-0096.
 16. John ME, John MC, Ashley P et al. Identification and characterization of cDNA clones specific for cholesterol side-chain cleavage cytochrome P-450. *Proc Natl Acad Sci*. 1984;81:5628-5632.
 17. Lorence MC, Murray BA, Trant JM et al. Human 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase/ $\delta 5 \rightarrow 4$ Isomerase from Placenta: Expression in Nonsteroidogenic Cells of a Protein that Catalyzes the Dehydrogenation/Isomerization of C21 and C19 Steroids. *Endocrinology*. 1990;126:2493-2498.
 18. Bradshaw KD, Waterman MR, Couch RT et al. Characterization of complementary deoxyribonucleic acid for human adrenocortical 17 α -hydroxylase: a probe for analysis of 17 α -hydroxylase deficiency. *Mol Endocrinol*. 1987;1:348-354.
 19. White PC, New MI DB. Cloning and expression of cDNA encoding a bovine adrenal cytochrome P450 specific of steroid 21-hydroxylation. *Proc Natl Acad Sci*. 1984;81:1986-1990.
 20. Chua SC, Szabo P, Vitek A et al. Cloning of cDNA encoding steroid 11 β -hydroxylase (p450c11). *Proc Natl Acad Sci*. 1987;84:7193-7197.
 21. Mornet E, Dupong J, Vitek A et al. Characterization of two genes encoding human steroid 11 β -hydroxylase (p-450(11) β). *J Biol Chem*. 1989;264:20961-20967.
 22. C. L. Adrenal and gonadal secretion in normal females. *Clin Endocrinol*

- Metab.* 1986;15:213-228.
23. Strott CA. Sulfonation and molecular action. *Endocr Rev.* 2002;23(5):703-732. doi:10.1210/er.2001-0040.
 24. McKenna TJ, Fearon U, Clarke D CS. A critical review of the origin and control of adrenal androgens. *Baillieres Clin Obs Gynaecol.* 1997;11:229-248.
 25. WE R. Adrenal zonation: clues from 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase. *Mol Cell Endocrinol.* 1999;151:151-160.
 26. Suzuki I, Cone RD, Im S et al. Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis. *Endocrinology.* 1996;137:1627-1633.
 27. Weitzman ED, Fukushima DK, Nogeire C et al. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33:14-22.
 28. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML et al. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:452-463.
 29. DeBold CR, Nicholson We OD. Immunoreactive proopiomelanocortin (POMC) peptides and POMC-like messenger ribonucleic acid are present in many rat nonpituitary tissues. *Endocrinology.* 1988;122:2648-2657.
 30. Y. DK, F. L, J.-F. M, et al. Pituitary-like proopiomelanocortin transcripts in human Leydig cell tumors. *J Clin Invest.* 1990;86(3):871-877. doi:10.1172/JCI114787.
 31. Picon A, Bertagna X, De Keyzer Y. Analysis of the human proopiomelanocortin gene promoter in a small cell lung carcinoma cell line reveals an unusual role for E2F transcription factors. *Oncogene.* 1999;18(16):2627-2633. doi:10.1038/sj.onc.1202635.

32. Newell-Price J. The CpG Island Promoter of the Human Proopiomelanocortin Gene Is Methylated in Nonexpressing Normal Tissue and Tumors and Represses Expression. *Mol Endocrinol*. 2001;15(2):338-348. doi:10.1210/me.15.2.338.
33. Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, Yeo GSH, O'Rahilly S. Proopiomelanocortin and energy balance: Insights from human and murine genetics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2557-2562. doi:10.1210/jc.2004-0428.
34. Lundblad JR RJ. Regulation of proopiomelanocortin gene expression in pituitary. *Endocr Rev*. 1988;9:135-158.
35. DN O. Corticotropin releasing hormone in humans. *Endocr Rev*. 1992;13:164-191.
36. Shibahara S, Morimoto Y FY et al. Isolation and sequence analysis of the human corticotropin-releasing factor precursor gene. *EMBO J*. 1983;2:775-779.
37. Taylor AL FL. Corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1988;319:213-222.
38. Watanabe T, Oki Y OD. Kinetic actions and interactions of arginine vasopressin, angiotensin-II, and oxytocin on adrenocorticotropin secretion by rat anterior pituitary cells in the microperifusion system. *Endocrinology*. 1989;125:1921-1931.
39. Bateman A, Singh A KT et al. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Rev*. 1989;10:92-112.
40. GP C. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1998;332:1351-1362.
41. Weinberger C, Hollenberg SM, Roesnfeld MG et al. Domain structure of the human glucocorticoid receptor and its relationship to the v-erb-A oncogene product. *Nature*. 1985;318:670-672.

42. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* (80-). 1987;237:268-275.
43. Gustafsson J-AD, Carlstedt-Duke J, Poelliger L et al. Biochemistry, molecular biology, and physiology of the glucocorticoid receptor. *Endocr Rev.* 1987;70:185-234.
44. Zhou J CJ. The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses. *Steroids.* 2005;5-7:407-417.
45. Pascual-Le Tallec L LM. The mineralocorticoid receptor: a journey exploring its diversity and specificity of action. *Mol Endocrinol.* 2005;9:2211-2221.
46. WB P. The role of heat shock protein in regulating the function, folding and trafficking of the glucocorticoid receptor. *J Biol Chem.* 1993;268:21455-21458.
47. Beato M S-PA. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. *Endocr Rev.* 1996;17:587-609.
48. Bamberger CM, Schulte HM CG. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. 1996;17:245-261.
49. McKenna NJ, Lanz RB OB. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev.* 1999;20:321-344.
50. Schule R, Rangarajan P, Kliewer S et al. Functional antagonism between oncoprotein c-Jun and the glucocorticoid receptor. *Cell.* 1990;62:1217-1226.
51. McKay LI CJ. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptorsignaling pathways. *Endocr Rev.* 1999;20:435-459.
52. JW F. Aldosterone action. *Annu Rev Physiol.* 1993;55:115-130.

53. Rossier BC AR. Cell and molecular biology of epithelial transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:579-580.
54. Verrey F, Kraehenbuhl JP RB. Aldosterone induces a rapid increase in the rate of Na,K-ATPase gene transcription in cultured kidney cells. *Mol Endocrinol*. 1989;3:1369-1376.
55. Chen SY, Bhargava A, Mastroberardino L et al. Epithelial sodium channel regulated by aldosterone-induced protein sgk. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96:2514-2519.
56. Edwards CR, Stewart PM, Burt D et al. Localisation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase: tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet*. 1988;2:986-989.
57. JW F. New biology of aldosterone, and experimental studies on the selective aldosterone blocker eplerenone. *Am Hear J*. 2002;144(8-11).
58. Iwasaki Y, Aoki Y, Katahira M et al. Non-genomic mechanisms of glucocorticoid inhibition of adrenocorticotropin secretion: possible involvement of GTP-binding protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;235:295-299.
59. JW F. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev*. 2005;26:313-321.
60. Roitman A, Bruchis S, Bauman B et al. Total deficiency of corticosteroidbinding globulin. *Clin Endocrinol*. 1984;21:541-548.
61. Smith CL, Power SG HG. A Leu-His substitution at residue 93 in human corticosteroid binding globulin results in reduced affinity for cortisol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1992;42:671-676.
62. Fukushima DK, Bradlow HL, Hellman L et al. Metabolic transformation of hydrocortisone-4-C14 in normal men. *J Biol Chem*. 1960;235:2246-2252.
63. White PC, Mune T AA. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase and the

- syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev.* 1997;18:135-156.
64. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev.* 2004;25:831-866.
65. Quinkler M SP. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2384-2392.
66. Moore JS, Monson JP, Kaltsas G et al. Modulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by growth hormone and insulin-like growth factor: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4172-4177.
67. Voccia E, Saenger P, Peterson RE et al. . 6 β -Hydroxycortisol excretion in hypercortisolemic states. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48:467-471.
68. Yamada S IK. Induction of hepatic cortisol-6-hydroxylase by rifampicin (Letter). *Lancet.* 1976;2:366-367.
69. Whitworth JA, Stewart PM, Burt D et al. The kidney is the major site of cortisone production in man. *Clin Endocrinol.* 1989;31:355-361.
70. Kyriazopoulou V, Parparousi O VA. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:1204-1206.
71. Morris DJ BA. Metabolic derivatives of aldosterone. *Am J Physiol.* 1987;252:F365-F373.
72. Edwards C HA. Enzyme protection of the mineralocorticoid receptor: evidence in favour of the hemi-acetal structure of aldosterone. In: Bonvalet JP, Farman N, Lombès M, eds. Aldosterone Fundamental Aspects. *London Colloq Inser Libbey Eurotext.* 1991:67-76.
73. Stalmans W LM. Glucocorticoids and hepatic glycogen m1. 130. etabolism. In: Baxter JD, Rousseau GG, eds. Glucocorticoid Hormone Action. New

- York, NY. *Springer-Verlag*. 1979:518-533.
74. Watts LM, Manchem VP, Leedom TA et al. Reduction of hepatic and adipose tissue glucocorticoid receptor expression with antisense oligonucleotides improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic rodents without causing systemic glucocorticoid antagonism. *Diabetes*. 2005;54:1846-1853.
 75. JM O. Effect of dexamethasone on insulin binding, glucose transport, and glucose oxidation of isolated rat adipocytes. *J Clin Invest*. 1957;56:1499-1508.
 76. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest*. 1989;84:1663-1670.
 77. Rebuffe-Scrive M, Krotkiewski M, Elfverson J et al. Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:1122-1128.
 78. Bronnegard M, Arner P, Hellstrom L et al. Glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in different regions of human adipose tissue. *Endocrinology*. 1990;127:1689-1698.
 79. Bujalska IJ, Kumar S SP. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet*. 1997;349:1210-1213.
 80. Leibovich SJ RR. The role of the macrophage in wound repair: a study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol*. 1975;78:71-100.
 81. E. C. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3441-3447.
 82. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med*. 2000;93:105-111.

