



universidad  
de león

## TESIS DOCTORAL

### **Validación de un protocolo de tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes neumológicos.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

**David Emilio Barajas Galindo**

**Tutora:** Matilde Sierra Vega

**Programa de doctorado: Investigación aplicada a las Ciencias  
Sanitarias** por la Universidad de las Palmas de Gran Canaria, la  
Universidad de León y la Universidade de Trás-os-Montes e Alto  
Douro (Portugal)

**Directores:** Alfonso José Vidal Casariego

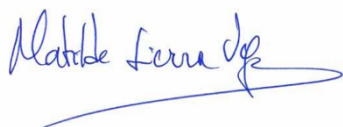
Matilde Sierra Vega

**León, 2020**



Los Dres. **Dña. Matilde Sierra Vega** y **D. Alfonso Vidal Casariego** como codirectores de la Tesis Doctoral titulada “Validación de un protocolo de tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes neumológicos” realizada por **D. David Emilio Barajas Galindo** en el programa de doctorado “Investigación aplicada a las Ciencias Sanitarias”, por la Universidad de las Palmas de Gran Canaria, la Universidad de León y la Universidad de Tras-os-Montes e Alto Douro (Portugal) informan favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firman, en León a 1 de Septiembre de 2020.



Fdo.: Matilde Sierra Vega

VIDAL  
CASARIEGO  
ALFONSO JOSE  
- 46904957E

Firmado digitalmente  
por VIDAL CASARIEGO  
ALFONSO JOSE -  
46904957E  
Fecha: 2020.09.03  
16:21:21 +02'00'

Fdo: Alfonso Vidal Casariego



A mis padres



## AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de todas las personas que han colaborado con el proyecto, especialmente mis directores de tesis los doctores Matilde Sierra Vega y Alfonso Vidal.

Al personal sanitario del Complejo Asistencial Universitario de León, al servicio de Neumología, por su interés en el proyecto, dedicación y esfuerzo diario.

A todos los compañeros y amigos de la sección de Endocrinología y Nutrición, que no solo me han enseñado en mi formación como médico especialista si no lo que considero más importante, en todo lo que me han aportado en mi formación como persona, por toda su ayuda decidida y desinteresada cuando fue necesaria, a María, a Bego, a Paula, a Mirian, a Elena, a Alicia y a Isidoro: ¡Gracias!

A Alfonso, mi tutor durante la residencia y promotor de este proyecto, gracias por la confianza ofrecida desde el principio.

A mis “coerres” y grandes amigos con quienes he compartido tanta vida durante este tiempo.

Gracias a mis padres, a mi hermana, a mis abuelos, primos y tíos que siempre me han prestado el apoyo humano necesario.

Gracias a todos.





# ÍNDICE GENERAL

|  |            |
|--|------------|
| <b>AGRADECIMIENTOS:</b> .....  | <b>6</b>   |
| <b>ÍNDICE GENERAL</b> .....  | <b>8</b>   |
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS:</b> .....  | <b>10</b>  |
| <b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....  | <b>12</b>  |
| <b>ABREVIATURAS:</b> .....   | <b>14</b>  |
| <b>Summary</b> .....   | <b>16</b>  |
| <b>Resumen</b> .....   | <b>24</b>  |
| <b>Introducción</b> .....  | <b>32</b>  |
| <b>1. Antecedentes y estado actual del tema</b> .....  | <b>38</b>  |
| 1.1 GLUCEMIA: CONCEPTOS ¿QUÉ ES, QUÉ IMPLICA? .....  | 40         |
| 1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES   | 51         |
| 1.3 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS GC SINTÉTICOS .....  | 65         |
| 1.4 VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN RELACIÓN CON LA TERAPIA CON<br>GLUCOCORTICOIDES .....  | 67         |
| 1.5 DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A<br>GLUCOCORTICOIDES .....  | 69         |
| 1.6 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES  | 72         |
| 1.7 MORBILIDAD ASOCIADA A HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES<br>75  |            |
| 1.8 HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES<br>NEUMOLÓGICOS .....   | 77         |
| 1.9 TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES...   | 88         |
| 1.10 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL .....  | 112        |
| <b>2. Hipótesis y objetivos</b> .....  | <b>114</b> |
| 2.1 HIPÓTESIS: .....   | 116        |
| 2.2 OBJETIVOS .....  | 116        |
| <b>3. Material y métodos</b> .....   | <b>118</b> |
| 3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....   | 120        |
| 3.2 TAMAÑO MUESTRAL .....  | 120        |
| 3.3 POBLACIÓN A ESTUDIO .....  | 120        |
| 3.4 PROTOCOLO DEL ESTUDIO: .....   | 122        |
| 3.5 VARIABLES INCLUIDAS: .....   | 126        |
| 3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....   | 138        |
| <b>4. Resultados</b> .....   | <b>140</b> |
| 4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO .....  | 142        |
| 4.2 RESULTADOS DEL PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO. Determinar la prevalencia de<br>la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes neumológicos .....                        | 158        |
| 4.3 RESULTADOS DEL SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO. Identificar los factores de<br>riesgo relacionados con la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides .....             | 161        |
| 4.4 RESULTADOS DEL TERCER OBJETIVO SECUNDARIO. Valorar posible relación<br>entre la presentación de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides y peores resultados<br>clínicos..... | 172        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 4.5       | RESULTADOS DEL CUARTO OBJETIVO SECUNDARIO. Valorar la aplicabilidad del protocolo diseñado para el tratamiento de la HGSGC en nuestro medio hospitalario.....                                    | 177        |
| 4.6       | RESULTADOS DEL QUINTO OBJETIVO SECUNDARIO. Comparar resultados de pacientes con antecedente de DM-2 tratados con NPH vs. Glargina U 100.....   | 184        |
| 4.7       | RESULTADOS DEL SEXTO OBJETIVO SECUNDARIO. Comparar resultados de pacientes sin antecedente de diabetes tratados con NPH vs. pauta móvil de insulina regular.....                                 | 191        |
| 4.8       | RESULTADOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL. Valorar la mejoría en el control glucémico tras la implantación del protocolo y sus implicaciones en variables clínicas ...                                   | 198        |
| 4.9       | PRINCIPALES RESULTADOS DE LA TESIS DOCTORAL:.....  | 216        |
| <b>5.</b> | <b>Discusión .....</b>   | <b>218</b> |
| 5.1       | DISCUSIÓN GENERAL .....  | 220        |
| 5.2       | PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO. Determinar la prevalencia de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes ingresados en el Servicio de Neumología en nuestro medio hospitalario ..... | 223        |
| 5.3       | SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO. Identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.....  | 225        |
| 5.4       | TERCER OBJETIVO SECUNDARIO. Valorar posible relación entre la presentación de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides y peores resultados clínicos .....                                     | 227        |
| 5.9       | CUARTO OBJETIVO SECUNDARIO. Valorar la aplicabilidad del protocolo diseñado para el tratamiento de la HGSGC en nuestro medio hospitalario:.....  | 231        |
| 5.10      | QUINTO OBJETIVO SECUNDARIO. Comparar resultados de pacientes con antecedente de DM-2 tratados con NPH vs. Glargina U 100 .....   | 236        |
| 5.11      | SEXTO OBJETIVO SECUNDARIO. Comparar resultados de pacientes sin antecedente de diabetes tratados con NPH vs. pauta móvil de insulina regular .....   | 238        |
| 5.12      | OBJETIVO PRINCIPAL. Valorar la mejoría en el control glucémico tras la implantación del protocolo y sus implicaciones en variables clínicas .....  | 239        |
| 5.13      | FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO.....  | 244        |
| 5.14      | CONSIDERACIONES FINALES: .....   | 246        |
| <b>6</b>  | <b>Conclusiones.....</b>   | <b>250</b> |
| <b>7</b>  | <b>Anexos.....</b>   | <b>254</b> |
| <b>8</b>  | <b>Bibliografía .....</b>  | <b>260</b> |

## ÍNDICE DE FIGURAS:

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 1.</b> Mecanismo fisiopatológico del daño celular inducido por hiperglucemia. ....  | 44  |
| <b>Figura 2.</b> Papel de la resistencia a la insulina en el daño macrovascular. ....   | 47  |
| <b>Figura 3.</b> Los glucocorticoides regulan la expresión del gen diana por mecanismos genómicos. ....   | 52  |
| <b>Figura 4.</b> Mecanismos de producción de hiperglucemia por acción de los GC. ....   | 54  |
| <b>Figura 5.</b> Vía gluconeogénica en hepatocitos. ....  | 56  |
| <b>Figura 6.</b> Secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática. ....  | 63  |
| <b>Figura 7.</b> Efecto incretínico. ....   | 64  |
| <b>Figura 8.</b> Mecanismos de interrelación EPOC-DM .....  | 81  |
| <b>Figura 9.</b> Mecanismos de acción de glucagon-lipéptido-1 (GLP-1) .....   | 95  |
| <b>Figura 10.</b> Representación de la estrategia de insulinización según pauta bolo-basal. ....  | 106 |
| <b>Figura 11.</b> Algoritmo de selección de los pacientes .....   | 123 |
| <b>Figura 12.</b> Distribución de los pacientes por grupos, por grado de comorbilidad según índice de Charlson. ....  | 144 |
| <b>Figura 13.</b> Distribución de los pacientes con diabetes previa por grupos, por nivel de HbA1c (%) previa al ingreso. ....  | 148 |
| <b>Figura 14.</b> Distribución de los pacientes con DM2 por grupos, según grado de comorbilidad por índice de Charlson. ....  | 149 |
| <b>Figura 15.</b> Distribución de los pacientes con GBA por grupos, según grado de comorbilidad por índice de Charlson. ....  | 154 |
| <b>Figura 16.</b> Distribución de los pacientes sin diabetes por grupos, según grado de comorbilidad por índice de Charlson. ....   | 156 |
| <b>Figura 17.</b> Distribución de los pacientes que presentan hiperglucemia durante la hospitalización distribuidos por grupos y subgrupos en función del antecedente de diabetes. .... | 159 |
| <b>Figura 18.</b> Medias de glucemia (mg/dL) en cada punto de control horario en función del antecedente de diabetes. ....  | 160 |
| <b>Figura 19.</b> Distribución de variables de morbimortalidad en función de presentar hiperglucemia durante la hospitalización. ....   | 172 |
| <b>Figura 20.</b> Distribución de variables de morbimortalidad en función de la presencia de hiperglucemia durante la hospitalización en pacientes con antecedente de DM2. ....         | 174 |
| <b>Figura 21.</b> Distribución de variables de morbimortalidad en función de presentar hiperglucemia durante la hospitalización en pacientes con antecedente de GBA. ....               | 175 |
| <b>Figura 22.</b> Distribución de variables de morbimortalidad en función de la presencia de hiperglucemia durante la hospitalización en pacientes sin antecedente de diabetes. ....    | 176 |
| <b>Figura 23.</b> Proporción de los pacientes a los que se realiza control glucémico durante la hospitalización en función del antecedente de diabetes. ....                            | 178 |
| <b>Figura 24.</b> Distribución de los tratamientos indicados tras presentar hiperglucemia en función del grupo. ....  | 179 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 25.</b> Distribución de los tratamientos indicados tras presentar hiperglucemia distribuidos por grupo en los pacientes con antecedente de diabetes. ....                           | 181 |
| <b>Figura 26.</b> Distribución de los tratamientos indicados tras presentar hiperglucemia, distribuidos por grupo en pacientes con GBA. ....  | 182 |
| <b>Figura 27.</b> Distribución de los tratamientos indicados tras presentar hiperglucemia distribuidos por grupo en los pacientes sin antecedente de diabetes.....                            | 183 |
| <b>Figura 28.</b> Media de glucemia por grupo según insulina basal, se desglosa según el periodo horario. ....  | 187 |
| <b>Figura 29.</b> Distribución de variables de morbimortalidad en función de la insulina basal pautaada tras presentar hiperglucemia, en pacientes con antecedente de diabetes. ....          | 190 |
| <b>Figura 30.</b> Media de glucemia en pacientes sin antecedente de diabetes en función de la utilización de NPH o insulina rápida en pauta móvil, se desglosa según el periodo horario. .... | 194 |
| <b>Figura 31.</b> Distribución de variables de morbimortalidad en función de la insulina basal pautaada tras presentar hiperglucemia, en pacientes con antecedente de diabetes. ....          | 196 |
| <b>Figura 32.</b> Media de glucemia por grupo, se desglosa según el periodo horario. ....   | 199 |
| <b>Figura 33.</b> Media de glucemia por grupo en pacientes con DM2, se desglosa según el periodo horario. ....  | 201 |
| <b>Figura 34.</b> Media de glucemia por grupo en pacientes con GBA previa, se desglosa según el periodo horario.....  | 203 |
| <b>Figura 35.</b> Media de glucemia por grupo en pacientes sin antecedente de diabetes, se desglosa según el periodo horario.....   | 205 |
| <b>Figura 36.</b> Distribución de la administración de insulina rápida por grupo. ....  | 207 |
| <b>Figura 37.</b> Distribución de la administración de insulina rápida por grupo en pacientes con diabetes previa al ingreso. ....  | 209 |
| <b>Figura 38.</b> Distribución de la administración de insulina rápida por grupo en pacientes con glucemia basal alterada previa al ingreso.....  | 210 |
| <b>Figura 39.</b> Distribución de la administración de insulina rápida por grupo en pacientes sin antecedente de diabetes previa al ingreso. ....   | 212 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabla 1.</b> Características de los distintos tipos de GC sintéticos por la duración de su efecto. ....  | 66  |
| <b>Tabla 2.</b> Medicamentos hipoglucemiantes (no insulinas) actualmente disponibles: ventajas y desventajas para el tratamiento de la HGSGC. ....  | 90  |
| <b>Tabla 3.</b> Tipos de insulina disponibles en función de su duración de efecto. ....   | 100 |
| <b>Tabla 4.</b> Distribución de los pacientes en ambos grupos por el antecedente de diabetes. ....  | 143 |
| <b>Tabla 5.</b> Distribución de ambos grupos por diagnóstico principal. ....  | 144 |
| <b>Tabla 6.</b> Distribución de pacientes con antecedente de diabetes de ambos grupos por diagnóstico principal. ....   | 145 |
| <b>Tabla 7.</b> Tratamiento glucocorticoideo durante la hospitalización por antecedente de diabetes. ....   | 146 |
| <b>Tabla 8.</b> Distribución de pacientes con antecedente de diabetes de ambos grupos por diagnóstico principal. ....   | 148 |
| <b>Tabla 9.</b> Tratamiento hipoglucemiante previo al ingreso en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo. ....   | 150 |
| <b>Tabla 10.</b> tratamiento hipoglucemiante en el inicio del ingreso en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo. ....   | 151 |
| <b>Tabla 11.</b> Tratamiento glucocorticoideo durante la hospitalización en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo. ....  | 152 |
| <b>Tabla 12.</b> Distribución de pacientes con antecedente de GBA de ambos grupos por diagnóstico principal. ....   | 153 |
| <b>Tabla 13.</b> Tratamiento glucocorticoideo durante la hospitalización en pacientes con antecedente de GBA, distribuido por grupo. ....   | 155 |
| <b>Tabla 14.</b> Distribución de pacientes sin antecedente de diabetes de ambos grupos, según diagnóstico principal. ....   | 156 |
| <b>Tabla 15.</b> tratamiento glucocorticoideo durante la hospitalización en pacientes sin antecedente de diabetes, distribuido por grupo. ....  | 157 |
| <b>Tabla 16.</b> Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia, distribuido pro grupo. ....   | 162 |
| <b>Tabla 17.</b> Influencia de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo en el desarrollo de hiperglucemia, distribuido por grupo. ....  | 163 |
| <b>Tabla 18.</b> Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo. ....            | 164 |
| <b>Tabla 19.</b> Influencia de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo. .... | 166 |
| <b>Tabla 20.</b> Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con antecedente de GBA, distribuido por grupo. ....                 | 168 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabla 21.</b> Influencia de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con antecedente de GBA, distribuido por grupo. ....  | 169 |
| <b>Tabla 22.</b> Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes sin antecedente de diabetes, distribuido por grupo. ....  | 170 |
| <b>Tabla 23.</b> Influencia de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes sin antecedente de diabetes, distribuido por grupo. ....                                   | 171 |
| <b>Tabla 24.</b> Características demográficas de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (NPH vs. Glargina U100). ....  | 185 |
| <b>Tabla 25.</b> Distribución de variables relacionadas con el tratamiento de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (NPH vs. Glargina U100). ....                                   | 185 |
| <b>Tabla 26.</b> Distribución de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (NPH vs. Glargina U100). ....                  | 186 |
| <b>Tabla 27.</b> Características demográficas de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (Insulina rápida en pauta móvil vs. NPH según protocolo). ....                               | 192 |
| <b>Tabla 28.</b> Distribución de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (Insulina rápida en pauta móvil vs. NPH). .... | 192 |
| <b>Tabla 29.</b> Estudios previos, que comparan los resultados en cuanto a control glucémico en hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, en función de la utilización de insulina NPH o insulina Glargina U 100. ....           | 236 |

## ABREVIATURAS:

|             |   |
|-------------|---|
| 11-beta HSD | 11-beta Hidroxiesteroide-Dehidrogenasa              |
| AACE        | `American Academy of Clinical Endocrinologists´     |
| ACTH        | Adrenocorticotropina                                |
| ADA         | `American Diabetes Associaton´                      |
| ADO         | Antidiabético Oral                                  |
| AGEs        | `Advanced glycation end products´                   |
| AGL         | Ácidos grasos libres                                |
| AMPK        | Proteín quinasa mediada por adenosín monofosfato    |
| ARN         | Ácido Ribonucleico                                  |
| CAULE       | Complejo Asistencial Universitario de León          |
| CEIC        | Comité Ético de Investigación Clínica               |
| CV          | Coeficiente de Variación                            |
| DE          | Desviación Estándar                                 |
| DM          | Diabetes Mellitus                                   |
| DMIGC       | Diabetes Mellitus inducida por glucocorticoides     |
| DPP-4       | Dipeptidil-peptidasa tipo 4                         |
| eNOs        | Sintetasa de óxido nítrico endotelial               |
| EPOC        | Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica             |
| FEV1        | Volumen espiratorio forzado en el primer segundo    |
| FVC         | Capacidad vital forzado                             |
| GAPDH       | Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa.            |
| GBA         | Glucemia Basal Alterada                             |
| GC          | Glucocorticoides                                    |
| GIP         | Polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa |
| GLP-1       | `Glucagon-1 Like Peptide´                           |
| GLUT        | Transportador de glucosa                            |
| HbA1c       | Hemoglobina glicosilada                             |
| HG          | Hiperglucemia                                       |
| HGSGC       | Hiperglucemia secundaria a glucocorticoides         |

|            |  |
|------------|--|
| LTG        | Lipasa de Triglicéridos  |
| LSH        | Lipasa sensible a hormonas                                     |
| MCG        | Monitorización continua de glucosa                             |
| mg         | Miligramos   |
| MODY       | `Maturity Onset Diabetes in the Young´                         |
| NAC        | Neumonía Adquirida en la Comunidad                             |
| NADPH      | Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato                      |
| NF-kB      | Factor nuclear kappa beta                                      |
| NO         | Óxido nítrico  |
| NPH        | Neutral Protamin Hagedorn                                      |
| NPY        | Neuropéptido Y   |
| OAA        | Oxalacetato  |
| PAI-1      | Inhibidor de plasminógeno 1                                    |
| PARP       | Poliadenosil ribosa fosfato                                    |
| PCK1       | Fosfoenolpiruvato Carboxiquinasa Citosólica                    |
| PCR        | Proteína C Reactiva  |
| PKA        | Proteín-quinasa A  |
| PKC        | Proteín-quinasa C  |
| PPAR-gamma | Receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma |
| RAGE       | Receptor de `Advanced glycation end products´                  |
| RIC        | Rango intercuartílico  |
| ROS        | `Reactive Oxidative Species´                                   |
| UI         | Unidades de Insulina   |
| VEGF       | Factor de crecimiento endotelial vascular                      |



# SUMMARY

---



## **Background**

Glucocorticoids (GC) are hormones of 21 carbon atoms synthesized in the fascicular area of the adrenal cortex. Their actions make them indispensable for survival, since they exert multiple functions in the organism, affecting growth, reproduction, immune response, mood or the ability to react to stress situations.

Synthetic glucocorticoids are drugs widely used in clinical practice since their introduction in the 1960s, the controlled use of the properties of endogenous GCs can be useful in a wide variety of pathologies.

GCs provide a substrate for increased oxidative stress, increased lipolysis, proteolysis and hepatic glucose production, this hyperglycaemic effect is frequently observed with the use of synthetic GC, which together with the high prevalence of its use makes it not surprising that the hyperglycemia secondary to the use of synthetic glucocorticoids is the undesirable effect due to the use of a more effective medication. common in clinical practice.

It is difficult to individually estimate the risk for developing hyperglycemia secondary to glucocorticoids, the literature is scarce and the definitions of hyperglycemia vary according to the different authors, which prevents clear conclusions.

It has been observed in hospitalized patients that hyperglycemia secondary to glucocorticoids is associated with an increase in hospital stay, an increased risk of admission to intensive care, an increased risk of infection, poor wound healing and higher mortality rates. hospitable

At present, there are no consensus guidelines for the optimal management of hyperglycemia secondary to glucocorticoids, there are almost no studies that compare the usefulness of the different hypoglycaemic drugs and treatment regimens available for this entity, which makes it impossible to elucidate which are more effective to achieve adequate glycemic control and decrease the rates of potential associated complications.

## Objectives

With purpose of increasing the available evidence to solve these limitations, we proceeded to develop our own protocol in our work center (University Care Complex of León, León, Castilla-León, Spain) to facilitate the diagnosis and treatment of hyperglycemia. secondary to glucocorticoids in patients under treatment with corticosteroids that was approved by the center's management in February 2016.

- The main objective of this study is to assess the improvement in glycemetic control (mean blood glucose, time in hyperglycemia and hypoglycemia rate) after the implementation of the protocol and its possible implications in the clinical variables related to morbidity and mortality (hospital stay, rate of mortality, re-entry rate ...).
- One of the secondary objectives of the study is to evaluate the prevalence of hyperglycemia secondary to glucocorticoids in patients admitted to the Pneumology Service who receive treatment with systemic corticosteroids during hospitalization in our hospital.
- Another secondary objective is to identify the risk factors related to the appearance of hyperglycemia secondary to glucocorticoids (HGSGC).
- Another secondary objective is to evaluate the possible relationship of the appearance of hyperglycemia secondary to glucocorticoids with poorer clinical outcomes (mortality, readmissions and hospital stay).
- Also is evaluate the applicability of the protocol designed for the treatment of HGSGC in our hospital environment:
  - Modifications in clinical practice: Changes in the guidelines for hypoglycaemic treatment used.
  - Increase in the rate of diagnosis of hyperglycemia secondary to glucocorticoids.
  - Influence in the interconsultations caused by hyperglycemia secondary to glucocorticoids to the Endocrinology and Nutrition section.

- The last secondary objective is to compare the results in clinical variables of the use of NPH insulin versus insulin Glargine U 100 in patients with diabetes prior to admission.

## **Methods**

A retrospective observational analytical study was designed to evaluate variables related to the application of the protocol designed in the University Care Complex of León for the diagnosis and treatment of hyperglycemia secondary to glucocorticoids.

As a group of cases, patients admitted to the hospitalization facility of the Pneumology service were studied after the implementation of the protocol from December 1st, 2016 to February 28th, 2017.

As a control group, patients with similar characteristics were studied, admitted to the hospitalization facility of the Pneumology service before the implementation of the protocol, from November 1st, 2014 to February 28th, 2015.

## **Results**

We enrolled 531 patients. Two study groups were defined, distinguished by their temporality, prior or subsequent to the implementation of the protocol for the diagnosis and treatment of hyperglycemia secondary to glucocorticoids. After discarding those patients who did not meet the inclusion criteria, there were 98 patients included in Group 1, prior to the implementation of the protocol, and 109 patients included in Group 2, after the implantation of the same.

There were differences between groups depending on the history of diabetes, so the analysis was done by subgroups for the different hypotheses. Thus, in Group 1, 66 patients had diabetes prior to admission for 35 in Group 2; 10 presented altered basal glycemia in pre-hospitalization determinations by 19 in Group 2; 22 had no history of altered hydrocarbon metabolism by 55 in Group 2.

There were no relevant differences in the analysis of demographic characteristics and related to corticosteroid treatment in the analysis by subgroups between both groups.

75.84% of patients presented hyperglycemia related to the use of glucocorticoids during hospitalization. After adjusting for multivariate analysis only previous diabetes remained a risk factor for the development of hyperglycemia during hospitalization [OR 1.39 (95% CI 0.46-2.33);  $p = 0.003$ ]. Thus, by subgroups, the incidence was higher (93.07%) in patients with a history of diabetes compared to 62.07% of patients with altered basal glycaemia and 54.54% of patients without a history of diabetes.

The appearance of hyperglycemia during hospitalization had a tendency to increase in hospital stay and the rate of readmissions and mortality, which was not significant after adjustment for Age, Sex, Group, Charlson Index and History of diabetes.

The implementation of our protocol for the diagnosis and treatment of hyperglycemia secondary to glucocorticoids, implied an increase in the rate of patients who underwent glycemic control during hospitalization, going from 93/304 in Group 1 (control) to 109/188 in the Group 2 (protocol). This increase was especially relevant in the subgroup of patients without previous diabetes, where it went from 13.20% to 48.40%.

There are evident differences regarding the therapeutic attitude when dealing with hyperglycemia secondary to glucocorticoids after the protocol implantation, and after presenting hyperglycemia in Group 1 (control), 98% of patients received hypoglycaemic treatment with insulin, predominantly the mobile regimen with regular insulin as corrective insulin in 81.08% of patients. In Group 2 (protocol), 93% received hypoglycaemic treatment with insulin, in this case, the predominant regimen was basal insulin, in 68.66% of the patients, while the percentage of patients with a regular insulin regimen was reduced to 20.89% ( $p = 0.002$ ).

In the analysis of results by subgroups in terms of improvement of glycemic control, in patients with a history of diabetes the mean glycemia was lower in Group 1 (control), although the differences between groups did not reach statistical significance: 212.93 (SD 53, 22) mg / dL vs. 202.85 (SD 51.51) mg / dL;  $p = 0.187$ ; in patients with a history of altered basal glycaemia, the mean glycemia was practically identical in both groups 160.67 (SD 10.06) mg / dL vs. 160.04 (SD 17.56) mg / dL; Finally, in patients without a

known history of diabetes, the mean glycemia was higher in Group 1 (control), although the differences between groups did not reach statistical significance: 162.60 (SD 29.03) mg / dL vs. 153.59 (SD 24.10) mg / dL;  $p = 0$ .

Length of stay and readmission rate were similar in both groups. The mortality rate was higher in Group 1 (control), although without significant differences: 8.64% vs 2.74% ( $p = 0.119$ ). In the previous diabetes subgroup the mortality rate was higher in Group 1 (control), although without 8.19 vs 0% ( $p = 0.091$ ), as in the subgroup without known diabetes 14.28% vs. 7.24% ( $p = 0.457$ ).

## **Conclusions**

Nearly all patients with previous diabetes and more than half of the non-diabetic patients treated with systemic corticotherapy during their hospitalization due to respiratory pathology present secondary hyperglycemia. Those patients with no known history of diabetes who present hyperglycemia during hospitalization show a tendency to worse clinical results.

The implementation of a protocol for the diagnosis and treatment of hyperglycemia secondary to glucocorticoids has been shown as an useful tool to improve glycemic control in those patients despite adhesion problems





# RESUMEN

---



## **Introducción**

Los glucocorticoides (GC) son hormonas de 21 átomos de carbono sintetizadas en el área fascicular de la corteza suprarrenal. Sus acciones los hacen indispensables para la supervivencia, ya que ejercen múltiples funciones en el organismo, afectando el crecimiento, la reproducción, la respuesta inmunitaria, el estado de ánimo o la capacidad de reacción a situaciones de estrés.

Los glucocorticoides sintéticos son fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica ya que son útiles en una amplia variedad de patologías, lo que hace que su uso sea muy frecuente, estimándose que casi una cuarta parte de la población recibe tratamiento con corticoesteroides durante un período de más de 6 meses en algún momento de su vida.

Los GC proporcionan un sustrato para el aumento del estrés oxidativo, el aumento de la lipólisis, la proteólisis y la producción de glucosa hepática, alterando el metabolismo hidrocarbonado. Este efecto hiperglucemiante se observa con frecuencia con el uso de GC sintéticos, lo que unido a la alta prevalencia en su utilización hace que sea el efecto indeseable por el uso de una medicación más común en la práctica clínica.

Resulta difícil estimar individualmente el riesgo de desarrollar hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, la literatura es escasa y las definiciones de hiperglucemia varían según los diferentes autores, lo que impide sacar conclusiones claras. Se ha observado en el paciente hospitalizado, que la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides se asocia con un aumento de la estancia hospitalaria, un mayor riesgo de ingreso en cuidados intensivos, un mayor riesgo de infección, una cicatrización deficiente de las heridas y mayores tasas de mortalidad hospitalaria.

En la actualidad, no existen pautas de consenso para el manejo óptimo de la hiperglucemia secundaria a los glucocorticoides, casi no hay estudios que comparen la utilidad de los diferentes fármacos hipoglucemiantes y regímenes de tratamiento disponibles para esta entidad, lo que impide dilucidar cuáles son más efectivos para lograr un control glucémico adecuado y disminuir las tasas de potenciales complicaciones asociadas.

## **Objetivos**

Con la intención de incrementar la evidencia disponible que permita solventar estas limitaciones, procedimos a elaborar un protocolo propio en nuestro centro de trabajo (Complejo Asistencial Universitario de León. León, Castilla y León, España) que facilitara el diagnóstico y el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en los pacientes en tratamiento con corticosteroides que fue aprobado por la dirección del centro en Febrero de 2016.

- El objetivo principal de este estudio es valorar la mejora en el control glucémico (glucosa en sangre media, tiempo en hiperglucemia e hipoglucemia) después de la implementación del protocolo y sus posibles implicaciones en las variables clínicas relacionadas con la morbimortalidad (estancia hospitalaria, tasa de mortalidad, tasa de reingresos...).
- Los objetivos secundarios fueron:
  - Evaluar la prevalencia de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes ingresados en el Servicio de Neumología que reciben tratamiento con corticoterapia sistémica durante la hospitalización en nuestro hospital.
  - Identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides (HGSGC).
  - Evaluar la posible relación de la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides con resultados clínicos más deficientes (mortalidad, reingresos y estancia hospitalaria).
  - Evaluar la aplicabilidad del protocolo diseñado para el tratamiento de HGSGC en nuestro entorno hospitalario:
    - Modificaciones en la práctica clínica: Cambios en las pautas de tratamiento hipoglucemiante utilizado.
    - Incremento en la tasa de diagnóstico de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.

- Influencia en las interconsultas motivadas por hiperglucemia secundaria a glucocorticoides a la sección de Endocrinología y Nutrición.
- Los dos últimos objetivos secundarios se centran en valorar la validez del protocolo al comparar los resultados en variables clínicas de la utilización de insulina NPH frente a insulina Glargina U 100 en pacientes con diabetes previa al ingreso y la utilización de NPH frente a insulina regular en pauta móvil en pacientes sin antecedente de diabetes previa al ingreso.

## **Metodología**

Se diseñó un estudio analítico observacional retrospectivo para analizar variables relacionadas con la aplicación del protocolo diseñado en el Complejo de Atención Universitaria de León para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.

Como grupo de casos se estudiaron pacientes ingresados en la planta de hospitalización del servicio de Neumología después de la implementación del protocolo desde el 1 de diciembre de 2016 hasta el 28 de febrero de 2017.

Como grupo de control, se estudiaron pacientes de características similares, ingresados en la planta de hospitalización del servicio de Neumología antes de la implementación del protocolo, desde el 1 de noviembre de 2014 y febrero 28 de 2015.

## **Resultados**

Se reclutaron 531 pacientes. Tras descartar aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión, quedaron 98 pacientes incluidos en el Grupo 1, previo a la implantación del protocolo y 109 pacientes incluidos en el Grupo 2, posterior a la implantación del mismo.

Existían diferencias entre grupos en función del antecedente de diabetes, por lo que se realizó el análisis por subgrupos para las distintas hipótesis planteadas. Así, en el Grupo 1, 66 pacientes presentaban diabetes previa al ingreso frente a 35 en el Grupo

2; 10 presentaban glucemia basal alterada en determinaciones previas a la hospitalización frente a 19 en el Grupo 2; 22 no presentaban antecedentes de alteración del metabolismo hidrocarbonado siendo 55 en el Grupo 2.

La implantación del protocolo de diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides implicó un incremento de la tasa de pacientes a los que se realizaba control glucémico durante la hospitalización, pasando de 93/304 (30,59%) en el Grupo 1 a 109/188 (57,97%) en el Grupo 2. Este incremento fue especialmente relevante en el subgrupo de pacientes sin antecedente de diabetes, en donde se pasó del 13,20% al 48,40%.

Un 75,84% de los pacientes presentó hiperglucemia relacionada con el uso de glucocorticoides durante la hospitalización. Tras el ajuste en análisis multivariante únicamente el antecedente de diabetes, se mostró como factor de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia durante la hospitalización [OR 1,39 (IC 95% 0,46-2,33);  $p=0,003$ ].

En el análisis por subgrupos, el sexo femenino y la comorbilidad elevada se relacionaron con un posible incremento de la tasa de hiperglucemia en pacientes sin antecedente de diabetes.

La aparición de hiperglucemia durante la hospitalización presentó una tendencia al incremento en la estancia hospitalaria y la tasa de reingresos y mortalidad, que resultó no significativa tras el ajuste por Edad, Sexo, Grupo, Índice de Charlson y Antecedente de diabetes.

Existen diferencias evidentes en cuanto a la actitud terapéutica a la hora de abordar la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides tras la implantación del protocolo. Así tras presentar hiperglucemia en el Grupo 1, el 98% de los pacientes recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina, predominando la pauta móvil con insulina regular como insulina correctora en el 81,08% de los pacientes. En el Grupo 2, el 93% recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina, en este caso la pauta predominante fue insulina basal, en el 68,66% de los pacientes, mientras que el porcentaje de pacientes con pauta móvil de insulina regular se redujo al 20,89% ( $p=0,002$ ).

En los pacientes con antecedente de diabetes la media de glucemia fue inferior en el Grupo 1 (Control), aunque las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística: 212,93 (DE 53,22) mg/dL vs. 202,85 (DE 51,51) mg/dL;  $p=0,187$ ; en los pacientes con antecedente de glucemia basal alterada, la media de glucemia fue prácticamente idéntica en ambos grupos 160,67 (DE 10,06) mg/dL vs. 160,04 (DE 17,56) mg/dL; por último en los pacientes sin antecedente conocido de diabetes, la media de glucemia fue inferior en el Grupo 2 (Intervención), aunque las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística: 162,60 (DE 29,03) mg/dL vs. 153,59 (DE 24,10) mg/dL;  $p=0,146$ .

No se observaron diferencias relevantes entre grupos en la tasa de reingresos ni estancia hospitalaria. Son destacables los resultados tanto en el subgrupo con antecedente de diabetes conocida, como del subgrupo sin diabetes conocida. En el primero de ellos, la tasa de mortalidad fue superior en el Grupo 1, aunque sin diferencias significativas: Grupo 1, 8,19%, frente al 0% del Grupo 2 ( $p=0,091$ ); en el subgrupo sin diabetes conocida, también la tasa de mortalidad fue superior en el Grupo 1, sin diferencias significativas: Grupo 1, 14,28 %, y Grupo 2, 7,24 % ( $p=0,457$ ).

## **Conclusiones**

Prácticamente la totalidad de los pacientes con diabetes previa y más de la mitad de los pacientes no diabéticos tratados con corticoterapia sistémica durante su hospitalización por patología respiratoria, presentan hiperglucemia secundaria.

La implantación de un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides se ha mostrado como una herramienta útil para mejorar son mejorables.





# INTRODUCCIÓN

---



Los glucocorticoides (GC) son hormonas de 21 átomos de carbono sintetizadas de forma natural en la zona fascicular de la corteza suprarrenal. Sus acciones las convierten en indispensables para la supervivencia ya que ejercen múltiples funciones en el organismo, afectando al crecimiento, la reproducción, la respuesta inmune, el estado de ánimo y la reacción al estrés.

Los glucocorticoides sintéticos, son medicamentos utilizados ampliamente desde los años 60 en la práctica clínica al resultar útiles en una gran diversidad de patologías, por permitir utilizar de forma controlada las propiedades sobre el sistema inmune de los GC endógenos. Las fuertes propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias de los GC dieron lugar a su uso generalizado en varias enfermedades, incluidas las alérgicas, autoinmunes y hematológicas, en las que su dosificación generalmente excede las necesidades de las personas sanas. A pesar de su eficacia, su uso está limitado por la gran variedad de efectos adversos que se asocian a los mismos, siendo uno de los más conocidos y extendidos es la hiperglucemia. Aunque la asociación del uso de GC con la hiperglucemia se conoce desde hace décadas, hay poca evidencia sobre sus posibles consecuencias para la salud de los pacientes y sobre los beneficios que se pudieran obtener de la prevención y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a su uso. Además el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides resulta frecuentemente obviado en la práctica clínica habitual, probablemente en el contexto del desconocimiento de sus implicaciones previamente reseñado.

Por todo lo expuesto previamente y por la ausencia de trabajos en este campo, surgió la idea de elaborar el presente trabajo.

En la primera parte, antecedentes y estado actual del tema, se expone una revisión de la fisiopatología, epidemiología y morbimortalidad de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides. A continuación se detallan los aspectos más relevantes en el abordaje terapéutico de la misma. Posteriormente se plantean la hipótesis y los objetivos, así como la metodología. Los resultados muestran de forma sistemática los hallazgos más relevantes, que se discuten a continuación. Finalmente se enumeran las conclusiones más destacadas, en función de los objetivos planteados inicialmente.

Esta tesis doctoral ha dado origen a 3 comunicaciones a congresos nacionales:

- Barajas Galindo, D., Vidal Casariego, A., Fernández Martínez, P., Cano Rodríguez, Hernández Moreno, A., Alejo Ramos, M., Guindel Jiménez, C., & Ballesteros Pomar, M. (2016). Hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes neumológicos. Prevalencia y repercusiones. Comunicación presentada en formato póster en el XXVII Congreso de la SED (Sociedad Española de Diabetes) celebrado en Bilbao. 20-22 de Abril de 2016.
- Barajas Galindo, D., Vidal Casariego, A., Fernández Martínez, Ramos Martínez, T., Hernández Moreno, A., Alejo Ramos, M., Ballesteros Pomar, M. & Cano Rodríguez, I. (2017). Valoración de la implantación de un protocolo de tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes respiratorios. Comunicación presentada en formato póster en el 59º Congreso Nacional de la SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición), celebrado en Barcelona del 18-20 de Octubre de 2017. *Endocrinol Diabetes Nutr. 2017,64 (Espec Cong 2); 183.*
- Barajas Galindo, D., Vidal Casariego, A., Fernández Martínez, Alejo Ramos, M., González Arnáiz, E., Cano Rodríguez, I., & Ballesteros Pomar, M. (2018). Valoración de la implantación de un protocolo de tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes neumológicos. Comunicación presentada en formato comunicación oral en el XXIX Congreso Nacional de la SED (Sociedad Española de Diabetes), celebrado en Oviedo del 18-20 de Abril de 2018

Esta tesis doctoral ha dado origen a 2 publicaciones en revistas científicas indexadas:

- Barajas Galindo, D., Vidal Casariego, A., Sierra Vega, M., Pintor de la Maza, B., Fernández Martínez, P., Cano Rodríguez, I., & Ballesteros Pomar, M. (2020). Evaluación de la aplicación en práctica clínica de un protocolo de manejo de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes no diabéticos. *Revista Argentina De Endocrinología Y Metabolismo*, 57, 21-30.
- Barajas-Galindo, D., Vidal-Casariego, A., Sierra-Vega, M., Cano-Rodríguez, I. and Ballesteros-Pomar, M., (2020). Valoración de hospitalizaciones en pacientes con diabetes con herramientas de sistemas de información clínica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*,.



# **1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

---





## 1.1 GLUCEMIA: CONCEPTOS ¿QUÉ ES, QUÉ IMPLICA?

La **glucemia** es la medida de la concentración de glucosa libre en sangre, suero o plasma sanguíneo. El aumento de glucemia (hiperglucemia) es el resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas. La **insulina** es una hormona que fabrica el páncreas y que permite que las células utilicen la glucosa de la sangre como fuente de energía.

La **diabetes mellitus (DM)** es una enfermedad metabólica caracterizada por presentar glucemia elevada. De no controlarse adecuadamente, a largo plazo, la presencia continua de hiperglucemia puede provocar daño por afectación de la vascularización en diversos órganos, especialmente los ojos, los riñones, el sistema nervioso o el corazón.