83. Williams PL CM. Avascular necrosis of bone complicating corticosteroid replacement therapy. *nn Rheum Dis*. 1983;42:276-279.
84. Weinstein RS, Nicholas RW MS. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2907-2912.
85. Leonard MB, Feldman HI, Shults J et al. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:868-875.
86. Peers SH FR. The role of lipocortin in corticosteroid actions. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:S18-S21.
87. McEwen BS, De Kloet ER RW. Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev*. 1986;66:1121-1188.
88. Sapolsky RM, Krey LC MB. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci*. 1985;5:1222-1227.
89. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci*. 1998;1:69-73.
90. Sandeep TC, Yau JL, MacLulich AM et al. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase inhibition improves cognitive function in healthy elderly men and type 2 diabetics. *Proc Natl Acad Sci*. 2004;101:6734-6739.
91. Hajszan T, MacLusky NJ LC. Dehydroepiandrosterone increases hippocampal spine synapse density in ovariectomized female rats. *Endocrinology*. 2004;145:1042-1045.
92. Yau JL, Rasmuson S, Andrew R et al. Dehydroepiandrosterone 7-hydroxylase CYP7B: predominant expression in primate hippocampus and reduced expression in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2003;121:307-314.

93. AF C. Steroids, ocular hypertension, and glaucoma. *J Glaucoma*. 1995;4:354-369.
94. Messer J, Reitman D, Sacks HS et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med*. 1983;309:21-24.
95. Strickland AL, Underwood LE, Voina SJ et al. Growth retardation in Cushing's syndrome. *Am J Dis Child*. 1972;123:207-213.
96. Ballard PL, Ertsey R, Gonzales LW et al. Transcriptional regulation of human pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C by glucocorticoids. *Am J Respir Cel Mol Biol*. 1996;14:599-607.
97. Fraser R, Davies DL CJ. Hormones and hypertension. *Clin Endocrinol*. 1989;31:701-746.
98. Saruta T, Suzuki H, Handa M et al. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:275-279.
99. D M. Evidence of corticosteroid action along the nephron. *Am J Physiol*. 1984;246:F111-F123.
100. H. R. Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. *Am J Physiol*. 1987;252:R635-R644.
101. Dluhy RG, Newmark SR, Lauler DP et al. Pharmacology and chemistry of adrenal glucocorticoids. *Azarnoff DL, ed Steroid Ther Philadelphia, PA Saunders*. 1975:1-14.
102. Meikle AW, Weed JA TF. Kinetics and interconversion of prednisolone and prednisone studied with new radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41:717-721.
103. L A. Glucocorticoid therapy. *Med*. 1976;55:39-65.
104. Schacke H, Schottelius A, Docke WD et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to

- separation of therapeutic effects from side effects. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101:227-232.
105. Loprinzi CL, Jensen MD, Jiang N-S et al. Effect of megestrol acetate on the human pituitary-adrenal axis. *Mayo Clin Proc.* 1992;67:1160-1162.
106. NP C. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism. 3rd ed New York BC Decker. 1988:113-120.
107. Dixon RB CN. On the various forms of the corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med.* 1980;68:224-230.
108. Hopkins RL LM. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:371-384.
109. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care.* 2018;41(January):S13-S27. doi:10.2337/dc18-S002.
110. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: A meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(4). doi:10.1159/000365892.
111. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2728-2729. doi:10.2337/dc06-1499.
112. Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med.* 2002;17(9):717-720. doi:10.1046/j.1525-1497.2002.10649.x.
113. Suissa S, Kezouh A EP. Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes onset and progression. *Am J Med.* 2010;123:1001-1006. doi:10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
114. Breakey S, Sharp SJ, Adler AI, Challis BG. Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(12):1274-1278.

- doi:10.1111/dom.12739.
115. Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5. doi:10.1186/1758-5996-5-18.
 116. Healy SJ, Nagaraja HN, Alwan D, Dungan KM. Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine*. 2017;56(1):90-97. doi:10.1007/s12020-016-1220-2.
 117. Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation in the United States. 2003;2003. doi:10.1046/j.1600-6143.2003.00228.x.
 118. Bee YM, Tan HC, Tay TL, Kee TY, Goh SY, Kek PC. Incidence and risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Ann Acad Med Singapore*. 2011;40(4):160-167.
 119. Anderson AL, Lewis DA, Steinke DT, Ranjan D, Smith KM, Clifford TM. Effects of hyperglycemia on the development of new-onset diabetes after liver transplantation. *Prog Transplant*. 2009;19(4):298-303. <http://view.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20050451>.
 120. B. D, B. D, L.V. C, D.J. C, A. K. Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabet Med*. 2000;17(1):15-19. doi:10.1046/j.1464-5491.2000.00206.x.
 121. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med*. 2012;29(8). doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03676.x.
 122. Donihi A, Raval D, Saul M, Korytkowski M. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract*. 2006;12(4):358-362. doi:10.4158/EP.12.4.358.
 123. Fong AC, Cheung NW. The high incidence of steroid-induced

- hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99:277-280. doi:10.1016/j.diabres.2012.12.023.
124. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Frith P, Stranks SN. Continuous monitoring of circadian glyceemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1789-1796. doi:10.1210/jc.2010-2729.
125. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):16-38. doi:10.1210/jc.2011-2098.
126. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: Prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron - Clin Pract.* 2007;105(2):15-18. doi:10.1159/000097598.
127. Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M. Steroid-Induced Diabetes Mellitus and Related Risk Factors in Patients with Neurologic Diseases. *Pharmacotherapy.* 2004;24(4):508-514. doi:10.1592/phco.24.5.508.33355.
128. 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. doi:10.1111/1753-0407.12090.
129. Angelopoulos TP, Tentolouris NK, Bertias GK, Boumpas DT. Steroid-induced diabetes in rheumatologic patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):126-130.
130. Hyun S, Johnson SB, Bakken S. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. 2015;27(4):215-225. doi:10.1097/NCN.0b013e3181a91b58.Exploring.
131. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, et al. Clinical evolution of post-transplant

- diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):495-505.
doi:10.1093/ndt/gfv368.
132. Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of β -cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):729-735. doi:10.1530/EJE-09-1034.
133. Larsson H, Ahrén B. Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia*. 1999;42(8):936-943. doi:10.1007/s001250051251.
134. Lambillotte C, Gilon P, Henquin J. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest*. 1997;99(3):414-423.
135. Van Raalte DH, Kwa KAA, Van Genugten RE, et al. Islet-cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: Potential role for altered sympathovagal balance? *Metabolism*. 2013;62(4).
doi:10.1016/j.metabol.2012.10.007.
136. Van Raalte DH, Diamant M, Ouwens DM, et al. Glucocorticoid treatment impairs microvascular function in healthy men in association with its adverse effects on glucose metabolism and blood pressure: A randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2013;56(11):2383-2391.
doi:10.1007/s00125-013-3016-8.
137. Ranta F, Avram D, Berchtold S, et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes*. 2006;55(5):1380-1390. doi:10.2337/db05-1220.
138. Taskinen MR, Nikkilä EA, Pelkonen R ST. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(3):619-626.
139. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007;130(3):456-469.

140. Fulzele K, Riddle RC, Cao X, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2014;51(4):409-422. doi:10.1016/j.cell.2010.06.002.Insulin.
141. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone*. 2012;50(2):568-575. doi:10.1016/j.bone.2011.04.017.
142. Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2003;285(4):E685-E692. doi:10.1152/ajpendo.00253.2003.
143. Vander Kooi BT, Onuma H, Oeser JK, et al. The Glucose-6-Phosphatase Catalytic Subunit Gene Promoter Contains Both Positive and Negative Glucocorticoid Response Elements. *Mol Endocrinol*. 2005;19(12):3001-3022. doi:10.1210/me.2004-0497.
144. Zimmerman T, Horber F, Rodriguez N, Schwenk WF HM. Contribution of insulin resistance to catabolic effect of prednisone on leucine metabolism in humans. *Diabetes*. 1989;38(10):1238-1244.
145. Löfberg E, Gutierrez A, Wernerman J, et al. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(5):345-353. doi:10.1046/j.1365-2362.2002.00993.x.
146. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A TJ. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2163-2172.
147. Kuo T, McQueen A, Chen TC WJ. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:99-126. doi:10.1007/978-1-4939-2895-8.
148. Weinstein SP, Wilson CM, Pritsker A CS. Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle.

- Metabolism*. 1998;47(1):3-6.
149. Vegiopoulos A HS. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;275(1-2):43-61.
150. Mazziotti G, Gazzaruso C GA. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(12):499-506.
151. Krebs M, Krssak M, Bernroider E, et al. Mechanism of amino acid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2002;51(3):599-605. doi:10.2337/diabetes.51.3.599.
152. Zarkovic M, Beleslin B, Ciric J, et al. Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: A time frame. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:238-242.
153. van Hooijdonk RTM, Binnekade JM, Bos LDJ, et al. Associations between bolus infusion of hydrocortisone, glycemic variability and insulin infusion rate variability in critically ill patients under moderate glycemic control. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1). doi:10.1186/s13613-015-0077-5.
154. 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):1073-1081. doi:10.4239/wjd.v6.i8.1073.
155. Ha Y, Lee K-H, Jung S, Lee S-W, Lee S-K, Park Y-B. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus*. 2011;20(10):1027-1034. doi:10.1177/0961203311402246.
156. Cagdas DN, Pac FA, Cakal E. Glucocorticoid-induced diabetic ketoacidosis in acute rheumatic fever. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008;13(4):298-300. doi:10.1177/1074248408326609.
157. Clore John N T-HL. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009;15(5):469-474. doi:10.1097/MAJ.0b013e31828a6a01.

158. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978-982. doi:10.1210/jcem.87.3.8341.
159. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61(4):284-289. doi:10.1136/thx.2005.051029.
160. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: A clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(2):96-102. doi:10.1002/dmrr.2486.
161. Guerra G, Ilahe A, Ciancio G. Diabetes and kidney transplantation: Past, present, and future. *Curr Diab Rep.* 2012;12(5):597-603. doi:10.1007/s11892-012-0306-3.
162. Hjelmesæth J, Hartmann A, Leivestad T, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006;69(3):588-595. doi:10.1038/sj.ki.5000116.
163. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013;13(1):114-120. doi:10.1007/s11892-012-0339-7.
164. Vidler J, Rogers C, Yallop D, et al. Outpatient management of steroid-induced hyperglycaemia and steroid-induced diabetes in people with lymphoproliferative disorders treated with intermittent high dose steroids. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017;9:18-20. doi:10.1016/j.jcte.2017.06.003.
165. Kwon S, Hermayer KL HK. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013;345(4):274-277. doi:10.1111/1753-0407.12090.
166. van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: From mechanism to

- treatment? *Neth J Med.* 2014;72(2).
167. Jensen DH, Aaboe K, Henriksen JE, et al. 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;55(5):1406-1416. doi:10.1007/s00125-012-2459-7.
168. Burt MG, Drake SM, Aguilar-Loza NR, Esterman A, Stranks SN, Roberts GW. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern Med J.* 2015;45(3):261-266. doi:10.1111/imj.12680.
169. Star J, Hogan J, Sosa MEB, Carpenter MW. Glucocorticoid-associated maternal hyperglycemia: A randomized trial of insulin prophylaxis. *J Matern Fetal Med.* 2000;9(5):273-277. doi:10.1002/1520-6661(200009/10)9:5<273::AID-MFM3>3.0.CO;2-N.
170. Beltramello G, Manicardi V, Trevisan R. Trialogue: Managing hyperglycaemia in internal medicine: Instructions for use. *Acta Diabetol.* 2013;50(3):465-473. doi:10.1007/s00592-013-0462-1.
171. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S144-S151. doi:10.2337/dc18-S014.
172. Radhakutty A, Stranks JL, Mangelsdorf BL, et al. Treatment of prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalized patients: Insights from a randomized, controlled study. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(4):571-578. doi:10.1111/dom.12859.
173. Lakhani O, 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. doi:10.4103/ijem.IJEM_226_17.

174. Gerards MC, de Maar JS, Steenbruggen TG, Hoekstra JBL, Vriesendorp TM, Gerdes VEA. Add-on treatment with intermediate-acting insulin versus sliding-scale insulin for patients with type 2 diabetes or insulin resistance during cyclic glucocorticoid-containing antineoplastic chemotherapy: a randomized crossover study. *Diabetes, Obes Metab.* 2016;18(10):1041-1044. doi:10.1111/dom.12694.
175. Grommesh B, Lausch MJ, Vannelli AJ, et al. HOSPITAL INSULIN PROTOCOL AIMS FOR GLUCOSE CONTROL IN GLUCOCORTICOID-INDUCED HYPERGLYCEMIA. *Endocr Pract.* 2016;22(2):180-189. doi:10.4158/EP15818.OR.
176. Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respi. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(2):158-165. doi:10.1016/j.diabres.2015.09.015.
177. Pooja Sachdev. Steroid induced hyperglycaemia. *Nottingham Univ Hosp NHS Trust.* 2014;(December 2014):5-8. <https://www.nuh.nhs.uk/handlers/downloads.ashx?id=61074>.
178. Gosmanov A, Goorha S, Stelts S, Peng L, Umpierrez G. Management of Hyperglycemia in Diabetic Patients with Hematologic Malignancies During Dexamethasone Therapy. *Endocr Pract.* 2013;19(2):231-235. doi:10.4158/EP12256.OR.
179. Dhital S, Shenker Y, Meredith M, Davis D. A Retrospective Study Comparing Neutral Protamine Hagedorn Insulin with Glargine as Basal Therapy in Prednisone-Associated Diabetes Mellitus in Hospitalized Patients. *Endocr Pract.* 2012;18(5):712-719. doi:10.4158/EP11371.OR.
180. Seggelke SA, Gibbs J, Draznin B. Pilot study of using neutral protamine hagedorn insulin to counteract the effect of methylprednisolone in

- hospitalized patients with diabetes. *J Hosp Med*. 2011;6(3):175-176. doi:10.1002/jhm.874.
181. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
182. Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Lahoza-Pérez MC, Pérez-Calvo JI. Evaluación de la eficacia de un protocolo destinado a mejorar el control glucémico de los pacientes con hiperglucemia ingresados en servicios hospitalarios de medicina interna. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38(3):397-408.
183. Brady V, Thosani S, Zhou S, Bassett R, Busaidy NL, Lavis V. Safe and Effective Dosing of Basal–Bolus Insulin in Patients Receiving High-Dose Steroids for Hyper-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Dexamethasone Chemotherapy. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(12):874-879. doi:10.1089/dia.2014.0115.
184. Brady V, Thosani S, Zhou S, Bassett R, Busaidy NL, Lavis V. Safe and Effective Dosing of Basal–Bolus Insulin in Patients Receiving High-Dose Steroids for Hyper-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Dexamethasone Chemotherapy. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(12). doi:10.1089/dia.2014.0115.
185. Clement S, Braithwaite SS MMEA. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals.pdf. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-591. doi:10.2337/diacare.27.2.553.
186. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2008;25(8):924-932. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02517.x.
187. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, et al. Systematic review and

meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2015;52(4):649-662. doi:10.1007/s00592-014-0698-4.