Actualmente, afecta a 415 millones de personas<sup>1</sup>, y su prevalencia va en aumento. Se estima que en 2035 la incidencia global de diabetes superará los 600 millones de personas<sup>2</sup>. Además, se considera que casi la mitad de las personas que tienen diabetes desconocen su enfermedad, dado el curso paucisintomático de la hiperglucemia. En España por ejemplo, según datos de 2012, el 13,8% de la población padece DM2, aunque solo el 7,8% de las personas con diabetes han sido diagnosticadas<sup>3</sup>.

El impacto económico de la diabetes es muy elevado, si se tienen en cuenta los costes de la pérdida de productividad, los derivados del tratamiento y especialmente los derivados de las complicaciones asociadas a la diabetes, que superan ampliamente los derivados de los tratamientos ambulatorios orientados a la mejoría del control glucémico<sup>4</sup>, siendo los episodios de hospitalización producidos por estas complicaciones, el principal factor de gasto directo asociado<sup>5</sup>.

Los pacientes con DM, presentan un riesgo entre 2 y 6 veces superior de hospitalización en relación con su enfermedad de base, en comparación con pacientes sin diabetes<sup>6,7</sup>. El análisis reciente del conjunto de episodios de hospitalización en España, mediante la valoración del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de los pacientes dados de alta durante el año 2015 de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud, cifró en el 16,7%<sup>8</sup>, la prevalencia de diabetes en pacientes mayores de 18 años

hospitalizados en dicho periodo. Esto supone en la práctica, que 1 de cada 6 pacientes que ingresan presenta diagnóstico de diabetes.

De forma paralela al desarrollo de esta tesis doctoral, los datos propios del centro hospitalario origen de la muestra de este estudio fueron específicamente valorados en este sentido utilizando la herramienta Savana Manager<sup>®</sup>, basada en lenguaje “EHRead” para la extracción de datos de hospitalización que se procesan con tecnología “big data”<sup>9</sup>. En los resultados, se apreció una proporción notablemente superior (23,4%) de pacientes diabéticos en los episodios de hospitalización del Complejo Asistencial Universitario de León, posiblemente justificado por la edad media casi 8 años superior entre los pacientes hospitalizados en el Área Sanitaria de León, en comparación con la media de edad de los datos nacionales<sup>10</sup>.

El motivo de ingreso más frecuente en los sujetos con diabetes fue la insuficiencia cardiaca, presente en el 17,9 % de los pacientes con DM2, seguido de la patología respiratoria (infecciones y/o agudizaciones respiratorias), que fue el principal motivo de ingreso en el 14,9% de los 10.102 pacientes con diabetes analizados y cuyo estudio específico justifica esta tesis doctoral. Ambas situaciones, que suman casi un tercio de las hospitalizaciones en el paciente diabético, se presentan además con una prevalencia superior a la de la población no diabética, ya que en el análisis de resultados globales la insuficiencia cardiaca motivó el 6,4% de las hospitalizaciones, mientras que la patología respiratoria supuso el 13,7%. Es además reseñable, que las complicaciones directas asociadas al control glucémico, solo representan el 8,4 % de las hospitalizaciones en pacientes con DM2 (6,1 % diabetes descompensada; 2,3 % hipoglucemia) y que las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o patología respiratoria son un motivo de ingreso mucho más frecuente que las motivadas por otras complicaciones crónicas asociadas a la diabetes (infarto agudo de miocardio, vasculopatía, accidente cerebrovascular, etc.).

Existen diferentes clasificaciones de la diabetes en función de su fisiopatología, lo que es el condicionante fundamental en su abordaje terapéutico. Podemos sintetizar en dos tipos: la diabetes tipo 1 (DM1), que se caracteriza porque el propio sistema inmunitario del paciente produce una destrucción de las células beta del páncreas, lo

que origina una deficiencia de insulina y la diabetes tipo 2 (DM2) en la que se produce una resistencia a la acción de la insulina. Existen otros tipos de diabetes, que suponen un porcentaje mucho menor, alrededor del 5-10% del total de casos, con una fisiopatología diversa, así encontramos la diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young), producida por defectos genéticos en las células beta que conlleva una alteración en la secreción de insulina, la diabetes gestacional que se produce durante el embarazo por múltiples causas o las diabetes secundarias, dentro de las que podemos encontrarnos diabetes secundarias a alteraciones genéticas (síndrome de Klinefelter, síndrome de Down, síndrome de Wolfram...), a endocrinopatías (síndrome de Cushing, acromegalia, poliquistosis ovárica...), a enfermedades del páncreas (hemocromatosis, pancreatitis crónica, fibrosis quística...) o a las secundarias a la utilización de fármacos, entre los que encontramos los glucocorticoides sintéticos.

La **glucemia basal alterada (GBA)** es un concepto introducido en 1997 por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que creó una nueva categoría diagnóstica en sustitución de la clásica intolerancia a la glucosa<sup>11</sup>. La principal razón fue la dificultad para la realización del test de tolerancia oral a la glucosa, siendo más sencillo y económico realizar el diagnóstico de una situación de prediabetes mediante la determinación de la glucemia en ayunas en plasma. La glucemia basal alterada se define como una glucemia entre 110 y 125 mg/dl. La importancia de este concepto radica en que predice la posibilidad de evolución a diabetes mellitus en un periodo de tiempo relativamente corto, llegando a superar el 30% de incidencia a los 6 años en población española<sup>12</sup>.

La **hiperglucemia** en medio hospitalario en el paciente no crítico, bien debida a una diabetes previa, o bien de novo, se ha asociado con un incremento de complicaciones, una mayor estancia hospitalaria y un incremento en la mortalidad<sup>13</sup>.

Su definición dentro del medio hospitalario resulta variable, las últimas indicaciones de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) y de la Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) son considerar hiperglucemia como cualquier glucemia > 140 mg/dl<sup>14</sup>, aunque podría considerarse como una definición más extendida la de

glucemia en cualquier momento  $>180$  mg/dl. Con esta última definición el 32,2% de los pacientes en unidades de críticos de hospitales de Estados Unidos y el 32% de los pacientes no críticos presentan hiperglucemia en algún momento durante la hospitalización<sup>15</sup>.

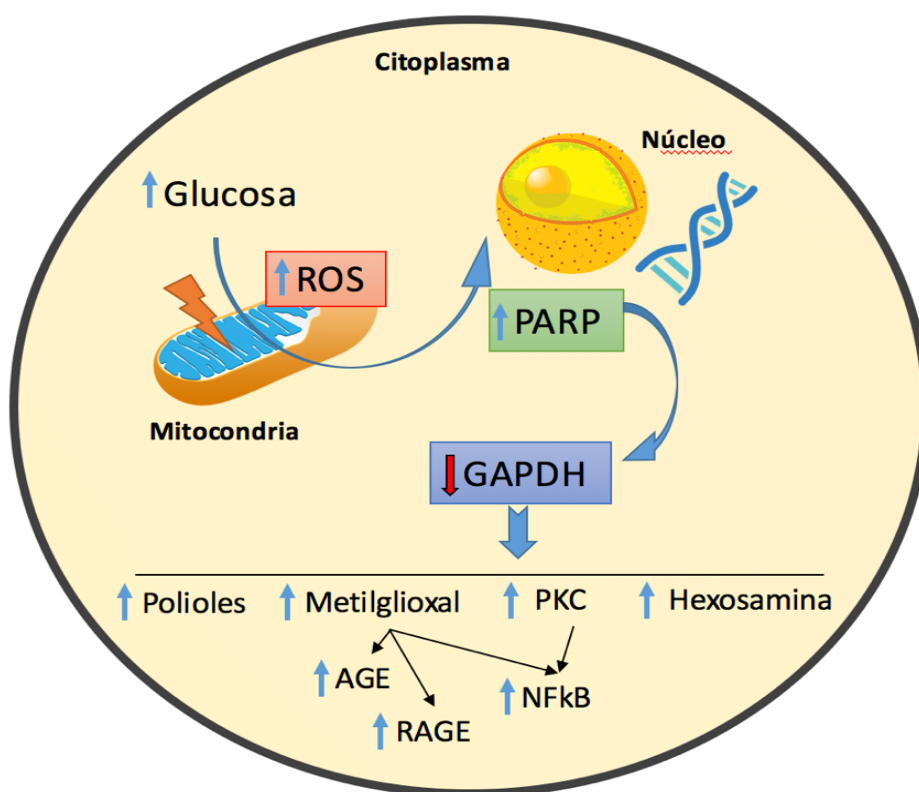
Desglosando por patología, la aparición de hiperglucemia se ha asociado con mayor mortalidad en pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio<sup>16</sup>, accidente cerebrovascular<sup>17</sup>, neumonía<sup>18,19</sup>, traumatismos graves<sup>20</sup> o en pacientes sometidos a cirugía<sup>21</sup>. La importancia de la hiperglucemia durante la hospitalización no es exclusiva de pacientes que cumplen criterios de diabetes previa, como demostraron los hallazgos de Umpierrez *et al.*<sup>22</sup>, que mediante un estudio observacional prospectivo en 2.030 pacientes hospitalizados, encontraron asociación con una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiperglucemia sin diabetes previa, comparado con pacientes previamente diabéticos y aquellos que no desarrollan hiperglucemia (16%; 3% y 1,7% respectivamente;  $p < 0,001$ ). Además, la necesidad de ingreso en servicios de pacientes críticos fue mayor en este grupo de pacientes, así como la estancia hospitalaria.

La hiperglucemia crónica asociada a la diabetes se caracteriza por el desarrollo de patología específica a múltiples niveles, ocasionando daño a nivel renal, neurológico o vascular. Se estima que la diabetes es causa del 60% de las amputaciones en Estados Unidos<sup>23</sup> y que produce un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular de hasta 8 veces respecto a pacientes sin alteraciones del metabolismo glucémico, lo que condiciona que hasta el 35% de los pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio presentan diabetes o intolerancia a la glucosa al ingreso<sup>24</sup>.

Se han propuesto diversas explicaciones a porqué la hiperglucemia se asocia con un incremento de morbimortalidad. Se sabe que está relacionada con un deterioro en la respuesta inmune<sup>25</sup> ya que inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis, la actividad bacteriana intracelular, la opsonización y la inmunidad celular. La hiperglucemia también se asocia con un incremento de los procesos oxidativos, lo que se relaciona con daño a lípidos, proteínas y ADN; fisiopatológicamente este estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en el desarrollo de complicaciones de la diabetes, tanto a nivel micro como macrovascular. Por efecto de la hiperglucemia, se induce una sobreproducción mitocondrial de superóxido en células endoteliales y este

aumento de sustancias ROS ('Reactive oxidative species') intracelulares causa defecto en la angiogénesis en respuesta a la isquemia, activando una serie de vías proinflamatorias que desencadenan el daño a nivel celular (Figura 1), pudiendo causar cambios epigenéticos.

El daño tisular está mediado por la sobreproducción mitocondrial de superóxido que ocasionaría el incremento de sustancias ROS, que pueden ocasionar daño celular por diversos mecanismos. El punto clave sería la inhibición de la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) por la situación de hiperglucemia y por el incremento de poli-adenosil ribosa fosfato (PARP) relacionado con daño en el ADN producido por ROS<sup>26</sup>.



**Figura 1.** Mecanismo fisiopatológico del daño celular inducido por hiperglucemia.

ROS- Especies de oxígeno reactivo. PARP- Poli-adenosil ribosa fosfato. GAPDH- Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa.

PKC-Protein-quinasa C. NFκB-Factor nuclear kappa B. AGE-Productos finales de glicación avanzada. RAGE-Receptor para productos finales de glicación avanzada (Adaptado de Giacco F y col., Circ Res. 2010; 107: 1058-70<sup>26</sup>)

Se han descrito cinco mecanismos principales, probablemente interrelacionados entre sí, que se asocian con el daño celular en el paciente diabético:

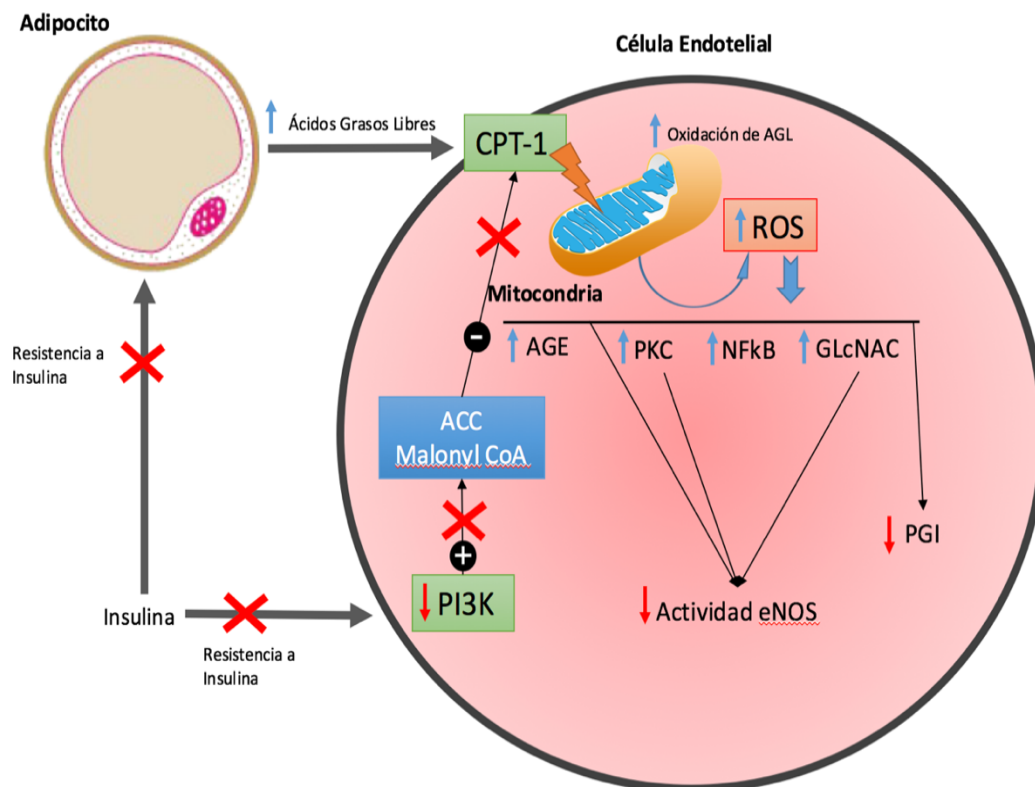
1. Aumento de polioles<sup>27</sup>, esto se basa en que existen en la célula una serie de enzimas aldo-ceto reductasas que toman como sustrato una amplia variedad de compuestos de carbonilo para reducirlos a alcoholes de azúcares (polioles) mediante nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Ante una situación de hiperglucemia, se incrementaría el consumo de NADPH, ocasionando un aumento del estrés redox, ya que es un cofactor para el secuestro de ROS.
2. Aumento de la formación intracelular de productos finales de glicación avanzada (Advanced glycation end products 'AGEs'), derivados de la glucosa y del incremento de la oxidación de ácidos grasos (como el metilglioxal y el glioxal) que reaccionan (no enzimática) con proteínas<sup>28</sup>; esto produciría una alteración en la funcionalidad de las proteínas intracelulares.
3. Aumento de la expresión del receptor para los productos finales de glicación avanzada (RAGE) y activación de ligandos, lo que ocasionaría la activación del factor de transcripción NFκB (Factor nuclear kappa B), que causa múltiples cambios patológicos en la expresión génica<sup>29</sup>.
4. Activación de la proteína quinasa C (PKC). La PKC es una familia de enzimas que fosforilan diversas proteínas diana y que se distribuye ampliamente por una gran variedad de tejidos. El incremento en la actividad de la PKC implica disminución del óxido nítrico (NO) inhibiendo la expresión estimulada por insulina de NO sintetasa a nivel endotelial (eNOS)<sup>30</sup>, lo que conlleva disminución del efecto vasodilatador de la insulina (Figura 2). Además también se encuentra implicada en la activación del factor de transcripción NFκB<sup>31</sup>.
5. Aumento de la actividad de la vía de la hexosamina. Se produce un incremento en la transcripción de genes de factores de crecimiento como el TGF-α o el TGF-β1 y del inhibidor del activador de plasminógeno PAI-1<sup>32</sup>, que jugarían un papel de relevancia en las complicaciones vasculares relacionadas con la diabetes.

A estos efectos de daño directo por la hiperglucemia, hay que sumar los secundarios a la resistencia a la acción de la insulina, la cual está presente en la mayoría de pacientes

con DM-2 y hasta en 2/3 de los pacientes con valores de glucemia basal alterada<sup>33</sup>. Clásicamente la resistencia a la insulina se ha valorado con el incremento en la glucemia tras una sobrecarga oral de glucosa, así los pacientes con mayor resistencia a la acción de la insulina presentarán mayor elevación posterior de la glucemia. El estudio DECODE<sup>34</sup>, diseñado para valorar los criterios diagnósticos de DM en 15.388 pacientes, comprobó que tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, el riesgo de presentar eventos cardiovasculares es claramente superior en insulinresistentes que en pacientes sin resistencia a la insulina.

Otros estudios<sup>35</sup> han confirmado los hallazgos del estudio DECODE posteriormente, asociando la resistencia a la acción de la insulina con un incremento de eventos cardiovasculares, independientemente del antecedente de diabetes o intolerancia a la glucosa, lo cual hace pensar en el potencial aterogénico de la propia resistencia a la insulina.

En el tejido adiposo, la resistencia a la insulina incrementa la liberación de ácidos grasos libres (AGL); además de aumentar el proceso de oxidación de estos AGL en células endoteliales por disminución en la activación de malonil coenzima-A, lo que produce un incremento de la producción de superóxido mitocondrial; desencadenando una variedad de procesos proinflamatorios, similares en síntesis a los señalados previamente mediados por la situación de hiperglucemia, que conllevan la inactivación de forma directa dos enzimas antiaterogénicas, la eNOS y la prostaciclina sintetasa (Figura 2).



**Figura 2.** Papel de la resistencia a la insulina en el daño macrovascular.

ACC, acetil-CoA carboxilasa; CPT-I, carnitine palmitoyltransferasa I; AGE, productos finales de glicación avanzada; GlcNAc, N-acetilglucosamina; PGI<sub>2</sub>, prostaciclina. (Adaptado de Du X, *et al.*; J Clin Invest. 2006;116:1071–80<sup>36</sup>).

La **hemoglobina glicada** (HbA1c) es una heteroproteína de la sangre que resulta de la glicación lenta, irreversible y no enzimática de valina y residuos de lisina en la hemoglobina<sup>37</sup>. Esto permite reflejar los valores de glucemia media durante un periodo de 2-3 meses, dado que la glucosa forma una unión irreversible con la hemoglobina y la vida media de los glóbulos rojos es de unos 120 días.

Estas características hacen que este parámetro sea el más utilizado tradicionalmente para valorar el control glucémico a largo plazo<sup>38</sup>, siendo una herramienta básica para evaluar de la eficacia del tratamiento crónico de la diabetes, debido a su asociación con el incremento del riesgo cardiovascular<sup>39</sup>. Así, cada incremento de 1 punto porcentual en el valor de HbA1c por encima del 5%, se asocia con un riesgo relativo de mortalidad por cualquier causa de 1,24 (IC del 95%: 1,14 a 1,34; p <0,001) en los hombres y con un riesgo relativo de 1,28 (IC del 95%: 1,06 a 1,32 ; P <0,001) en mujeres. El objetivo del valor de HbA1c como guía del tratamiento en el paciente con



DM tipo 1 viene avalado también por el estudio DCCT<sup>40</sup> (Diabetes Control and Complications Trial), en donde los pacientes con tratamiento intensivo (Objetivo de HbA1c <7%) presentaron menor tasa de complicaciones asociadas. Estos hallazgos fueron confirmados en pacientes con DM tipo 2 por el estudio prospectivo de la diabetes del Reino Unido<sup>41</sup> (UKPDS), en el que de nuevo se objetivó menor tasa de complicaciones en pacientes con menor HbA1c.

El valor de HbA1c permite también extrapolar la glucemia media en el periodo de 90 días previos, con la aplicación de una fórmula matemática:  $(28,7 \times A1c) - 46,7$ <sup>42</sup>. Sin embargo, no refleja excursiones glucémicas que pueden conducir a eventos agudos (hipo/hiperglucemia).

Aunque clásicamente por las propiedades señaladas en el párrafo anterior, el manejo del abordaje terapéutico crónico en el tratamiento de la diabetes se ha centrado en los valores de hemoglobina glicada, otros factores como la **variabilidad glucémica**, la cual se define como la oscilación de los niveles de glucosa en sangre por debajo y por encima del rango normal, podrían también estar involucrados en las complicaciones vasculares de la diabetes, especialmente cuando implica un incremento de las hipoglucemias, en el desarrollo de aterosclerosis, en el desarrollo de la enfermedad coronaria, retinopatía<sup>43</sup> o incluso de los eventos cardiovasculares agudos<sup>44</sup>.

Existen distintas herramientas que pueden calcularse a partir de los datos de autoanálisis del paciente para establecer una aproximación de la variabilidad glucémica, como son el valor M, o el índice J, aunque quizás la desviación estándar (DE) sea la expresión más utilizada, dada su facilidad de cálculo<sup>45</sup> y que ha sido validada en distintos estudios<sup>46</sup>. Su principal problema es que considera que la glucemia sigue una distribución normal, particularidad que raramente se cumple. El coeficiente de variación (CV), realiza una corrección de la DE en función de la media de glucemia (DE/x), mejorando la precisión de la misma; se suele expresar en porcentaje (%) y también ha sido ampliamente validado en estudios previos<sup>47</sup>.

La disponibilidad de **medidores continuos de la glucemia** intersticial, tanto los dispositivos que la realizan en tiempo real como los de forma intermitente, está introduciendo nuevas herramientas para el desarrollo de medidas más sofisticadas y

precisas de medición de variabilidad, aunque por el momento no han sido suficientemente estandarizadas.

Egi *et al.*<sup>24</sup> confirmaron en un estudio en pacientes críticos la relación de la mayor variabilidad glucémica valorada como DE, con mayor probabilidad de mortalidad tanto en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (OR 1,27,  $p < 0,001$ ) como hospitalaria (OR 1,18,  $p = 0,013$ ). En una cohorte de 20.303 pacientes hospitalizados<sup>48</sup> se asoció un incremento en la mortalidad y la estancia hospitalaria con los terciles superiores de valores de CV y DE, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos; en cada tercil, los valores de glucemia media  $> 180$  mg/dl, se asocian así mismo con incremento de mortalidad y estancia, lo que corrobora el concepto de que una disminución en la variabilidad glucémica podría representar un objetivo terapéutico prometedor para asegurar un mejor pronóstico, especialmente entre enfermos críticos.

Otra serie de conceptos se han introducido más recientemente para valorar el papel que puede desempeñar la glucemia como predictor de mala evolución en el paciente agudo. La situación de hiperglucemia en un paciente hospitalizado puede reflejar un control crónico deficiente de una diabetes previa y tener niveles similares a los ambulatorios, o deberse a una respuesta fisiológica a la enfermedad intercurrente, lo que se conoce como hiperglucemia de estrés<sup>49</sup>. La valoración del grado de hiperglucemia que se ve condicionado por la enfermedad intercurrente puede estimarse mediante el ratio de hiperglucemia de estrés que se calcula a partir del cociente entre la glucemia al ingreso y la glucemia estimada media calculada a partir del valor de HbA1c (Glucemia al ingreso/Glucemia estimada por la HbA1c). Un incremento de 0,1 en este cociente se asocia con un aumento del 20% en la probabilidad de ingreso en UCI/mortalidad intrahospitalaria<sup>50</sup>, por lo que puede considerarse como un parámetro válido para valorar gravedad en el momento inicial de la hospitalización. Es importante ante una situación de hiperglucemia en un paciente hospitalizado sin diabetes previa conocida la determinación de HbA1c, que nos permite discernir entre una diabetes previamente no diagnosticada y una hiperglucemia de estrés.

En cuanto al **tratamiento de la hiperglucemia**, existen diversidad de opiniones sobre el valor de glucemia ideal que debe marcarse como objetivo en el paciente hospitalizado. Los resultados del tratamiento intensivo de la glucemia en pacientes críticos han sido ampliamente discutidos, lo que permite establecer con ciertas garantías el objetivo de mantener glucemias entre 140-180 mg/dl. Sin embargo, en el paciente no críticamente enfermo no se han llevado a cabo grandes estudios y únicamente se puede concluir, con la evidencia actual, que el uso de pautas de tratamiento bolo-basal resulta más eficaz<sup>51</sup> para el control glucémico que el uso de pautas móviles con rescates de insulina rápida, además de resultar más eficiente<sup>52</sup>, aunque no se han valorado las consecuencias sobre morbimortalidad de esta mejoría en el control glucémico con el uso de pautas bolo-basal. Quizás los valores de referencia más extendidos serían de <140 mg/dl en el período preprandial y de <180 mg/dl en el postprandial. En todo caso y a pesar de la falta de consenso, no se cuestiona la necesidad de tratamiento ante una hiperglucemia manifiesta en el paciente ingresado, dado que el control de la hiperglucemia, incluso cuando es transitoria, ha demostrado disminuir las tasas de mortalidad y complicaciones.

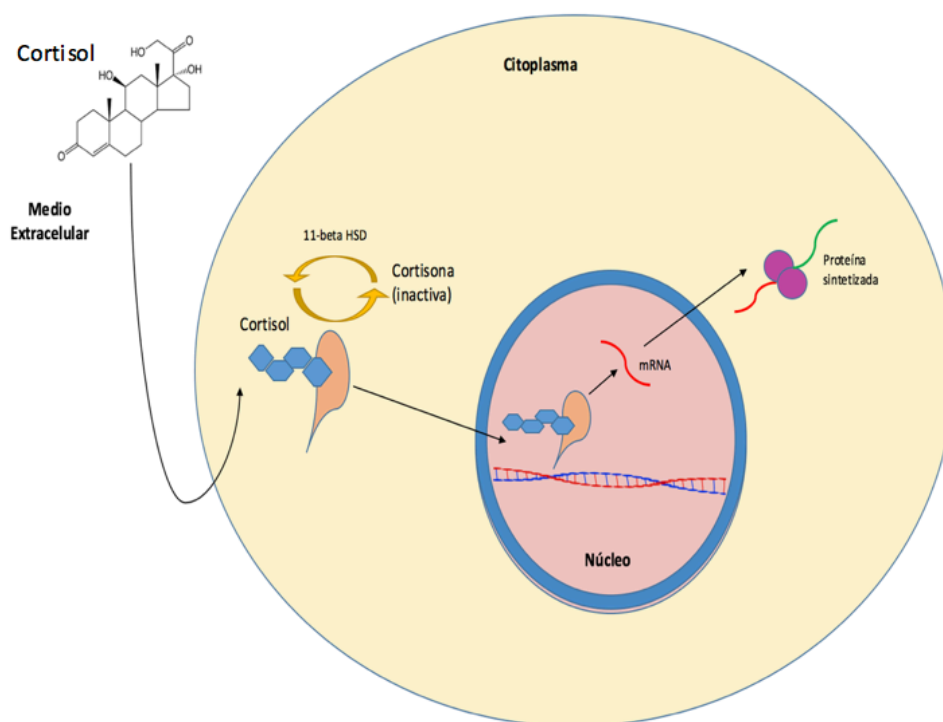
## **1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES**

La hiperglucemia en el paciente hospitalizado puede ocurrir debido a una diabetes no diagnosticada, una situación de estrés fisiológico como respuesta al proceso de base, de forma secundaria al uso de fármacos como los glucocorticoides, o a una combinación de los factores anteriores.

El exceso de glucocorticoides (GC) endógenos, que se produce en algunas patologías como consecuencia de la producción de adrenocorticotropina (ACTH) en tumores hipofisarios o por tumores suprarrenales, conduce a diversos efectos adversos, que comprenden obesidad visceral, alteración de la homeostasis de la glucosa, dislipidemia e hipertensión<sup>53</sup>. Esto es algo ya conocido desde 1908, cuando se averiguó que la glándula suprarrenal se encontraba involucrada en el metabolismo de la glucosa, al demostrarse el desarrollo de hipoglucemia en perros adrenalectomizados<sup>54</sup>. Posteriormente se realizaron una serie de experimentos que permitieron identificar más claramente los roles de las distintas hormonas de la suprarrenal, así como la influencia directa de los glucocorticoides sobre el metabolismo hidrocarbonado, lo que ya se describió hace más de 60 años<sup>55</sup>. Los GC brindan además un sustrato para el incremento del estrés oxidativo, aumentando la lipólisis, la proteólisis y la producción de glucosa hepática<sup>56</sup>, aunque los mecanismos implicados se han descrito mucho más recientemente.

Los GC realizan sus acciones a nivel intracelular, donde se forman al entrar en el citoplasma complejos hormona-receptor. Hay que tener en cuenta que en este punto el cortisol puede pasar a su metabolito inactivo, cortisona, mediante una reacción catalizada por la enzima 11-beta hidroxisteroide-dehidrogenasa (11-beta HSD), la cual se expresa mayoritariamente en hígado y tejido adiposo. En modelos animales, niveles altos de actividad de la misma se han relacionado con la resistencia a la insulina y una mayor tendencia a la obesidad<sup>57</sup>, lo que podría explicar parte de los efectos de los corticoides sobre la ganancia de peso. Posteriormente el complejo hormona-receptor migra al núcleo donde regula la expresión de genes diana. Las acciones antiinflamatorias de los GC son en gran medida mediadas por la trans-inhibición de

genes, mientras que los efectos metabólicos son en su mayoría mediados por transactivación de genes<sup>58</sup> (Figura 3). Esto explicaría que la respuesta a los glucocorticoides sintéticos resulte variable entre individuos, ya que la expresión génica no se produce en todos los individuos de igual modo. Se han propuesto distintos métodos para valorarlo en la práctica clínica; uno de los más prometedores podría ser la medición del cortisol urinario, que se relacionaría directamente con la actividad de la ya mencionada 11 beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa<sup>59</sup> (11 beta-HSD) o la trombospondina-1<sup>60</sup>, aunque por el momento los resultados de estos estudios no han sido trasladados al trabajo diario.



**Figura 3.** Los glucocorticoides regulan la expresión del gen diana por mecanismos genómicos.

11beta-HSD 1 =11-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; ADN = ácido desoxirribonucleico; GC = glucocorticoide; GR = receptor de glucocorticoides; ARNm = ácido ribonucleico mensajero. (Adaptado de Karp, G. Biología celular y molecular. McGraw-Hill, 2014<sup>61</sup>)

En síntesis podemos decir que los efectos de los GC en el organismo son un antagonismo a la acción de la insulina, aunque también presentan efectos a otros niveles:

1. Incrementan la gluconeogénesis hepática;
2. Disminuyen la captación periférica de glucosa, fomentando la proteólisis a nivel muscular y la lipólisis en tejido graso;
3. Favorecen el acúmulo de glucógeno muscular;
4. Presentan un efecto orexigénico en hipotálamo;
5. Alteran la funcionalidad pancreática. (Figura 4)

Como resultado de estas acciones, los glucocorticoides sintéticos desencadenan con frecuencia una situación de hiperglucemia, siendo la primera causa de etiología farmacológica<sup>62</sup>. Estos medicamentos pueden causar incremento en las cifras de glucemia cuando alcanzan dosis plasmáticas suprafisiológicas independientemente de la vía utilizada en su administración (tópica, oral, inhalada, intramuscular, intravenosa o intraarticular), aunque desde una perspectiva práctica el efecto de los corticosteroides inhalados o tópicos sobre la incidencia de diabetes es mínimo o inexistente, dado que difícilmente superan cifras fisiológicas, mientras que hasta el 2% de los casos diagnosticados de diabetes son atribuibles a un tratamiento esteroideo por vía oral concomitante<sup>63</sup>.

La insulina secretada durante el estado de alimentación promueve la absorción de glucosa y su utilización e inhibe la gluconeogénesis. Por el contrario, el glucagón secretado durante el ayuno estimula la gluconeogénesis y la glucogenolisis.

En primer lugar, los glucocorticoides actúan realizando una acción antagónica a la de la insulina, promoviendo la gluconeogénesis hepática<sup>64</sup> y reduciendo la absorción de glucosa y su utilización por parte del tejido muscular esquelético<sup>65</sup> y el tejido adiposo blanco. Estos efectos fueron demostrados en estudios en voluntarios sanos en los que la administración oral de prednisona (30 mg/día durante 7 días) se asoció con una disminución de la sensibilidad a la insulina<sup>66</sup>. Este efecto podría ser dependiente de la dosis empleada, como demuestra otro estudio también en voluntarios sanos, en el que se comparó el efecto de la utilización de dosis distintas de dexametasona (2 mg/día vs. 6 mg/día), encontrando una mayor reducción de la sensibilidad a la insulina con la dosis mayor (46 vs 79%)<sup>67</sup>.

En segundo lugar, los glucocorticoides tienen efectos específicos sobre el metabolismo del glucógeno, incrementando su almacenamiento, potenciando la glucogenólisis a nivel muscular<sup>68</sup> e inhibiendo la síntesis de glucógeno estimulada por insulina.

Por último, los glucocorticoides modulan la regulación hipotalámica del metabolismo energético, y la producción pancreática de insulina y glucagón, ocasionando hiperinsulinemia por hiperplasia de islotes pancreáticos<sup>69</sup> y ejerciendo efectos citotóxicos sobre las células  $\beta$ <sup>70</sup> (Figura 4).

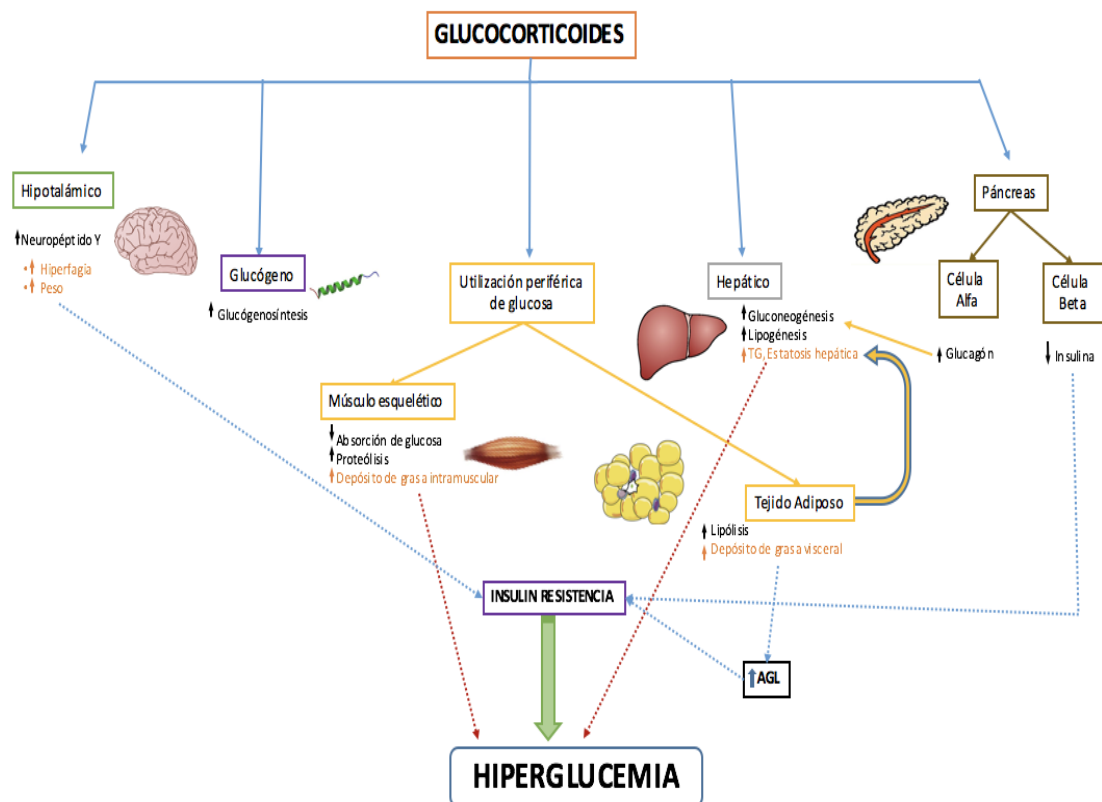


Figura 4. Mecanismos de producción de hiperglucemia por acción de los GC.

TG: Triglicéridos, AGL: Ácidos grasos libres. . (Adaptado de Hulkower, Diabetes Management . 2014<sup>71</sup>)

### 1.2.1 EFFECTOS SOBRE GLUCONEOGÉNESIS HEPÁTICA

La gluconeogénesis hepática consiste en un proceso enzimático que genera glucosa a partir de sustratos no provenientes de carbohidratos<sup>72</sup>. Los principales precursores gluconeogénicos son el lactato, el glicerol y aminoácidos glucogénicos como la alanina. El lactato y la alanina se pueden convertir en piruvato, que a través de la piruvato carboxilasa, pueden carboxilarse a oxalacetato (OAA).

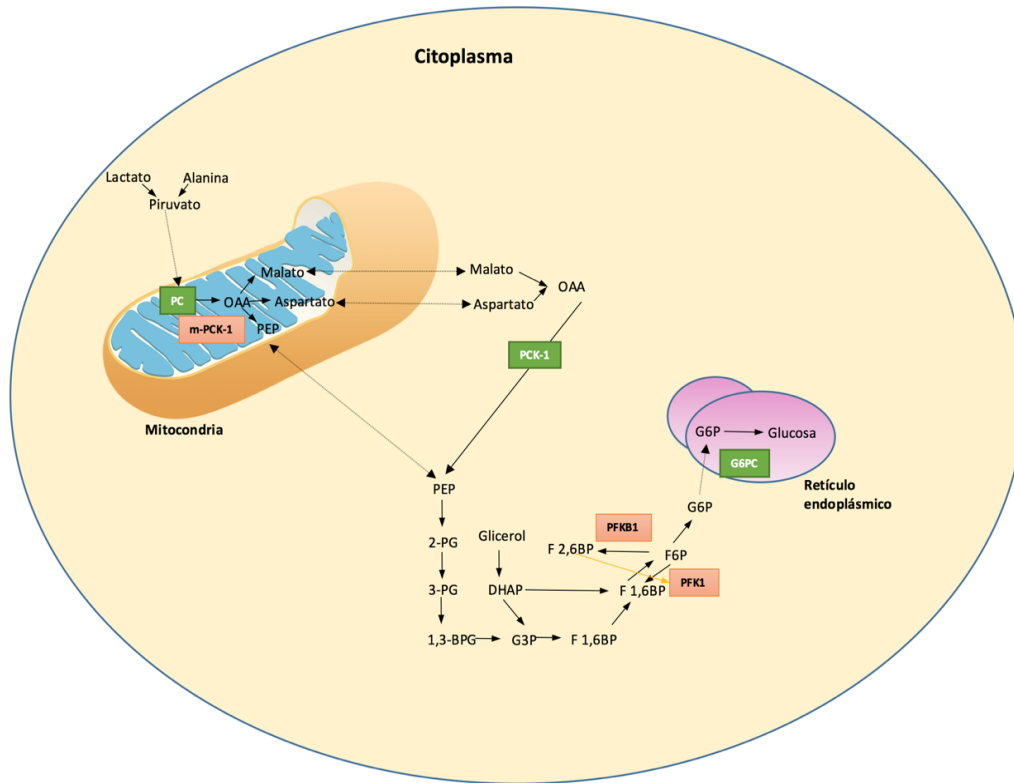
El OAA a su vez es catalizado por la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa citosólica (PCK1) a fosfoenolpiruvato, que ingresa en la ruta gluconeogénica. La entrada a esta ruta, que básicamente consiste en 5 pasos inversos al proceso de glucólisis hasta la formación de glucosa, está marcada por la enzima bifuncional fosfofructoquinasa 2/fructosa bifosfatasa 2 que juega un papel crítico entre gluconeogénesis y glucólisis.

Ante situaciones de ayuno, el descenso de los niveles circulantes de glucosa provoca el incremento de glucagón que inactiva la fosfofructoquinasa, fomentando la actividad de la fructosa bifosfatasa 2, frenando así la glucólisis e incrementando la gluconeogénesis. Otros aminoácidos pueden acabar también entrando en el ciclo de la neogluconeogénesis a través de productos intermediarios en el ciclo del ácido tricarbóxico que terminan convirtiéndose en OAA, aunque su participación es prácticamente residual.

El glicerol, por su parte, se incorpora a la gluconeogénesis por conversión a dihidroxiacetona fosfato que se metaboliza a fructosa 1,6 fosfato (Figura 5).

La administración exógena de glucocorticoides ha demostrado un incremento de la gluconeogénesis hepática en modelos humanos<sup>73,74</sup>, si bien los mecanismos concretos por los que el exceso de corticoides se traduce en un incremento de la producción hepática de glucosa no han sido por el momento establecidos. El uso de antagonistas selectivos del receptor hepático de glucocorticoides en ratones implicó un descenso en la glucemia en ayunas y una mejoría de la sensibilidad a la insulina<sup>75</sup>, en relación con un descenso en la gluconeogénesis hepática, por lo que podría ser una posible diana terapéutica para el tratamiento de los efectos secundarios indeseables del uso de GC.