ANEXOS

1. FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

FICHA NÚMERO: _____ PROT/CONTROL _____

NHC: _____ HAB: _____ FE INGRESO: _____ FE ALTA: _____

FE NACIM: _____ SEXO: F/M TALLA: _____ PESO: _____ PROCEDEN: DOMI/RESID/HOSPI _____

ANTECEDENTES: DM: 1/2/2ª/NO DM TTO DOMICILIO:

1. _____ 1. Dieta 5. Mezcla
 2. _____ 2. ADO 6. Basal+ADO
 3. _____ 3. Basal 7. BB+ADO
 4. _____ 4. Bolo-basal 8. Mezcla+ADO
 5. _____ 9. Nada
 6. _____ DTI DOMICI:

INGRESA CON ADO: SÍ/NO FE PROGRAMADA: _____ AYUNO INGRESO: SÍ/NO

HbA1c: _____ FE ÚLT.HBA1c: _____ FE INGESTA: _____

CHARLSON:

TABLA 2. Índice de comorbilidad de Charlson

Enfermedad	Puntos
ACV	1
Diabetes	1
EPOC	1
Insuficiencia cardíaca/cardiopatía isquémica	1
Demencia	1
Enfermedad arterial periférica	1
Insuficiencia renal crónica (diálisis)	2
Cáncer	2

Valoración:
 0-1 puntos: ausencia de comorbilidad
 2 puntos: baja comorbilidad
 ≥ 3 puntos: alta comorbilidad

ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Para lavar, marque la casilla asociada a cada patología, en caso que el paciente la padezca.

<input type="checkbox"/> IAH	1
<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad arterial periférica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular	1
<input type="checkbox"/> Demencia	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad respiratoria crónica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad del tejido conectivo	1
<input type="checkbox"/> Úlcera gástrico-duodenal	1
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica leve	1
<input type="checkbox"/> Diabetes sin lesión órganos diana	1
<input type="checkbox"/> Hemiplejía	2
<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica	2
<input type="checkbox"/> Diabetes con lesión órganos diana	2
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
<input type="checkbox"/> Leucemia	2
<input type="checkbox"/> Linfoma	2
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica moderada/severa	3
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
<input type="checkbox"/> SIDA	6
Total	_____

COMPLICACIONES:

1. Infecciosa

2. Vascular

3. Otras

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE MANEJO DE PACIENTES CON DIABETES DESCOMPENSADA POR GLUCOCORTICOIDES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

FICHA NÚMERO:

PROT/CONTROL

GLUC	UREA	CREA	Na	K	Hb	Leucos	Tas	TAd	Tª	Sat.O2

INICIO CTC:	FIN CTC:	DESTINO: 1.Domici 2.Exitus 3.Otrohosp 4.Alta volu	Tto alta: 1. Dieta 6. Basal+ADO 2. ADO 7. BB+ADO 3. Basal 8. Mezcla+ADO 4. BB 9. Nada 5. Mecla
HIPO LEVE:	HIPO GRAVE:		
NºHIPOS LEVES:	Nº HIPOS GRAVES:		

DÍA	GDe	GCo	GMe	GCe	Tto: PIR Basal+PIR BB+PIR	Dosis basal	Dosis rápida	Tipo Corti: Hidroc Metilpredi Prednisona	Posol: 24h 12h 8h	Dosis CTC
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										

2. PROTOCOLO GENERAL DE TRATAMIENTO INSULÍNICO PARA PACIENTES DIABÉTICOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL.

PAUTA DE INICIO EN URGENCIAS

Situaciones	AYUNO		INGESTA	
	No DM o 1 ADO	< 180 PIR 1	> 180 PIR 2	< 180 PIR 1
≥ 2 ADO	< 180 PIR 2	> 180 Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2	< 180 PIR 2	> 180 Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2*
Sólo insulina basal (1 ó 2 dosis) (± ADO)	< 180 Su basal – 20% + PIR 2	> 180 Su basal + PIR 2	< 180 Su basal – 20% + PIR 2	> 180 Su basal + PIR 2
Tratamiento con mezclas (2-3 dosis) (± ADO)	Basal (50% de su DTI) + PIR 2		Basal (40% de su DTI) + 3 bolos de rápida (10% de su DTI c.u.) + PIR 1	
Bolo-basal	DM 1		DM 2	
	> 300	< 300	> 400	< 400
	Insulina iv** (ritmo 1) (ver final del dúptico)	Su basal + PIR 1 cada 4 horas (PIR 2 si DTI>40)	Insulina iv** (ritmo 1) (ver final del dúptico)	Su basal – 20% + PIR 2 cada 4-6 horas
	Su basal + 3 bolos de rápida (un 20-40% menor que en casa c.u.) + PIR 1		Su basal – 20% + 3 bolos de rápida (un 20-40% menor que en casa c.u.) + PIR 1	

➤ PIR: pauta de insulina rápida (cada 6h si ayuno o en De-Co-Ce si ingesta) = PC (pauta correctora)

➤ DTI: dosis total de insulina (suma de todas las insulinas del paciente)

➤ ADO y análogos GLP-1 se retiran al ingreso (salvo estabilidad clínica completa y buen control previo)

** Cuando se corrijan cetosis e hiperglucemia severa iniciar tolerancia y dieta oral

*Si HbA1c > 8.5% hacer basal-bolo con dosis total de 0.4 U/Kg/día (50% de ella como basal y 50% como prandial) + PIR 1

○ En debut de DM tipo 1 sin criterios para insulina iv: inicio con 0.4 U/Kg/día (50% como basal y 50% como rápida repartida en 1/3 antes de cada comida).