**Figura 5.** Vía gluconeogénica en hepatocitos.

Lactato y alanina se convierten en piruvato, que entra en la mitocondria y luego se convierte en OAA por la enzima PC. OAA sale de las mitocondrias para formar PEP que se integra en la vía glucogénica.

Por otro lado el glicerol se metaboliza a DHAP, que luego se convierte directa o indirectamente a través de G3P para formar F1,6BP. El producto final, la glucosa, se produce en el retículo endoplásmico mediante la enzima G6PC.

Abreviaturas: OAA oxaloacetat, PEP `phosfoenolpiruvato`, DHAP `dihydroxyacetone phosphate`, G3P `glyceraldehyde-3-phosphate`, F1,6BP fructosa-1,6-bisfosfato, 2-PG 2-fosfoglicerato, 3-PG 3-fosfoglicerato, 1,3-BPG 1,3-bisfosfoglicerato, G3P gliceraldehído-3-fosfato, F1,6BP fructosa-1,6-bisfosfato, F2,6BP fructosa-2,6-bisfosfato, F6P fructosa-6-fosfato y G6P glucosa-6-fosfato. PC piruvato carboxilasa, FBP1 fructosa-1,6-bisfosfatasa . (Adaptado de T.Kuo *et al*, Glucocorticoid Signaling. 2015<sup>76</sup>)

## 1.2.2 EFFECTOS SOBRE LA UTILIZACIÓN DE GLUCOSA

Los glucocorticoides reducen la captación y la oxidación de glucosa en músculo esquelético y tejido graso, produciendo un incremento en los niveles plasmáticos de glucosa. Se genera un efecto antagónico a la acción de la insulina, que promueve la entrada de glucosa en las células y la glucólisis,

Esta reducción en la captación de la glucosa, se produce por una menor expresión del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) en la membrana celular. Por otra parte, la inhibición en el proceso de glucólisis se debe a la acción antagonista a la señalización de insulina. La insulina se une y activa a la tirosin-quinasa del receptor de insulina de la superficie celular, que fosforila a una serie de proteínas que inician el proceso de glucólisis. Así, en ratones tratados con glucocorticoides, se han observado niveles disminuidos en dichas proteínas y en la actividad de fosfoinositida-3-quinasa y Akt, dos moléculas de señalización posterior<sup>77</sup>.

### 1.2.2.1 En músculo esquelético

El tejido muscular esquelético juega un papel crucial en el metabolismo de la glucosa, al ser el sitio principal de utilización postprandial de glucosa plasmática<sup>78</sup> mediado por la insulina que estimula la entrada de glucosa en la célula, la oxidación de glucosa y la síntesis muscular de glucógeno por fosforilación de varias proteínas<sup>79</sup>.

Los GC producen atrofia a nivel muscular<sup>80</sup>, por lo que se pensaba que este era el mecanismo por el que se reducía la capacidad de intervención muscular en el metabolismo de la glucosa, sin embargo, los efectos se observan también con tratamientos a corto plazo, donde no hay una disminución significativa de la masa muscular. Esto ha hecho buscar nuevas explicaciones, destacando la identificación de una serie de posibles genes diana, que podrían desempeñar un papel en la supresión de la acción de insulina sobre los microtubos como el PIK3R1<sup>81</sup>, cuya transcripción podría activarse por efecto de los glucocorticoides. Este gen además presenta una expresión aumentada en pacientes con insulínresistencia<sup>82</sup>, aunque no hayan recibido corticoterapia.

### 1.2.2.2 En tejido adiposo:

Si bien la contribución a la captación de glucosa por parte del tejido adiposo en el periodo postprandial es relativamente modesta, parece que juega un papel importante en relación con el hígado y el músculo esquelético, mediado por una serie de hormonas producidas en tejido adiposo denominadas adiponectinas<sup>83</sup>. Estas adiponectinas que generalmente incrementan la sensibilidad a insulina se encuentran en niveles inferiores a lo normal en relación al tratamiento con prednisolona a altas dosis<sup>84</sup>.

El exceso crónico de GC aumenta la grasa visceral y promueve el descenso del depósito de grasa subcutáneo, dando lugar al conocido como “fenotipo cushingoides”<sup>85</sup>. Pero además de afectar a la distribución corporal de la grasa, parece ser que los GC alteran también la funcionalidad del tejido adiposo. Se produce un incremento de la lipólisis promovida por los glucocorticoides que podría explicarse por un aumento en la actividad de enzimas lipolíticas como la lipasa de triglicéridos (LTG) y la lipasa sensible a hormonas (LSH), posiblemente en relación con el aumento de la señalización beta-adrenérgica mediada por los GC<sup>86</sup>.

Aunque no está claro como el incremento de la lipólisis afecta a la homeostasis de la glucosa, los ácidos grasos producidos por este proceso se movilizan a músculo esquelético e hígado, donde podrían actuar como mediadores lipídicos, como el diacilglicerol y ceramidas, que producen resistencia a la insulina, incrementando la acción antagónica de los GC.

Por otra parte, se ha observado una alteración de la señalización de insulina en tejido adiposo mediada por dexametasona en experimentos *in vitro*<sup>87</sup>, si bien esta alteración afecta a los adipocitos epidérmicos, pero no se ha descrito en adipocitos subcutáneos<sup>88</sup>.

Los GC, producen asimismo una inhibición de la expresión de osteocalcina, una proteína ósea que reduce la adiposidad y la esteatosis hepática.

En conclusión, los efectos diabetogénicos de los GC también involucran acciones sobre el tejido adiposo, que da como resultado un aumento de la lipólisis, alteración de la distribución de la grasa en el organismo y alteración en la secreción de adiponectinas.

### 1.2.3 EFFECTOS SOBRE EL GLUCÓGENO

El glucógeno es el polisacárido de reserva energética en los mamíferos, que se almacena de forma predominante en el hígado (90%) y de forma menor en tejido muscular (10%). Su presencia en tejido nervioso es, en la práctica, residual. Ante una necesidad energética por parte del organismo se produce la degradación del polisacárido a glucosa. Gracias a la capacidad de almacenamiento de la glucosa como glucógeno se permite que se reduzcan al máximo los cambios en presión osmótica que la glucosa libre podría ocasionar al pasar al interior de la célula.

A nivel hepático los glucocorticoides aumentan el contenido de glucógeno. En modelos animales<sup>89</sup> el mecanismo parece estar mediado por la proteína fosfatasa 1, que desfosforila la glucógeno sintetasa, potenciando su actividad, aunque no está aclarado el mecanismo concreto que produce esta activación<sup>90</sup>.

El músculo esquelético, aunque representa un menor peso en el almacenamiento corporal de glucosa, es responsable del 80% de su almacenamiento postprandial en forma de glucógeno, cuando el incremento en la glucemia es mayor y por tanto los cambios osmóticos que podrían producirse por entrada de glucosa libre en la célula son de mayor importancia. Este almacenamiento va a depender totalmente de la presencia de insulina y de la disponibilidad del transportador de GLUT4 en la membrana celular, que como ya se ha referido previamente está inhibida por la acción de los glucocorticoides, con la posterior reducción de entre el 30% y-50% en la captación de glucosa<sup>91</sup>. Además, los glucocorticoides producen un aumento de actividad de la protein quinasa activada por AMP (AMPK), que conlleva al incremento de la glucógeno sintasa y a la reducción de la glucógeno fosforilasa, incrementando el acúmulo de glucógeno en tejido muscular<sup>92</sup>.

### 1.2.4 EFFECTOS A NIVEL HIPOTALÁMICO

El equilibrio energético se forma en el organismo en el hipotálamo, donde se produce una integración de señales periféricas anorexígenas, mediadas fundamentalmente por la pro-opiomelanocortina<sup>93</sup> y las orexigénicas, mediadas por el neuropéptido Y (NPY).

La acción orexigénica de los glucocorticoides se conoce desde hace décadas, sin embargo el mecanismo ha sido descrito mucho más recientemente. Así, los últimos estudios en este campo sugieren que la señalización de la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK) en el hipotálamo es el principal regulador del equilibrio energético. La activación de AMPK parece estar mediada por corticoides endógenos, lo que regula la expresión de NPY, el cual parece expresarse únicamente en presencia de corticoesteroides<sup>94</sup>.

Esta acción fisiológica de los corticoesteroides endógenos, explicaría que la administración de GC sintéticos exógenos, indujera hiperfagia, que secundariamente provocaría un incremento en el peso y como consecuencia un aumento de la resistencia a la insulina.

### 1.2.5 EFFECTOS SOBRE EL PÁNCREAS

Como órgano endocrino, el páncreas secreta varias hormonas que incluyen la insulina (en las células  $\beta$ , en los islotes de Langerhans), glucagón (en las células  $\alpha$ ) y la somatostatina (en las células  $\delta$ ). La somatostatina, a su vez, suprime la secreción tanto de insulina como de glucagón.

#### 1.2.5.1 En célula Alfa

Al secretar glucagón, la célula alfa pancreática tiene un papel importante en el metabolismo de la glucosa<sup>95</sup>.

Además de los efectos en la secreción de insulina, se ha demostrado el efecto modulador de los glucocorticoides sobre la secreción de glucagón, aunque por mecanismos que aún no han sido definidos, causando una situación de hiperglucagonemia. En modelos animales la administración de GC produce una

alteración en la proporción insulina/glucagón que se mantiene equilibrada independientemente de la ingesta<sup>96</sup>. Estas alteraciones en la homeostasis insulina-glucagón también se han observado en humanos. Wise *et al.*<sup>97</sup> demostraron en 1971 que la administración de dexametasona a individuos sanos generaba un incremento en los niveles de glucagón en ayunas, además, la ingesta proteica y la infusión de alanina generaba una inhibición incompleta de la secreción de glucagón. Posteriormente estos efectos se han asociado con la mayor dosis de GC empleada, como demuestran los resultados de van Raalte *et al.* que valoraron el uso de dos dosis distintas de prednisolona (30 mg vs. 7,5 mg), aumentando los niveles en ayunas y postprandiales de glucagón con el uso de la dosis de 30 mg, pero no con la de 7,5 mg<sup>98</sup>.

En cualquier caso esta elevación de secreción de glucagón conlleva un incremento de la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática, provocando hiperglucemia, lo que puede explicar los estados de hiperglucemia, aun en situaciones de ayuno, secundarias al uso de glucocorticoides.

#### 1.2.5.2 [En célula Beta](#)

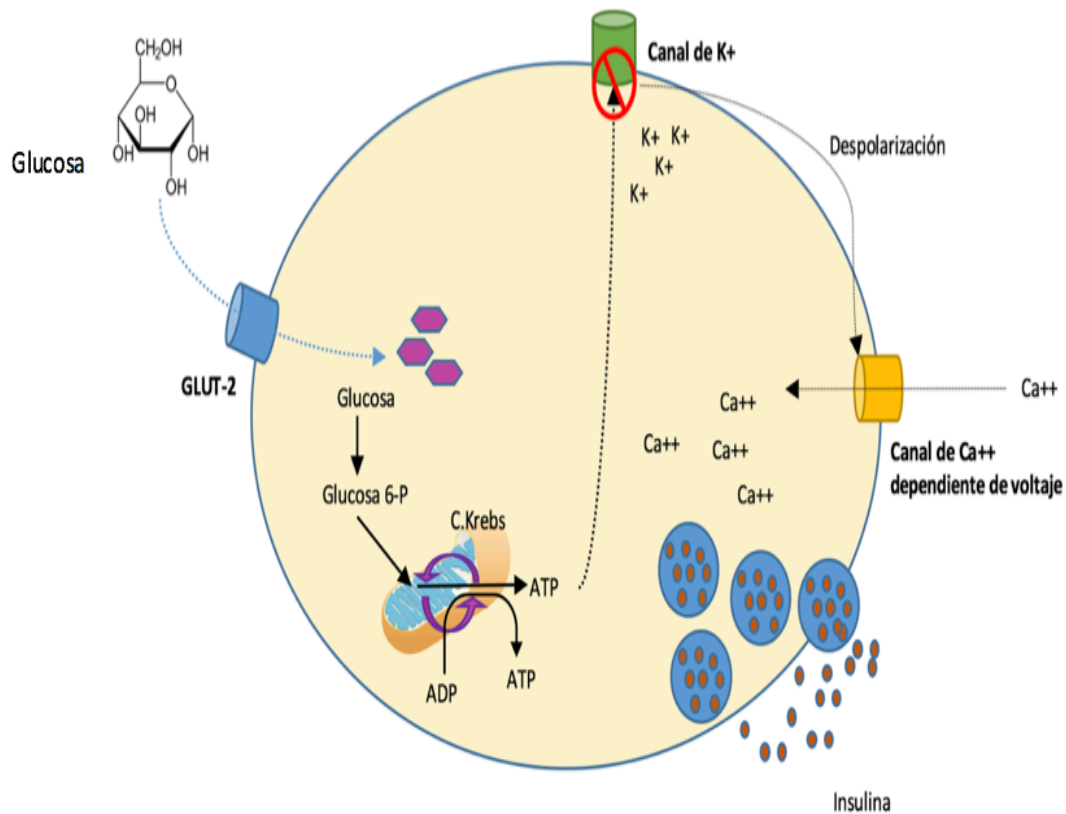
La secreción de insulina se desencadena principalmente por un aumento postprandial en la concentración de glucosa plasmática, que entra en las células pancreáticas  $\beta$  a través de los transportadores GLUT2. La glucoquinasa fosforila entonces la glucosa para producir glucosa-6-fosfato, que pasa al ciclo de Krebs mitocondrial, generando un incremento de ATP (adenosín-trifosfato) a partir de ADP (adenosín difosfato). Esto conduce al cierre de los canales de potasio dependientes de ATP, con la consiguiente despolarización de la membrana plasmática. El aumento en la conductividad eléctrica celular impulsa así la apertura de canales de iones de calcio voltaje dependientes, conduciendo a la exocitosis de los gránulos que contienen insulina, por el incremento de la concentración de calcio intracelular.

La célula beta pancreática juega un papel crucial en el metabolismo de la glucosa, considerándose la alteración en la funcionalidad de las mismas como el defecto clave subyacente al desarrollo de DM2<sup>99</sup>. En condiciones fisiológicas, la secreción de insulina está directamente relacionada con la sensibilidad a la insulina; cuando la carga de trabajo en la célula beta aumenta, las células beta pueden llegar a adaptarse para

cumplir con este aumento en las necesidades de insulina, manteniendo la euglucemia<sup>100</sup>, pero cuando esta capacidad se sobrepasa, aparece la diabetes.

El hipercortisolismo induce una situación de resistencia a la insulina en el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético, como se describió anteriormente. En modelos murinos, y en menor medida también confirmado por estudios en humanos, se ha observado que esta resistencia a la insulina inducida por GC puede conducir a una hiperplasia compensadora de las células  $\beta$  e hiperinsulinemia; de esta forma se lograría una situación inicial de normoglucemia. Sin embargo, cuando se excede la capacidad compensatoria de las células  $\beta$ , se produce una situación de secreción insuficiente de insulina que provoca hiperglucemia, desencadenando o agravando una situación de diabetes previa<sup>101,102</sup>. También se ha observado en modelos animales que el uso de GC provoca una disminución en la expresión del transportador GLUT2, con la consiguiente disminución de secreción de insulina mediada por glucosa en islotes pancreáticos<sup>103</sup>. Al no producirse la entrada de glucosa en la célula beta, no se desencadena la cascada de procesos posteriores (Figura 6).

Los efectos de los glucocorticoides sobre la función de las células  $\beta$  dependen fundamentalmente de la duración del tratamiento y de la dosis. Así, Van Raalte *et al.*<sup>104</sup> demostraron un efecto inhibitorio irreversible sobre la funcionalidad de la célula  $\beta$  con la utilización de dosis altas de prednisolona, aun cuando se hacían tratamientos a corto plazo, mientras que la utilización de dosis menores a largo plazo mostraría una recuperación parcial de la función<sup>91</sup> tras la discontinuación del tratamiento. Resultados similares en cuanto al efecto dosis-dependiente fueron confirmados por Katsumoto *et al.*<sup>105</sup>, del tratamiento, debiendo considerarse además la susceptibilidad individual<sup>106</sup> como otro factor añadido.



**Figura 6.** Secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática.

ATP: Adenosin trifosfato. ADP: Adenosin difosfato. Ca<sup>++</sup>: Calcio iónico. K<sup>+</sup>: potasio iónico. Glucosa 6-P: Glucosa 6 fosfato. GLUT2: Transportador de glucosa tipo 2.. (Adaptado de Harrison's principles of internal medicine. 2018<sup>107</sup>)

### 1.2.5.3 En incretinas

Las células intestinales liberan incretinas, como el GLP-1 (glucagón-1 péptido 'like') y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), que son hormonas que se liberan después de la ingesta (Figura 7).

GLP-1 disminuye los niveles de glucosa en sangre a través de varios mecanismos, principalmente mediante la estimulación de la producción de insulina y la supresión de la secreción de glucagón, lo que produce un incremento de la captación periférica de glucosa y una disminución en la gluconeogénesis. Además, presentan otra serie de efectos pleiotrópicos, como retraso en el vaciamiento gástrico, incremento de la saciedad, disminución del apetito..., influyendo consecuentemente en la reducción de peso, si bien, presenta una vida media corta (1-2 minutos) al ser degradado por la enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidasa 4)<sup>108</sup>, lo que limita su funcionalidad (Figura 7).



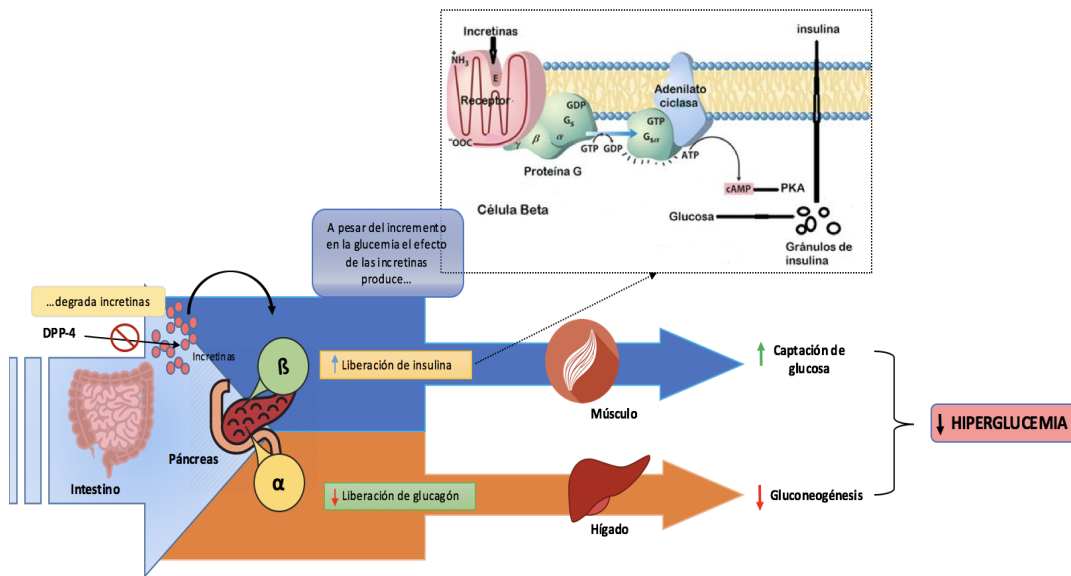


Figura 7. Efecto incretínico.

Las incretinas presentan efectos sobre células alfa y beta pancreáticas, estimulando la liberación de insulina y disminuyendo la de glucagón, conduciendo a una disminución de la elevación de glucemia en relación con la ingesta (Adaptado de Drucker, *Gastroenterology*. 2002<sup>108</sup>)<sup>108</sup>.

PKA: protein-kinasa A. DPP-4: Dipeptidil peptidasa tipo 4. cAMP: Adenosil monofosfato cíclico.

El tratamiento con GC exógenos parece tener acciones sobre el GLP-1. Así, en roedores se ha observado una disminución en la estabilidad del ARNm del gen del proglucagón, un precursor de GLP-1, lo que repercute en niveles reducidos de GLP-1<sup>109</sup>. En humanos no se ha observado un descenso en los niveles de GLP-1 circulante<sup>110</sup>, sin embargo parece producirse una disminución de su funcionalidad, al encontrarse reducida la secreción de insulina estimulada por glucosa<sup>111</sup>. Esto sugiere que los GC podrían disminuir la actividad de protein-kinasa A (PKA) mediada por GLP-1<sup>112</sup> que es fundamental para el efecto incretínico, al estimular la liberación de insulina por parte de la célula beta pancreática, en respuesta a la ingesta (Figura 7).