CORRECCION DE PAUTA A LAS 24 HORAS DE SU INICIO

Situaciones	AYUNO		INGESTA	
	Glucemias repetidas			
No DM o 1 ADO	> 140			
	Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2			
≥ 2 ADO	140-180	> 180	140-180	> 180
	Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2	Basal (0.3 U/Kg/día) + PIR 2	Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2	Basal (0.3 U/Kg/día) + PIR 2
Sólo insulina basal (1 ó 2 dosis) (± ADO)	140-180	> 180	140-180	> 180
	Aumentar basal un 10-20% + PIR 2	Aumentar basal un 20-30% + PIR 2	Aumentar basal un 10-20% + PIR 2	Aumentar basal un 20-30% + PIR 2**
Tratamiento con mezclas (2-3 dosis) (± ADO)				
	Bolo-basal	BM TEST < 70 (en cualquier determinación)		

** Considerar bolos de rápida prandiales fijos (cada uno de un 10- 20% de la dosis de basal) y aplicar entonces PIR 1

* Única actuación posible en situación de ayuno

1 Si BM test en cena > 140 pero 2 h después de la comida era <180, aumentar la basal un 20% y desdoblirla en dos dosis (una en desayuno y otra en cena)

2 Si glucemia al acostarse (o 2h después de cenar) > 180, subir la rápida de la cena 1 ó 2 U

TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. Sº DE URGENCIAS. HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO ZARAGOZA.

OBJETIVOS

- Paciente NO crítico: 140-180 antes de las comidas (< 200 si terminal o riesgo de hipoglucemia)
- Crítico (UCI): 140-180 (ideal 110-140 si puede llegarse sin hipoglucemias)
- Inicial insulina programada (iv en crítico y sc en resto) si glucemia inicial > 180

TERMINOLOGIA

- Insulina **REGULAR, CRISTALINA**, Análogo Rápido = Insulina RAPIDA
- Insulina **BASAL** = Insulina LENTA
- Insulina **PRANDIAL** = análogo de insulina rápida fija (programada) sc antes de cada comida
- **Pauta Correctora (PIR)** = mismo análogo usado para prandial, sumado a ésta según BM test
- Terapia Basal-Bolus: Lenta (basal) + PRANDIAL (bolus) + PIR (correctora)

GENERALIDADES

- SG y Glino al 5%: 100 cc de suero tienen 5 g de glucosa = 1000 cc tienen 50 g de glucosa
- Un diabético que ingresa en ayunas precisa 100-150 g de glucosa/día (2000-2500 cc de SG5%)

INSULINAS

1. **BASAL (LENTA)**

- Glargina: Lantus®(U100), Toujeo®(U300), Abasaglar®: cada 24h (cualquier hora, si es posible en cena)
- Detemir: Levemir®: cada 12 o 24h (inicio a cualquier hora, si es posible en cena)
- Degludec: Tresiba®: cada 24 h (a cualquier hora) (duración algo superior a 24 h)
- Insulina humana NPH: Humulina NPH® e Insulatard NPH® cada 12 horas
- Insulina NPL (similar a NPH): Humalog Basal®: cada 12 horas

2. **BOLOS PRANDIALES Y/O CORRECTORA (RAPIDA)** (preferibles análogos rápidos)

- Insulina Aspart: análogo rápido (Novorapid®).....sc
- Insulina Glulisina: análogo rápido (Apidra®).....sc
- Insulina Lispro: análogo rápido (Humalog®).....sc
- Insulina rápida humana: Actrapid® y Humulina Regular®.....sc o iv

3. **MEZCLAS FIJAS** (el número indica el % de prandial (rápida) y el resto es basal (lenta))

- Novomix 30® (Aspart 30% + NPH 70%). También existen Novomix 50® y 70®
- Mixtard 30® (Rápida humana 30% + NPH 70%)
- Humalog Mix 25® (Lispro 25% + NPL 75%). También existe Humalog Mix 50®
- Humulina 30/70® (Rápida humana 30% + NPH 70%)

PAUTAS CORRECTORAS DE INSULINA RAPIDA (PIR)

GLUCEMIA PREINGESTA	UNIDADES ADICIONALES DE INSULINA RAPIDA O ANLOGO RAPIDO		
	PIR 1 (FSI > 40)	PIR 2 (FSI 15-40)	PIR 3 (FSI < 15)
< 140	0	0	0
140-179	1	2	2
180-219	2	3	4
220-259	3	4	6
260-299	4	6	9
300-349	5	8	12
350-399	6	10	15
> 400	8	12	18