### **1.3 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS GC SINTÉTICOS**

Los esteroides endógenos se sintetizan a nivel adrenal a partir de una serie de transformaciones enzimáticas del colesterol. Su secreción sigue un patrón circadiano y un ritmo pulsátil. La secreción normal diaria es de 8 a 15 mg, de los cuales el 10% circula en forma libre, mientras que el resto se une a proteínas transportadoras, principalmente albúmina y globulina fijadora de cortisol.

En cuanto a los glucocorticoides sintéticos, se debe tener en cuenta que no todos los compuestos farmacológicos en uso actual, presentan la misma farmacocinética ni farmacodinamia, ni el mismo efecto sobre el metabolismo glucémico (Tabla 1), pudiendo diferenciar fundamentalmente tres subgrupos (acción corta, intermedia y prolongada) según la duración de su efecto. Su modo de uso es variable, utilizándose diversas posologías según patología, que además son variables de un día para otro, lo que dificulta la estandarización de pautas de tratamiento que prevengan la aparición de hiperglucemia. Sumado a esta variabilidad, disponemos de escasa información publicada respecto al patrón de hiperglucemia que desarrollan los pacientes de forma secundaria al tratamiento con corticoides y los datos disponibles en humanos son escasos, proviniendo en su mayoría de voluntarios sanos.

Los corticoides como prednisona o metilprednisolona, considerados como de acción intermedia, tienen una duración de efecto de aproximadamente 12-16 horas, con una vida media de 2,5 horas, alcanzando la concentración máxima al cabo de aproximadamente 1 hora<sup>113</sup>, mientras que corticoides con acción prolongada como la dexametasona, tienen una duración de efecto de 20 horas<sup>114</sup> en voluntarios sanos, aunque en la práctica clínica parece prolongarse por encima de las 24 horas<sup>115</sup>.

Esto tiene consecuencias sobre el perfil glucémico que presentan los sujetos tratados con glucocorticoides. Así, la administración de una única dosis matutina de un corticoide de acción intermedia causa mayor resistencia a la insulina y, por tanto, mayor tendencia a la hiperglucemia en la tarde y la noche, especialmente después de la ingesta, con poco o ningún efecto sobre las concentraciones de glucemia plasmática en ayunas<sup>116</sup>. Cuando la dosis de corticoides de acción intermedia se divide,

utilizándose varias dosis repartidas a lo largo de todo el día, o cuando se emplean corticoides de acción prolongada, la insulinresistencia se mantiene durante un periodo de tiempo mayor, aunque no desaparece el predominio postprandial, en relación probable con la insulinresistencia y el mayor aporte de hidratos de carbono ingeridos, en la comida principal.

Debe recordarse que los GC desarrollan su efecto a través de la modificación genómica, por lo que los efectos sobre gluconeogénesis y sensibilidad periférica a la insulina son muy variables interindividuos y por tanto, poco predecibles.

**Tabla 1.** Características de los distintos tipos de GC sintéticos por la duración de su efecto.

Distribución por acción corta, intermedia y larga. (Adaptado de Rev Clin Esp 2010;8:397-403<sup>116</sup>.)

| Glucocorticoide                         | Potencia<br>Glucocorticoide | Potencia<br>Mineralcorticoide | Dosis Equivalente<br>(mg) | Vida media<br>(min) |
|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Acción corta (8-12 horas)</b>        |                             |                               |                           |                     |
| Cortisol                                | 0,8                         | 0,8                           | 25                        | 80-120              |
| Cortisona (inactiva)                    | 1                           | 1                             | 20                        | 80-120              |
| Hidrocortisona*                         | 0,8                         | 0,8                           | 25                        | 80-120              |
| <b>Acción intermedia (12-36 horas)</b>  |                             |                               |                           |                     |
| Prednisolona                            | 4                           | 0,25                          | 5                         | 120-200             |
| Prednisona (inactiva)                   | 4                           | 0,25                          | 5                         | 120-200             |
| Metilprednisolona                       | 5                           | <0,01                         | 4                         | 130-180             |
| Deflazacort                             | 5                           | <0,01                         | 4                         | 130-180             |
| Triamcinolona                           | 5                           | 0                             | 4                         | 120-180             |
| <b>Acción prolongada (&gt;36 horas)</b> |                             |                               |                           |                     |
| Betametasona                            | 30-40                       | <0,01                         | 0,75                      | 130-330             |
| Dexametasona                            | 25                          | <0,01                         | 0,6                       | 150-270             |

\*Químicamente idéntica a hidrocortisona.

#### **1.4 VARIABILIDAD GLUCÉMICA EN RELACIÓN CON LA TERAPIA CON GLUCOCORTICOIDES**

Como ya se ha reseñado previamente, la variabilidad glucémica se encuentra en relación con el potencial desarrollo de complicaciones diabéticas. Las excursiones glucémicas durante el tratamiento con glucocorticoides suelen estar influidas por las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, lo que condiciona el pico típico de hiperglucemia en el periodo vespertino y una normalización de los valores de glucemia en la mañana, sobre todo en aquellos pacientes con tratamiento con dosis única de glucocorticoides de acción corta o intermedia, como se ha expuesto en el punto previo. A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con DM tipo 2, la variabilidad glucémica que se aprecia en la HGSGC no se explica tanto por diferencias horarias en la sensibilidad a insulina como demuestra el estudio de Weber-Carstens *et al.*<sup>117</sup> en donde la relación entre ingesta calórica y dosis de insulina en pacientes tratados con 50 mg de hidrocortisona no cambia de forma horaria durante el periodo de estudio.

Parece ser que el mecanismo predominante responsable de la hiperglucemia después de la administración de corticoides, es la reducción en la captación de glucosa por el incremento en la resistencia a la insulina a nivel hepático y periférico, junto con una pérdida de la capacidad de respuesta pancreática a la ingesta (efecto incretina y ausencia de modificación adecuada del cociente insulina/glucagón), lo que condiciona una situación de hiperglucemia de predominio postprandial, conduciendo a una situación de hiperglucemia en aproximadamente las 4 horas posteriores a la ingesta<sup>118</sup>. Otro estudio de Van Hooijdonk *et al.*<sup>119</sup> encontró asociación entre la variabilidad glucémica en pacientes críticos y la administración de corticoides (hidrocortisona) en forma de bolos.

Sin embargo, los efectos de la variabilidad glucémica inducida por los glucocorticoides sobre mortalidad, estancia hospitalaria o reingresos, no han sido valorados por el momento. Hay que destacar que la hiperglucemia postprandial se ha identificado como un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos no insulinizados<sup>120</sup>, y que además se asocia con mayor variabilidad glucémica, ya que los pacientes con hiperglucemia secundaria a glucocorticoides presentan grandes

excursiones postpandriales, con valores de glucemia prepandriales tras periodo de ayuno prolongado, generalmente previo al desayuno, inferiores incluso a la normalidad. Esta oscilación en la glucosa se asocia asimismo con mayor daño endotelial en los pacientes diabéticos<sup>121</sup>, en relación con un incremento del estrés oxidativo.

## 1.5 DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES

La definición clásica de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides (HGSGC) se refiere a un aumento anormal de la concentración de glucosa en sangre en relación con el uso de glucocorticoides en pacientes con o sin antecedentes de diabetes<sup>122</sup>. En pacientes sin diagnóstico previo de diabetes, el diagnóstico de diabetes esteroidea, al igual que otros tipos de diabetes, se establece de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>123</sup>.

Los criterios actuales incluyen:

- ✓ Nivel de glucosa en sangre de 126 mg / dL o superior
- ✓ Glucemia en cualquier momento mayor o igual a 200 mg / dL
- ✓ HbA1c > 6.5%
- ✓ Glucosa en sangre > 200 mg / dL 2 horas después de una carga de glucosa oral.

Debiendo cumplirse al menos dos, o el mismo de forma repetida, salvo en el caso de la glucosa en sangre >200 mg/dl que si se acompaña de clínica cardinal (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) es suficiente por sí sólo para el diagnóstico de diabetes.

Algunos de estos criterios pueden subestimar el diagnóstico en el caso de la diabetes secundaria a glucocorticoides, dada su fisiopatología. Por ejemplo, la glucosa en ayunas puede perder sensibilidad, puesto que los esteroides presentan hiperglucemia de predominio postprandial, con tendencia a la normalización de la glucemia en periodos de ayuno prolongado. La sobrecarga oral con glucosa tampoco parece el criterio diagnóstico más apropiado, sobre todo por sus dificultades de implementación en pacientes que tienen tratamiento con GC durante cortos periodos o en el medio hospitalario. La HbA1c puede ser útil en el cribado de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes tratados de forma crónica, pero no es útil para situaciones de inicio reciente del tratamiento.

Por tanto, el diagnóstico de diabetes esteroidea en la mayoría de los pacientes se establece con el criterio de glucemia > 200 mg/dl en cualquier momento.

Hay que tener en cuenta que, en el medio hospitalario, es frecuente que la determinación de glucemia sea preprandial, es decir tras periodos de ayuno

relativamente prolongados. Algunos autores han propuesto por este motivo establecer el límite para la consideración de HGSGC en la cifra de 180 mg/dl<sup>124</sup> Esta opinión es compartida por el Dr. Grommesh que define la HGSGC como una glucosa en sangre > 180 mg/dL en cualquier momento<sup>125</sup>, a partir de las 24 horas posteriores al tratamiento con dosis de glucocorticoides superiores a las fisiológicas (> 10 mg de prednisona o equivalentes en un período de 24 horas); en el caso de los pacientes no diabéticos ésta observación debía repetirse en al menos dos ocasiones para aumentar la sensibilidad diagnóstica en estos casos. Incluso existen propuestas de algunos autores que rebajan el umbral diagnóstico hasta los 150 mg/dl<sup>126</sup>, aunque son menos compartidas.

A priori, por tanto, para establecer el 'screening' de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, la determinación de glucemia postprandial después del almuerzo ofrece la mejor sensibilidad diagnóstica, especialmente cuando los glucocorticoides de acción intermedia son administrados en una dosis única matutina. Un estudio que valoró el uso de un monitor continuo de glucosa en sangre en pacientes con EPOC tratados con prednisolona de forma crónica, demostró que la hiperglucemia aparecía de forma predominante por la tarde y la noche, lo que indica que este sería el momento más apropiado para detectar la hiperglucemia secundaria a GC<sup>127</sup>. La glucemia preprandial en la cena ofrece algo menos de sensibilidad, pero es más fácil de estandarizar<sup>128</sup>, especialmente en el medio hospitalario. Por lo tanto, sería aconsejable estandarizar la medición de glucemia preprandial en la cena en todos los pacientes tratados con glucocorticoides durante los 2-3 primeros días de tratamiento, especialmente en el medio hospitalario. Este cribado debe realizarse en todos los pacientes hospitalizados a los que se prescribe glucocorticoides desde el momento del ingreso, tal y como recomienda la Endocrine Society<sup>129</sup>. El 94% de los casos de HGSGC se desarrollan en los dos primeros días tras el inicio de la terapia con esteroides en el ámbito hospitalario, por tanto algunos autores proponen que tras las primeras 48 horas, en el caso de pacientes no diabéticos que mantienen niveles de glucosa por debajo de 140 mg/dl sin requerimientos de insulina, la monitorización glucémica puede suspenderse<sup>130</sup>.

Pese a lo anteriormente expuesto, la práctica clínica habitual tiende a obviar la necesidad de monitorización de glucemia en pacientes con corticoterapia. Así un estudio que valoró de forma retrospectiva la incidencia de hiperglucemia en pacientes hospitalizados tratados con altas dosis de GC encontró que en hasta el 24% de los pacientes no se realizó una monitorización de glucosa<sup>131</sup>.

En cuanto a la frecuencia necesaria de monitorización de glucosa, no existen unos criterios claros al respecto, quizás en pacientes sin antecedente de diabetes pudiera ser suficiente con una determinación diaria de glucemia en el periodo vespertino, mientras que en pacientes con antecedente de diabetes, o que haya desarrollado en ingresos previos HGSGC, deba realizarse una monitorización de glucemia con mayor frecuencia.

Queda por resolver la duda de si una diabetes diagnosticada en relación al tratamiento con glucocorticoides se trata de una diabetes desencadenada por la acción del fármaco, o el paciente presenta de base una diabetes no diagnosticada previamente. Un estudio japonés<sup>132</sup> ha valorado recientemente la elevación en los niveles de HbA1c respecto a basales como un posible método para diferenciarlo, encontrando que los pacientes con diabetes inducida por glucocorticoides (DMIGC) tuvieron un aumento relativo significativamente mayor en el nivel de HbA1c que aquellos con DM previa (0,3 vs. 0,03,  $P < 0,001$ ) en los meses posteriores.



## **1.6 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES**

El uso de glucocorticoides (GC) sintéticos resulta habitual tanto en paciente ambulatorio como en paciente hospitalizado, siendo fármacos empleados en un amplio abanico de patologías<sup>133</sup> debido a que por sus efectos antiinflamatorios y de regulación de la respuesta inmune del organismo, tienen utilidad en procesos neoplásicos autoinmunes, hematológicos o respiratorios.

Su uso está tan extendido que se estima que casi una cuarta parte de la población recibe en algún momento de su vida tratamiento con corticoesteroides durante un periodo superior a 6 meses. El 0,9% de los pacientes ambulatorios del Reino Unido recibe tratamiento en este momento con corticoides y que esta cifra se eleva hasta el 2,5% en el rango de edad entre 70 y 79 años<sup>134</sup>. En el caso de pacientes sometidos a trasplante, la prevalencia es aún mayor; así el 97% de los pacientes estadounidenses sometidos a trasplante renal<sup>135</sup> utilizaron corticoesteroides durante algún momento como parte de su terapia inmunosupresora. En el conjunto de pacientes hospitalizados, la prevalencia de uso de GC es del 10%<sup>136</sup>, proporción que resulta aún más elevada en el caso de patología respiratoria.

Realizar una estimación real del riesgo de desarrollar HGSGC es muy difícil debido a las diferentes formulaciones de esteroides, a las distintas duraciones en los tratamientos y al uso de diversos regímenes de dosificación. La bibliografía es escasa y las definiciones de HGSGC variables según los distintos autores, lo que impide establecer conclusiones claras.

Prácticamente en todos los pacientes con diabetes mellitus previamente conocida los glucocorticoides desencadenan una situación de hiperglucemia<sup>137</sup>. En pacientes sin diagnóstico previo de diabetes, el uso de GC también puede desencadenar la aparición de hiperglucemia; así, en un estudio prospectivo de pacientes no diabéticos con nefropatía tratados con GC (prednisolona en dosis de 0,75 mg/kg/día), el 42 % presentaron valores postpandriales superiores a 200 mg/dl<sup>138</sup>. Otro estudio en pacientes neurológicos, encontró una prevalencia de hiperglucemia postpandrial del 50%<sup>139</sup>. Por su parte Gurwitz *et al.*<sup>140</sup> evaluaron de forma retrospectiva en 11.855 pacientes la necesidad de inicio de tratamiento hipoglucemiante en pacientes tratados

con corticoides, encontrando una odds ratio de 3,02; 5,82 y 10,35 en comparación con controles según la dosis de hidrocortisona diaria (50, 100 y >120 mg), lo que parece indicar que la frecuencia de aparición de HGSGC es mayor en función de la dosis diaria de GC empleada. En un metaanálisis<sup>141</sup> de 13 estudios se valoró la aparición de hiperglucemia en pacientes tratados con esteroides sin diagnóstico previo de diabetes, encontrando que el 32,3% (95% CI 0,23–0,44 p = 0,001) de los pacientes desarrollaron hiperglucemia inducida después del tratamiento, aunque estas conclusiones son limitadas ya que los estudios fueron heterogéneos en cuanto a la patología de base, la dosis recibida y la definición de hiperglucemia. Este mismo metaanálisis valoró también la incidencia de diabetes en pacientes tratados de forma crónica con GC, encontrando que la tasa de diabetes de nueva aparición fue del 18,6% (95% CI 0,082–0,367 p = 0,002), de nuevo, con conclusiones muy limitadas por la heterogeneidad de los estudios.

En el medio hospitalario, Fong *et al.*<sup>117</sup> valoraron la aparición de hiperglucemia en 80 pacientes ingresados en distintos servicios de un hospital terciario, encontrando una incidencia de la misma, definida como glucemia media >144 mg/dl del 86%, rebajándose hasta el 70% si se definía como una glucemia en cualquier momento >180 mg/dl. En un estudio realizado en 617 pacientes hospitalizados<sup>118</sup> se identificó el diagnóstico previo de diabetes como el principal factor de riesgo para la aparición de hiperglucemia en pacientes tratados con corticoides; la presencia de comorbilidades, el tratamiento prolongado con corticoides y la estancia prolongada también se asociaron con la mayor frecuencia de aparición de hiperglucemia.

Los pacientes trasplantados, constituyen una particularidad, dado el uso de otros inmunosupresores que también afectan al metabolismo de la glucosa. La aparición de diabetes en el seguimiento de estos pacientes resulta variable según las distintas publicaciones, oscilando entre el 2 y el 60%<sup>142,143</sup>, de nuevo presentando variaciones según la patología de base. Así, en el evolutivo del postrasplante aparece el diagnóstico de novo de diabetes en el 15,7% de los pacientes trasplantados de corazón, en el 24% tras trasplante hepático<sup>144</sup> y hasta en el 60% en el caso del trasplante pulmonar<sup>145</sup>.

Es importante destacar, que no solo debe valorarse la aparición de HGSGC, sino que a largo plazo se corre el riesgo de desarrollar una diabetes mellitus secundaria a

glucocorticoides en pacientes sin diabetes previa (DMIGC), lo que obliga al control de la evolución del perfil glucémico de forma ambulatoria en los pacientes una vez discontinuado el tratamiento<sup>146</sup>. En un metaanálisis de 93 publicaciones que sumaban 6.602 pacientes tratados con GC por úlcera péptica, la odds ratio de aparición de DMIGC fue de 1,7<sup>147</sup>, mientras que en otro estudio del Reino Unido en pacientes con diversidad de patología de base, se asoció con una odds ratio de 1,36<sup>148</sup>. Un tercer estudio retrospectivo enfocado en pacientes de edad avanzada<sup>149</sup> (edad media 74,9 años) encontró una odds ratio superior, de 2,31, con una incidencia acumulada del 12%, por lo que la edad podría ser un posible factor de riesgo para la aparición de DMIGC, lo que corroboran los hallazgos de Hjelmesaeth *et al.* en pacientes transplantados<sup>150</sup>. Otros estudios han buscado otros posibles predictores de la aparición de diabetes secundaria al uso crónico de glucocorticoides, identificándose aparte de la edad, el peso<sup>151</sup>, la resistencia previa a la insulina<sup>152</sup>, los antecedentes familiares de diabetes<sup>153</sup>, la raza afroamericana<sup>154</sup>, el filtrado glomerular inferior a 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup><sup>155</sup> o la duración prolongada del tratamiento<sup>156</sup>, como posibles factores de riesgo por distintos estudios, no se apreciaron diferencias por género en estudios previos<sup>157</sup>.

En pacientes trasplantados se han identificado ciertas particularidades así, la hipomagnesemia<sup>158</sup>, la infección por VHC<sup>159</sup> y el desarrollo de antígenos leucocitarios A30, B27 y B42, también se han asociado con el mayor riesgo de desarrollar diabetes secundaria a GC<sup>160</sup>. En este subgrupo de pacientes, también se ha descrito la retirada temprana del tratamiento corticoideo como un posible factor de protección para evitar el desarrollo de diabetes secundaria a GC<sup>142,161</sup>.

En conclusión, la alta prevalencia de la HGSGC y la DIGC supone una importante carga asistencial, tanto en medio ambulatorio como en hospitalario, en donde según datos publicados la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides supone hasta el 56%<sup>116, 162</sup> de las interconsultas realizadas por otros especialistas a Servicios de Endocrinología respecto a pacientes hospitalizados.

## **1.7 MORBILIDAD ASOCIADA A HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES**

A pesar de la frecuencia de aparición de la hiperglucemia en pacientes tratados con corticoides, se sabe poco sobre el impacto que esta pueda producir en cuanto a morbimortalidad de los pacientes.

Como ocurre en la diabetes convencional, la principal preocupación a largo plazo es la posible aparición de consecuencias micro y macrovasculares.

Las fluctuaciones en los niveles de glucosa sérica, que a priori, como ya se ha descrito previamente, van a ser más marcadas en el caso de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, debido al efecto fundamentalmente postprandial de la insulinoresistencia generada, se han asociado con disfunción endotelial, por activación de la cascada de coagulación y aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias y estrés oxidativo que da lugar a progresión de la enfermedad macrovascular. Además, se asocia con un aumento del colesterol LDL y en consecuencia, con un aumento de la aparición de eventos cardiovasculares con el consiguiente incremento de la mortalidad.