*FSI (Factor de Sensibilidad a la Insulina)=1800/dosis total insulina. Descenso de glucemia previsto por cada unidad de insulina
 **Si en BM test preprandial cifra <70 y tenía bolo de rápida programado, reducir el bolo a la mitad y ponerlo después de la ingesta

FACTORES A CONSIDERAR PARA ELEGIR EL TRATAMIENTO EN URGENCIAS

Ayuno-ingesta al ingreso / Cifra al llegar / Tratamiento previo en domicilio (5 situaciones descritas)

3. PROTOCOLO CORTICOIDEO EN ESTUDIO, ESPECIALMENTE DISEÑADO PARA TRATAMIENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS INGRESADOS BAJO TRATAMIENTO CON ALTAS DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES.

PROTOCOLO DE MANEJO AL INGRESO PARA PACIENTES CON CORTICOIDES

		PASO 3. REPARTO DE LA DTI CALCULADA	
PASO 1 Situación	PASO 2 Cálculo DTI	AYUNO (110-120 g de glucosa/ día)	INGESTA
Dieta o no DM	0.4 UI/Kg/día	70% de esa DTI como basal (en 2 dosis)	50% de esa DTI como basal (en 2 dosis) + 50% de esa DTI como bolos de AR (15%-15%-10%-10%)
ADO	0.5 UI/Kg/día	70% de esa DTI como basal (en 2 dosis)	50% de esa DTI como basal (en 2 dosis) + 50% de esa DTI como bolos de AR (15%-15%-10%-10%)
Sólo basal	Incrementar la previa	Su basal + 20%	Su misma basal + 4 bolos de AR que sumen el 50% de su basal en total (15%-15%-10%-10%)
Mezclas	Su DTI + 10-30%	50% de esa DTI como basal (en 2 dosis)	50% de esa DTI como basal (en 2 dosis) + 50% de esa DTI como bolos de AR (15%-15%-10%-10%)
Bolo basal	Incrementar la previa	Su basal + 20%	Su basal + 20% y 4 bolos de AR (De+30%-Co+30%-Me (como De)- Ce+10%)
		PIR 2 cada 4 h	PIR 2 De-Co-Me-Ce y a las 0h

DTI: dosis total de insulina. DM: Diabetes mellitus. ADO: Antidiabéticos orales. AR: Análogo rápido. PIR: Pauta de insulina rápida. De: Desayuno. Co: Comida. Me: Merienda. Ce: Cena.

* Si glucemias repetidas > 200 mg/dl pasar a PIR 3

** En el BM test de las 0h corregir sólo a partir de 180 mg/dl y con la mitad de dosis que indica la PIR

** Si el corticoide es de acción intermedia en dosis única matutina, la distribución de los bolos (en ingesta) sería 10%-20%-15%-5% y la PIR de la Ce y las 0h sería la PIR 1. Además la basal podría administrarse en monodosis por la mañana

PROTOCOLO DE AJUSTE DE INSULINA DURANTE EL INGRESO

BM test	De	Co	Me	Ce	Al acostarse
Glucemia < 70	↓ basal 30%	↓ 50 % la rápida previa			
70-99	↓ basal 20%	↓ 25 % la rápida previa			
100-199	Continuar mismo tratamiento				
200-299	↑ basal 10%	↑ 25 % la rápida previa			
300-399	↑ basal 20%	↑ 50 % la rápida previa			
400-500	↑ basal 30%	↑ 75 % la rápida previa			
> 500	Bomba de insulina				

1. Si dos glucemias repetidas > 200 pasar a PIR 3 en De-Co-Me y PIR 2 en Ce y alas 0 h. Si al acostarse > 300 hacer otro control a las 4 h con PIR2
2. En controles posteriores a la cena, corregir sólo a partir de 180 y con la mitad de dosis que indique la PIR
3. Al bajar el corticoide aplicar la modificación de insulina inmediatamente anterior (subir un escalón)
4. Al pasar a corticoide monodosis matutina bajar la rápida de la cena un 50% y la insulina basal un 20% y bajar a PIR 1 en cena y al acostarse
5. Insulina iv si glucemia > 500 o dos repetidas > 400 mg/dl

PAUTAS CORRECTORAS DE INSULINA RÁPIDA (PIR)

GLUCEMIA PREINGESTA (mg/dl)	UNIDADES ADICIONALES DE INSULINA ANÁLOGO RÁPIDO		
	PIR 1 (FSI > 40)	PIR 2 (FSI 15-40)	PIR 3 (FSI < 15)
< 140	0	0	0
140-179	1	2	2
180-219	2	3	4
220-259	3	4	6
260-299	4	6	9
300-349	5	8	12
350-399	6	10	15
> 400	8	12	18

* FSI (Factor de Sensibilidad a la Insulina)=1800/dosis total insulina. Descenso de glucemia previsto por cada unidad de insulina

* Si en BM test preprandial cifra <70 y tenía bolo de rápida programado, reducir el bolo a la mitad y ponerlo después de la ingesta