En el paciente hospitalizado la HGSGC se asocia con un incremento en la estancia hospitalaria, incremento del riesgo de ingreso en cuidados intensivos, incremento del riesgo de infecciones, mala cicatrización de heridas y mayores tasas de mortalidad hospitalaria<sup>101</sup>. En pacientes hospitalizados por neoplasias hematológicas, los valores máximos de glucemia representaron un predictor de la duración de la estancia hospitalaria, especialmente en aquellos pacientes sin diagnóstico previo de diabetes<sup>163</sup>. En pacientes trasplantados la aparición de hiperglucemia esteroidea se asocia con el fracaso del injerto<sup>164</sup>, y con un riesgo 2-3 veces mayor de presentar eventos cardiovasculares fatales y no fatales en comparación con los pacientes que no desarrollan diabetes<sup>165</sup>. En el caso de los pacientes reumatológicos se observa algo similar, ya que estos pacientes presentan una alta tasa de mortalidad cardiovascular, se cree que en relación con la aparición de hiperglucemia inducida por los esteroides, tratamiento habitual en estos pacientes, que puede conducir a dichas consecuencias cardiovasculares<sup>166</sup>.

La aparición de hiperglucemia secundaria al tratamiento con GC, se ha asociado además con un incremento de otros efectos secundarios a estos fármacos, como el aumento de fractura osteoporótica<sup>167</sup>.

Además de todo lo anterior, la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, puede ser potencialmente grave, existiendo casos de complicaciones agudas como cetoacidosis diabética o síndrome hiperglucémico hiperosmolar, que pueden llegar a causar la muerte del paciente, aunque su frecuencia de aparición es baja.

## **1.8 HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES NEUMOLÓGICOS**

El uso de glucocorticoides para el tratamiento de distintas patologías respiratorias es una constante en la práctica clínica.

La presencia de hiperglucemia en pacientes hospitalizados con exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), así como en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), se ha asociado con un incremento de la estancia hospitalaria y de la tasa de mortalidad intrahospitalaria.

La explicación puede deberse a una alteración de la respuesta inmune y un incremento de la aparición de infecciones. Las concentraciones de glucosa en las secreciones de las vías respiratorias humanas normalmente son prácticamente indetectables<sup>168</sup>. Sin embargo, cuando la glucosa en sangre se eleva por encima de un umbral de 175 mg/dl, la glucosa se vuelve detectable en las secreciones de las vías respiratorias<sup>169</sup>, esto tiene importancia, ya que la detección de glucosa elevada en secreciones bronquiales se ha relacionado en pacientes intubados en unidades de cuidados intensivos con un incremento de patógenos en el cultivo de aspirado bronquial<sup>170</sup>, lo que podría justificar una mayor tasa de infecciones en estos pacientes.

En cuanto a la incidencia de la HGSGC en pacientes neumológicos, recientemente se publicó un metaanálisis<sup>171</sup> que valoró la incidencia de hiperglucemia en pacientes neumológicos sometidos a tratamiento esteroideo en comparación con placebo, en base a tres estudios<sup>172,173,174</sup>, estableciendo un riesgo relativo en pacientes sin antecedente de diabetes de 1,50 (IC del 95%: 0,79 a 2,86; p =0,22), mientras que el riesgo de aparición de hiperglucemia en pacientes con diabetes previa fue de 2,10 (IC del 95%: 0,92 a 5,02; p = 0,079). También se valoró el riesgo relativo de necesidad de inicio de tratamiento hipoglucemiante en base a ocho estudios, que fue en pacientes sin antecedentes de diabetes de 1,72 [95% IC: 1,50-2,04; p <0,001] y en pacientes con diabetes previa en base a siete estudios fue de 1,73 (95% ICI| 1.40-2.14; p < 0,001)). Sin embargo, las conclusiones de este metaanálisis son limitadas, ya que seis de los ocho estudios no proporcionaron su definición de hiperglucemia, y en los otros dos existieron diferencias, uno definió hiperglucemia como glucemia en cualquier momento  $\geq 180$  mg/dL, mientras que el segundo estudio definió la hiperglucemia

secundaria a glucocorticoides como valores de glucemia basal  $\geq 120$  mg/dL<sup>175</sup>; además, no se indicó la patología de base.

Existe cierta controversia en cuanto a la influencia del uso de corticoides inhalados sobre la aparición de hiperglucemia, debido a los resultados divergentes de distintos estudios que la han valorado. Así, dos estudios en pacientes ancianos observaron que el uso de corticoides inhalados no se asoció con un incremento del riesgo de aparición de HGSGC<sup>135,176</sup>, hallazgos que han sido confirmados en el conjunto de pacientes mediante un análisis retrospectivo de ensayos doble ciego<sup>177</sup>. En la línea contraria, Suissa *et al.*<sup>178</sup> valoraron la relación entre el uso de altas dosis de corticoesteroides inhalados y la incidencia de diabetes en una cohorte de cerca de 400.000 pacientes canadienses, encontrando una correlación directa.

### 1.8.1 HIPERGLUCEMIA EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA

El espectro de patología respiratoria de causa obstructiva es amplio, destacando por su prevalencia el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La definición de una patología respiratoria obstructiva viene dada por la realización de una espirometría, que valora la capacidad funcional pulmonar. Los valores más importantes que mide la espirometría son la FVC (Capacidad vital forzada) y el FEV1 (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo). La FVC a grandes rasgos sería “cuanto aire entra en nuestro pulmón” y la FEV1 “cuanto aire podemos sacar en el primer segundo”. Un patrón obstructivo en la espirometría se define como un relación  $FEV1/FVC < 0.7$  post administración de broncodilatador.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno que causa gran morbilidad y mortalidad. El estudio IBERPOC identificó una prevalencia de EPOC en España de alrededor del 9% en la población adulta<sup>179</sup>; estudios posteriores en población española han arrojado estimaciones similares. A nivel mundial se estima en 65 millones las personas afectadas de EPOC, y se considera que para 2030 será la tercera causa de muerte más frecuente. La tasa de mortalidad asociada al ingreso hospitalario por agudización de la EPOC es elevada, oscilando entre el 2-30%<sup>180</sup>, lo que hace que sea una de las principales causas de mortalidad en el mundo desarrollado<sup>181</sup>. Los corticoesteroides, tanto de forma sistémica como inhalada, constituyen la herramienta terapéutica principal para el tratamiento de las agudizaciones de la

enfermedad pulmonar obstructiva. Las altas dosis empleadas son motivo de controversia, existiendo en los últimos años cierta tendencia a utilizar menos dosis en las pautas indicadas con el objetivo de disminuir la tasa de aparición de efectos secundarios indeseables al uso de los GC. En esta línea el estudio REDUCE<sup>182</sup> comparó una pauta de GC de 5 días con otra de 14 días para el tratamiento de agudizaciones de EPOC que no requerían ingreso, sin encontrar diferencias entre grupos en las reagudizaciones a 6 meses. Los resultados de un meta-análisis sobre la utilización de dosis inferiores de corticoides respecto a las pautas convencionales tampoco ha demostrado desventajas relevantes<sup>183</sup>.

Dada la alta prevalencia y morbimortalidad asociada al EPOC, la identificación de posibles factores pronósticos se plantea como una herramienta útil para plantear modificaciones en las estrategias de tratamiento en aquellos grupos de peor pronóstico, que permitan mejorar los resultados clínicos en el abordaje de la EPOC. Entre otros factores el pH arterial bajo, el sexo masculino, las comorbilidades asociadas, la estancia prolongada o la gravedad de la afectación obstructiva, la hiperglucemia se ha propuesto como un posible indicador pronóstico independiente fácilmente utilizable en el paciente con EPOC.

#### 1.8.1.1 Relación DM2-EPOC

La relación entre DM y EPOC es estrecha. Así, un estudio valoró la incidencia de diabetes mellitus en una cohorte de mujeres afectas de patología obstructiva (EPOC o asma), encontrando un riesgo 1,8 veces mayor de desarrollar DM comparado con mujeres sin patología obstructiva previa<sup>184</sup>. Se considera que alrededor del 10% de los pacientes diabéticos presentan de forma concomitante EPOC<sup>185</sup>, cifrándose la prevalencia de diabetes tipo 2 en pacientes ingresados por agudización de EPOC en un 14-15%<sup>186</sup> de los casos.

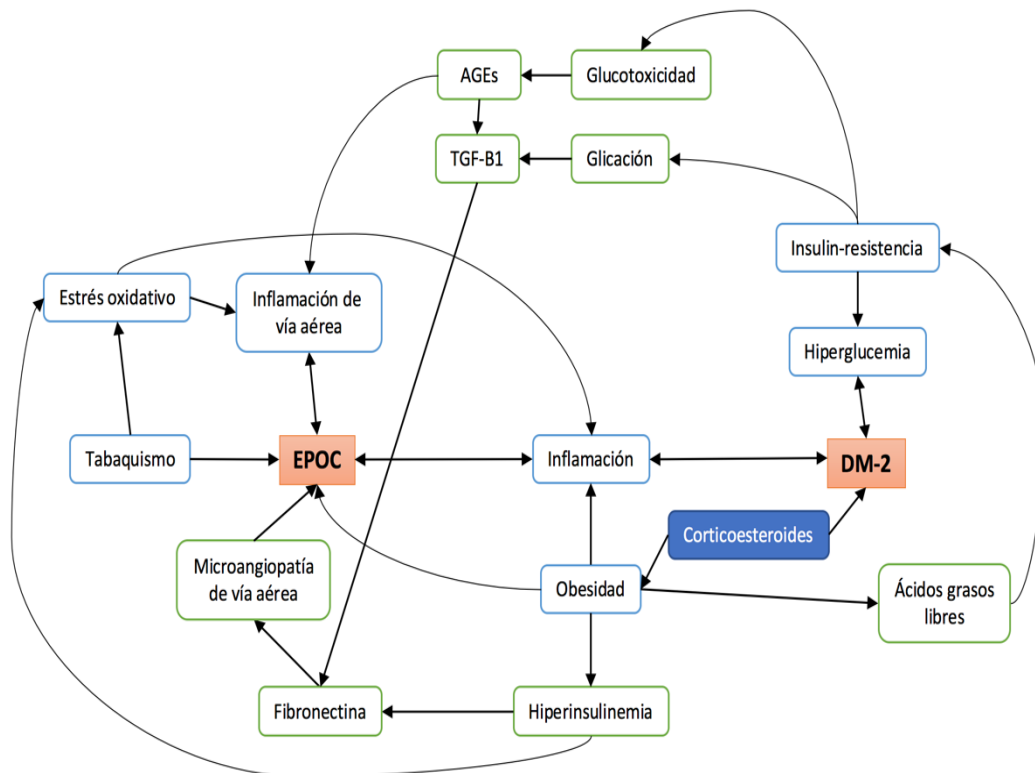
Los efectos de la coexistencia de diabetes en pacientes con EPOC, han sido valorados en el estudio ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints)<sup>187</sup>, que valoró 2.164 pacientes con EPOC, identificando que la presencia de diabetes incrementaba el riesgo de mortalidad y se asociaba en un empeoramiento de síntomas como la disnea. Sin embargo, estos hallazgos no siempre



son coincidentes entre estudios, encontrando en la bibliografía también estudios que han asociado el antecedente de diabetes a una menor mortalidad<sup>188</sup> durante la hospitalización por agudización de EPOC. Otro estudio que trataba de valorar factores de riesgo para reingreso por agudización de EPOC, también encontró una menor tasa de reingresos<sup>189</sup> en los pacientes diabéticos que sobrevivieron a un ingreso por agudización de EPOC.

La explicación de esta asociación entre diabetes y EPOC resulta diversa. El hábito tabáquico, causa desencadenante de la EPOC, se ha relacionado así mismo con un incremento del riesgo de aparición de DM2<sup>190</sup>, se piensa que por el incremento del estrés oxidativo que favorece la insulinoresistencia. Otra posibilidad es que los pacientes EPOC vean disminuida su actividad física<sup>191</sup>, debido a su dificultad respiratoria, incrementando la incidencia de comorbilidades. También se ha propuesto que el incremento de incidencia de síndrome metabólico en estos pacientes pueda deberse a un proceso de inflamación sistémica<sup>192</sup>, que podría jugar un papel patogénico en la inducción de la DM2<sup>193</sup>. Se ha comprobado que la existencia de un estado de estrés oxidativo, así como la elevación de mediadores inflamatorios (IL-6 o TNF $\alpha$ ) en pacientes EPOC, se asocia con un incremento de la resistencia a la insulina<sup>194</sup>. Existe cierta evidencia que apunta a la posibilidad de que la coincidencia de DM y la EPOC puedan tener efectos adversos aditivos sobre el paciente (Figura 8).

Se sabe que la DM y el consiguiente mal control glucémico se asocian con alteración en el volumen pulmonar<sup>195</sup>, lo que podría condicionar una reducción de la capacidad funcional, medible por un descenso demostrado en el flujo de espiración (FEV1) en pacientes con diabetes<sup>196</sup>. Curiosamente, las alteraciones en dicho parámetro también parecen predecir la aparición posterior de DM2 por mecanismos que se desconocen<sup>197</sup>.



**Figura 8.** Mecanismos de interrelación EPOC-DM

AGEs, productos avanzados de glicosilación, ASM, músculo de las vías respiratorias; Ca ++, calcio; IL, interleucina; TGF-b1, Factor de crecimiento-b1; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; DM-2, Diabetes tipo 2. (Adaptado de Cazzola *et al.*, 2017<sup>198</sup>)

Esta relación no parece exclusiva del EPOC, ya que en adolescentes asmáticos se ha demostrado que la resistencia a insulina se asocia con un peor FEV1<sup>199</sup>. También podría verse afectada la transferencia de gases debida a la aparición de microangiopatía secundaria al mal control glucémico<sup>200</sup>. Se ha comprobado en ratas que la hiperglucemia produce un incremento del estrés oxidativo que provoca cambios en la estructura pulmonar y alteraciones en el intercambio de gases<sup>201</sup>. Este defecto en la transferencia de gases se vio mejorado en otro estudio<sup>202</sup> con el tratamiento con insulina y la mejoría en el perfil glucémico, lo que podría explicarse porque la insulina mejora la señal b-catenina que juega un papel en la activación del músculo liso respiratorio<sup>203</sup>.

### 1.8.1.2 Hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en EPOC

La hiperglucemia se manifiesta con una alta prevalencia en el paciente EPOC hospitalizado tratado con corticoides, aunque las cifras varían notablemente entre estudios, principalmente por la definición de hiperglucemia que se tome en cada caso. En un estudio<sup>204</sup> que valoró la hiperglucemia en pacientes sin diabetes previa, con ingresos por agudizaciones de asma o EPOC, la prevalencia alcanzó el 80%, destacando el valor previo de HbA1c, la PCR (Proteína C Reactiva) elevada y el hábito tabáquico como posibles factores de riesgo para la aparición de la misma. En pacientes con DM2 previa, la prevalencia varía del 50-80%, alcanzando el 89%<sup>205</sup> en aquellos casos que requieren ventilación mecánica durante el ingreso.

Según la revisión más reciente de la Cochrane sobre el tema, la hiperglucemia presente en el paciente EPOC está claramente relacionada con el tratamiento con corticoides sistémicos<sup>206</sup>, así el tratamiento con glucocorticoides orales presenta una odds ratio de 5,48 (IC 1,58-18,96) para el desarrollo de hiperglucemia<sup>207</sup>. Un estudio en 44 pacientes EPOC<sup>208</sup> valoró la glucemia en función de si recibieron corticoides para el tratamiento de su agudización respiratoria, o si ingresaron por otro motivo distinto que no precisara de uso de esteroides, siendo claramente diferente entre los grupos (244 vs.158 mg/dL p=0,003), sin apreciarse diferencias en el valor de HbA1c a los 3 meses del episodio de hospitalización entre grupos.

Parapril *et al.*<sup>209</sup> valoraron la relación entre la aparición de hiperglucemia y el antecedente de diabetes mellitus con el incremento de estancia y de mortalidad en 404 pacientes con EPOC, observando una tendencia al incremento, pero sin significación estadística. Baker *et al.*<sup>210</sup> en 433 episodios de ingreso por agudización de EPOC en el Reino Unido asociaron la presencia de hiperglucemia con un incremento del riesgo de mortalidad del 10% (IC del 95% 0-22) por cada aumento de 18 mg/dl en la glucemia media durante el ingreso (p = 0,055) después del ajuste por edad, sexo y diagnóstico previo de diabetes mellitus. Otro estudio en 209 pacientes de un hospital de Wisconsin<sup>211</sup>, con una metodología similar, cifra en un incremento del 15% la aparición de cualquier efecto adverso (incremento de estancia o mortalidad) durante la hospitalización por cada incremento en la glucemia media de 18 mg/dL, en este caso

también se asociaron los valores bajos de glucemia (al menos un día del ingreso con glucemia media < 90 mg/dl) con un incremento de la estancia hospitalaria y de las complicaciones en los pacientes ingresados por EPOC.

Burt *et al.*<sup>212</sup> realizaron un estudio con monitorización continua de glucosa en 60 pacientes EPOC, diferenciando por el diagnóstico previo de diabetes y si recibían o no corticoides durante el ingreso. Se objetivaron valores más elevados de glucemia en el periodo de las 20-21 horas, de forma más marcada en el subgrupo de pacientes con diabetes previa. En dicho estudio el valor al ingreso más elevado de PCR, un parámetro inflamatorio, se asoció con un incremento del riesgo de presentar glucemias > 200 mg/dl. El análisis posterior de 37 de estos pacientes identificó el valor medio de glucemia como un posible factor de riesgo para el incremento de la estancia hospitalaria, cuantificándolo en un incremento del 10% en la estancia por cada incremento de 18 mg/dL en la glucemia media durante el ingreso.

Otro foco de atención es la posibilidad de que la diabetes, facilite el incremento de patología infecciosa en pacientes EPOC<sup>213</sup>, lo cual facilitaría el incremento de episodios de reagudización, constituyendo un riesgo incrementado de reingresos y mortalidad en estos pacientes. En esta línea, se ha demostrado el aislamiento más frecuente de bacterias gram negativas en pacientes con hiperglucemia<sup>198</sup>.

En el caso de pacientes con EPOC que precisan ingresos en UCI por insuficiencia respiratoria aguda, la presencia de hiperglucemia definida como glucemia > 198 mg/dl en el momento del ingreso en UCI se asoció con el fracaso tardío (>48 h) de la ventilación no invasiva<sup>214</sup>.

### 1.8.2 HIPERGLUCEMIA EN LA ENFERMEDAD PULMONAR RESTRICTIVA

El espectro de enfermedad pulmonar restrictiva hace referencia a un conjunto de patologías caracterizadas por la dificultad para la expansión respiratoria y el intercambio gaseoso que se produce en los alveolos. Al igual que en el espectro obstructivo de la patología pulmonar, la definición es espirométrica. En este caso, destaca un descenso en los valores de CVF. También es frecuente que se asocie una disminución en el valor de FEV1, sin embargo el cociente FEV1/CVF es superior a 0,7.

De nuevo los corticoesteroides, juegan un papel en el tratamiento de la patología respiratorio restrictiva, sin embargo sus consecuencias sobre la glucemia han sido menos valoradas que en el espectro obstructivo.

La hiperglucemia se ha relacionado en estos pacientes con un incremento de infecciones, así en pacientes con fibrosis quística las concentraciones elevadas de glucosa pueden estimular directamente crecimiento bacteriano<sup>215</sup>. Un estudio en ratones con FQ sugirió que la hiperglucemia conduce a una reducción en la eliminación bacteriana de los pulmones, independientemente de la respuesta inflamatoria generada<sup>216</sup>. Además la hiperglucemia se ha asociado a una peor funcionalidad pulmonar sin embargo, las consecuencias que podrían derivarse de la hiperglucemia secundaria al uso de glucocorticoides en el tratamiento no han sido valoradas en este tipo de pacientes.

En cuanto a la incidencia de la misma, únicamente un estudio coreano<sup>217</sup> valoró la incidencia de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en patología respiratoria restrictiva en 231 pacientes, encontrando diferencias por etiología. Así, resultó más frecuente en pacientes con neumonitis intersticial idiopática que en aquellos con sarcoidosis o tuberculosis endobronquial (21,6% vs. 11,6% vs. 3,3%;  $p < 0,001$ ).

### 1.8.3 HIPERGLUCEMIA EN LA PATOLOGÍA INFECCIOSA RESPIRATORIA

La neumonía es la patología respiratoria que asocia mayor mortalidad a nivel mundial<sup>218</sup>, siendo causa directa de más de 3 millones de decesos al año<sup>219</sup>. Su incidencia, parece estar experimentando un incremento a nivel mundial en las últimas décadas<sup>220</sup>. Sólo en los Estados Unidos, se estima que cada año 5 millones de personas presentan una neumonía adquirida en la comunidad (NAC), de los cuales 600.000 son hospitalizados<sup>221</sup>.

En España, se producen anualmente cerca de 10.000 defunciones por neumonía según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). Es, por tanto, necesario valorar factores que ayuden a mejorar estos datos, más allá del diagnóstico temprano y a la utilización correcta de antibioterapia.

El uso de corticoides sistémicos como parte del abordaje terapéutico de la neumonía fue motivo de controversia en el pasado, pero actualmente este aspecto se encuentra superado. Según la última revisión de la Cochrane<sup>222</sup> la evidencia actual ha demostrado

mejoría en la mortalidad en la NAC severa (RR 0,58; 95% CI 0,40-0,84) y en la morbilidad asociada tanto en la NAC severa como en la no severa (RR 0,32; 95% CI 0,15-0,7; y RR 0,68, 95% CI 0,56-0,83, respectivamente), beneficios que han sido confirmados en subpoblación con diagnóstico previo de diabetes<sup>223</sup>.

Los pacientes diabéticos van a presentar un mayor riesgo de desarrollar una infección pulmonar<sup>224</sup>, tanto de forma adquirida en la comunidad como nosocomial. Hasta un 25% de los pacientes ingresados por una neumonía adquirida en la comunidad presenta el antecedente de diabetes<sup>225</sup>, lo que puede estar explicado por una serie de características presentes en la población diabética que pueden incrementar el riesgo de infección respiratoria, como son la alteración en la inmunidad, el empeoramiento de la función pulmonar o la microangiopatía<sup>226</sup>. El diagnóstico previo de diabetes además se asocia con un aumento de la estancia y la mortalidad intrahospitalaria comparado con pacientes no diabéticos<sup>227</sup>, hallazgos que se mantienen después de ajustar por otros factores pronósticos<sup>228</sup>.

McAlister *et al.*<sup>8</sup> valoraron la glucemia al ingreso en 2.471 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad; aquellos con niveles de glucosa superiores a 200 mg/dl presentaron una mayor mortalidad intrahospitalaria (Diferencia de riesgos: +73%; 95% CI 12-168%) comparados con aquellos pacientes con glucemia de ingreso inferior a 110 mg/dl. Jensen *et al.*<sup>229</sup> valoraron también el impacto de la glucemia al ingreso, estableciendo que cada incremento de 18 mg/dL se asociaba con un 24% más de mortalidad en los pacientes sin diabetes conocida (CI 1.13–1.35), sin encontrar diferencias por el antecedente de diabetes. Lepper *et al.*<sup>230</sup> por su parte, valoraron la mortalidad a 90 días post-ingreso en función de la glucemia inicial encontrando de nuevo un notable incremento en los pacientes con glucemias elevadas.

Un estudio finlandés<sup>231</sup> realizó un seguimiento a 7 años en 153 pacientes, comprobando que los pacientes con hiperglucemia de novo durante el ingreso presentaban mayor probabilidad de mortalidad que los pacientes que no tenían hiperglucemia, aunque con mejor expectativa de supervivencia que los pacientes previamente diabéticos.

No sólo la presencia de hiperglucemia se ha asociado a peor pronóstico, parece que los valores de glucosa inferiores a la normalidad también presenta una asociación con peor evolución de los pacientes<sup>232</sup>.

Al igual que en el caso de la patología restrictiva, la aparición de HGSGC en pacientes hospitalizados por infección respiratoria ha sido escasamente valorada de forma previa en cuanto a su incidencia y potenciales consecuencias clínicas, a pesar de que el uso de corticoides es habitual en estos pacientes. Blum *et al.*<sup>233</sup> valoraron este aspecto en un estudio aleatorizado controlado en pacientes ingresados por neumonía adquirida en la comunidad, tratados con prednisona 50 mg. vs. placebo durante 7 días. Demostraron, como cabía esperar, niveles de glucemia y variabilidad glucémica superiores en el grupo de pacientes tratados con prednisona, tanto en aquellos con diabetes previa como en pacientes no diabéticos. Sin embargo, el ítem principal (que fue tiempo hasta la estabilidad clínica) presentó mejores resultados en el grupo tratado con prednisona, pese a la aparición de hiperglucemia.

#### 1.8.3.1 [Hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en la COVID-19](#)

El presente año 2020, será recordado como el año de la primera gran pandemia de la sociedad contemporánea.

El SARS-COV2 es un virus emergente para que en la fecha de finalización de esta tesis doctoral no existe tratamiento antiviral efectivo. Los pacientes que desarrollan el cuadro asociado a la infección por este virus denominada COVID-19, *acrónimo del inglés coronavirus disease 2019*, caracterizado por un proceso proinflamatorio de afectación multisistémica generalmente con neumonía bilateral asociada, son tratados principalmente con terapia sintomática<sup>234</sup>.

Como se ha descrito anteriormente, en la práctica clínica habitual los corticosteroides se usan ampliamente en el tratamiento sintomático de la neumonía grave. El caso de la COVID-19 no es una excepción y ya desde los primeros estudios publicados tras el primer brote de la ciudad china de Wuhan, cifran la prevalencia de uso de algún glucocorticoide como parte del arsenal terapéutico frente al coronavirus en torno al 45% de los pacientes hospitalizados no críticos, porcentaje que se eleva hasta el 72% de los pacientes críticos<sup>235</sup>. Sin embargo, existe actualmente una gran controversia sobre si los pacientes con COVID-19 deben ser tratados con corticosteroides, dadas las dudas sobre posibles efectos perjudiciales especialmente en pacientes no críticos,

como son favorecer la sobreinfección bacteriana y empeorar consecuentemente la morbimortalidad en estos pacientes.

Los primeros resultados de estudios retrospectivos, han puesto de relevancia el peso específico de la hiperglucemia como factor pronóstico en el desarrollo evolutivo de la COVID-19, especialmente en los pacientes sin antecedente de diabetes. En un estudio de 605 pacientes de Wuhan<sup>236</sup>, se observó que el 45,6% de los pacientes no diabéticos presentaron hiperglucemia durante la hospitalización. En estos pacientes no diabéticos con hiperglucemia, se triplicó la tasa de mortalidad a 28 días (HR 3,54) y se cuadruplicó la tasa de complicaciones intrahospitalarias (HR 3,99) en comparación con aquellos que permanecían en normoglucemia. Estos hallazgos han puesto de manifiesto la necesidad de monitorizar y tomar las medidas terapéuticas oportunas para normalizar la glucemia en todos los pacientes con COVID-19, incluso sin diabetes preexistente, debido a la propensión a presentarse trastornos metabólicos de la glucosa en esta enfermedad.

En cuanto a la influencia del tratamiento con corticoesteroides en la hiperglucemia por COVID-19, es un aspecto que no ha sido suficientemente valorado en las publicaciones recientes al respecto por lo que no se pueden establecer conclusiones. En este contexto, no obstante, es lógico vislumbrar que la utilización de glucocorticoides sistémicos, puede contribuir a la alteración del metabolismo de la glucosa en el paciente con infección por SARS-COV2, ya de por sí deteriorada.



## 1.9 TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES

El curso autolimitado de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, que se soluciona en muchos casos tras la retirada de tratamiento, la duración relativamente corta de los ciclos de tratamiento en los usos hospitalarios y, sobre todo, la falta de estudios adecuados sobre las consecuencias de la hiperglucemia secundaria a GC, hacen que la indicación de tratamiento pueda ser discutible, impulsando el concepto defendido por algunos autores<sup>237</sup> de que la situación de hiperglucemia no modifica el beneficio del tratamiento con GC.

No obstante, con los datos aportados previamente, se ha demostrado que la situación de hiperglucemia es un potencial agente de daño para el paciente, que debe por tanto prevenirse y tratarse, independientemente de su causa. A la hora de abordar el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a GC, deben tenerse en cuenta distintos factores: el tipo, la dosis, el tiempo esperado de duración y frecuencia de uso del corticoide pautado, así como su farmacocinética y farmacodinamia...En conclusión debido a las diferencias que podemos encontrar, el abordaje siempre debe individualizarse<sup>238</sup>.

Desde un punto de vista práctico, los objetivos de control y la necesidad de tratamiento farmacológico en el paciente hospitalizado pueden basarse en los objetivos de control recomendados para la mayoría de los pacientes diabéticos: glucemia preprandial <140 mg / dL, posprandial <180 mg / dL, y HbA1c <7%<sup>44,239</sup>, aunque de nuevo debe subrayarse que no existe evidencia clara que permita establecer objetivos terapéuticos en la hiperglucemia secundaria a GC, existiendo además una evidente falta de consenso entre la comunidad científica.

De manera similar a las recomendaciones para el tratamiento de la DM2, la introducción de medidas terapéuticas debe ser progresiva y aditiva. Deben tenerse en cuenta particularidades según patología de base, como el caso de los pacientes trasplantados donde es esencial centrar la atención en las interacciones medicamentosas, o el riesgo aumentado de acidosis que presentan los pacientes respiratorios.

La estrategia de selección de fármacos hipoglucemiantes debe priorizar aquellos con un mecanismo de acción que se ajuste a la fisiopatología del proceso y al perfil hiperglucémico de los GC. Por tanto, los antidiabéticos orales con efecto insulinosensibilizador pueden considerarse como los de elección, considerando la utilización de insulina en caso de glucemias persistentemente elevadas y valorando el potencial riesgo de hipoglucemias asociado sobre todo al periodo de ayuno prolongado (nocturno).

En la actualidad, no existen guías de consenso para el manejo óptimo de la hiperglucemia secundaria a los glucocorticoides, no hay apenas estudios que comparen distintos fármacos hipoglucemiantes y regímenes de tratamiento con el fin de dilucidar cuáles son más efectivos para lograr un control glucémico adecuado y disminuir las potenciales tasas de complicaciones asociadas a la HGSGC.

### 1.9.1 ANTIDIABÉTICOS – NO INSULINA

Prácticamente todos los agentes actualmente disponibles utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se han sugerido como opciones de tratamiento para la hiperglucemia inducida por GC, sin embargo, en general, la eficacia de los mismos es limitada, lo que puede ser debido a la limitada potencia hipoglucemiante de los mismos y/o al perfil farmacocinético, que no se ajusta de forma adecuada al de los GC. Los requerimientos de tratamiento en cada paciente van a ser muy variables, debido al uso de pautas cambiantes, al diferente comportamiento farmacodinámico de los distintos corticoides y las diversas posologías de los mismos. Debe tenerse en cuenta que muchas de las situaciones clínicas que requieren el tratamiento con corticoides, implican una contraindicación absoluta o relativa al uso de distintos hipoglucemiantes orales, y que la eficacia de los mismos para el control glucémico es limitada, en muchas ocasiones además, necesitando un margen temporal para su acción. Aun así, se ha planteado su utilización para el control glucémico, especialmente en situaciones de tratamiento crónico con corticoesteroides, estabilidad clínica del paciente, ausencia de contraindicaciones formales y cifras de glucemia en la monitorización inferiores a 200 mg/dl.

A continuación, se exponen los distintos grupos terapéuticos disponibles actualmente, en la Tabla 2, indicando las ventajas e inconvenientes de cada uno.

**Tabla 2.** Medicamentos hipoglucemiantes (no insulinas) actualmente disponibles: ventajas y desventajas para el tratamiento de la HGSGC.

HGSGC: Hiperglucemia secundaria a glucocorticoides (Adaptado de Saigi y Perez<sup>107</sup>)

| Fármacos  | Ventajas  | Inconvenientes   |
|---|---|--|
| <b>BIGUANIDAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Metformina</li> </ul>  | Seguro.<br>No hipoglucemia.                                     | Mecanismo de acción lento.<br>Mala tolerancia digestiva.<br>Contraindicado en insuficiencia renal e hipoxia. |
| <b>SULFONILUREAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Glibenclamida</li> <li>● Glimepirida</li> <li>● Glicazida</li> <li>● Glipizida</li> </ul>               | Acción rápida.  | Riesgo de hipoglucemia.<br>Duración prolongada (>24 h.)  |
| <b>MEGLITINIDAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Repaglinida</li> <li>● Meglitinida</li> </ul>  | Acción rápida<br>Corta duración (4-6 h.)<br>Efecto postprandial | Riesgo de hipoglucemia.<br>Efecto difícil de predecir.   |
| <b>TIAZOLIDIDENONIAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Pioglitazona</li> </ul>   | Sensibilizador de insulina.<br>No hipoglucemia.                 | Mecanismo de acción lento.<br>Riesgo de insuficiencia cardíaca y osteoporosis.                               |
| <b>INHIBIDORES DE DPP-IV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Sitagliptina</li> <li>● Vildagliptina</li> <li>● Saxagliptina</li> <li>● Alogliptina</li> </ul> | Acción rápida.<br>No hipoglucemia.<br>Efecto postprandial.      | Experiencia de uso limitada.   |
| <b>INHIBIDORES DE SGLT-2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Empagliflozina</li> <li>● Dapagliflozina</li> <li>● Canagliflozina</li> </ul>                   | No hipoglucemia.  | Experiencia de uso limitada  |
| <b>AGONISTAS DE GLP-1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Exenatida</li> <li>● Liraglutida</li> <li>● Semaglutida</li> <li>● Albiglutida</li> </ul>          | Acción rápida.<br>No hipoglucemia.<br>Efecto postprandial.      | Inyectable.<br>Experiencia de uso limitada.  |

### 1.9.1.1 Sulfonilureas- Insulin secretagogos

Las sulfonilureas son fármacos que se unen a los canales de potasio dependientes de ATP sobre la membrana celular de las células beta pancreáticas; esto provoca una

despolarización que abre los canales de calcio voltaje dependientes lo que incrementa la fusión de los gránulos transportadores de insulina con la membrana celular y, finalmente, produce un aumento en la secreción de la insulina. Por tanto, su efecto es fundamentalmente el incremento de la liberación de insulina, aunque se han descrito otros posibles efectos como la limitación de la gluconeogénesis hepática y el estímulo de la producción de glucagón, entre otros.

Son fármacos de bajo precio, con un inicio de acción rápido, cuyo problema fundamental es su prolongado efecto y su acción independiente de glucemia, por lo que asocian un alto riesgo de hipoglucemias. Pese a estos problemas, algunos autores han propuesto su uso en pacientes tratados con dos o más dosis diarias de corticoides. Kasayama *et al.*<sup>240</sup> valoraron en 3 pacientes con corticoterapia crónica el tratamiento con glicempiride, observando cierta mejoría del control glucémico sin declararse hipoglucemias. Otro estudio en pacientes con trastornos linfoproliferativos<sup>241</sup> que requieren ciclos cortos de dosis altas de GC, demostró seguridad en el uso de glicizada en dosis de 80 mg, para el tratamiento de 15 episodios de HGSGC sin identificar episodios de hipoglucemias ni reingresos hospitalarios por situaciones de hiperglucemia

#### 1.9.1.2 Meglitinidas

Al igual que las sulfonilureas son fármacos secretagogos, con un mecanismo de acción similar. Las glinidas son de acción inmediata y breve, actuando sobre la secreción inicial de insulina, lo que facilita la adaptación al perfil hiperglucemiante de los corticoides, presentando menor riesgo de hipoglucemias que las sulfonilureas. No obstante, el riesgo de hipoglucemias durante periodos de ayuno prolongado (nocturno), se mantiene. Su experiencia de uso es limitada, la mayoría de los datos publicados sobre su uso en hiperglucemia secundaria a glucocorticoides se enfoca en pacientes post-trasplante. Un estudio observacional de 23 pacientes tratados tras trasplante renal con repaglinida, se observó una reducción en la cifra de HbA1c a los 6 meses de 7,6% a 5,8% ( $p < 0,05$ )<sup>242</sup> aunque el diseño observacional y la escasa muestra limitan la validez externa del estudio. Más recientemente se ha publicado un estudio japonés<sup>243</sup> de monitorización continua de glucosa en cinco pacientes sin diabetes

previa tratados alternativamente con repaglinida y miglitinida para el control de la HGSGC secundaria al uso de MP en altas dosis para el tratamiento de la oftalmopatía tiroidea, consiguiéndose mejor control glucémico con el uso de repaglinida que con miglitinida. Entre las desventajas de las meglitinidas, debe incluirse su precio elevado, el riesgo de hipoglucemia y su frecuencia de administración debida a la corta duración de acción.

### 1.9.1.3 Tiazolidinedionas

Son fármacos agonistas de la molécula PPAR-gamma (Receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma), un grupo de receptores intracelulares situados dentro del núcleo que activan una serie de genes, produciendo un efecto sensibilizador sobre la insulina<sup>244</sup>, además de desempeñar ciertas propiedades antiinflamatorias, como la disminución de interleucinas (por ejemplo IL-6) o la inhibición de la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Estas acciones hacen que se haya propuesto su uso al tener un mecanismo de acción, en cierta manera, antagónico al de los glucocorticoides sobre el metabolismo glucémico<sup>245</sup>.

Encontramos varios estudios que valoran el uso de glitazonas para el tratamiento de la diabetes secundaria al uso de corticoides e inmunosupresores en el evolutivo de pacientes trasplantados. Willi *et al.*<sup>246</sup> evaluaron el uso de la tiazolidinediona troglitazona en 7 mujeres con hiperglucemia inducida por esteroides, y tratamiento concomitante con insulina, tras 8 semanas; se observó una reducción en la dosis de insulina, y una discreta reducción en la HbA1c (7,4% frente a 7,2% , P <0.01), destacando una ganancia promedio de peso de 2,6 kg durante este periodo. En otro estudio<sup>247</sup> del mismo grupo, la troglitazona también pareció mejorar la tolerancia oral a glucosa tras tres días de tratamiento con dexametasona , sin embargo se produjo un incremento de peso de 1,7 kg en tan solo 4 semanas de tratamiento. Un grupo japonés<sup>248</sup> valoró en cinco pacientes tratados con dexametasona 4 mg durante 14 días el uso de troglitazona, metformina y pioglitazona, comprobando un efecto en la

reducción de las cifras de glucemia que no se observó con el tratamiento con pioglitazona ni metformina en dichos pacientes.

Otros estudios también han demostrado cierta mejoría sobre el control glucémico en su uso conjunto con otros antidiabéticos como sulfonilureas, inhibidores de DPP-IV o metformina. Así encontramos un estudio randomizado<sup>249</sup> comparando el uso de pioglitazona con vildagliptina o placebo, en 48 pacientes en el post-trasplante renal, demostrando cierta mejoría sobre el control glucémico a los tres meses de tratamiento sin efectos adversos destacables. En pacientes hematológicos, el uso de pioglitazona en combinación con metformina para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides se ha asociado con un aumento de supervivencia en leucemia aguda<sup>250</sup>, resultados que no fueron observados en los pacientes que recibieron tratamiento con insulino-terapia en pauta bolo-basal.

Sin embargo, a pesar de los resultados positivos de estos estudios, debe considerarse que rosiglitazona y troglitazona han sido retirados del mercado europeo en 2000 y 2010 respectivamente por sus potenciales efectos secundarios sobre toxicidad hepática e insuficiencia cardíaca, y el uso de pioglitazona, única tiazolidenona autorizada actualmente a largo plazo se ha asociado con un incremento de fracturas<sup>251</sup>, lo que sumado al efecto osteoporótico de los corticoides, puede considerarse como una contraindicación para su uso a largo plazo en estos casos. En otro punto, su mecanismo de acción lento las hace ineficaces para situaciones de descompensación aguda.

#### 1.9.1.4 Biguanidas

El mecanismo de acción exacto de las biguanidas no queda explicado por completo. Se han apreciado efectos sobre la reducción de la gluconeogénesis y la glucogenolisis a nivel hepático, además de una sensibilización a la acción de la insulina a nivel periférico, y cierta capacidad para reducir la concentración plasmática de glucagón; en resumen, una acción que resulta antagonista con la de los corticoides sobre el metabolismo glucémico<sup>252</sup>. Otra de las ventajas de la metformina puede ser su posible acción antiinflamatoria, así parece que juega cierto papel inhibitorio sobre el NF- $\kappa$ B<sup>253</sup> (Receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma) y en la reducción de

los niveles de proteína C-reactiva (PCR)<sup>254</sup>, aunque no se ha demostrado dicho efecto en los resultados de un estudio que valora el uso de metformina en las agudizaciones de EPOC<sup>255</sup>. La metformina puede por tanto ser una alternativa más segura por el menor riesgo de hipoglucemias que otros antidiabéticos orales, aunque de nuevo los datos publicados que valoran su eficacia en la hiperglucemia inducida por esteroides, son limitados.

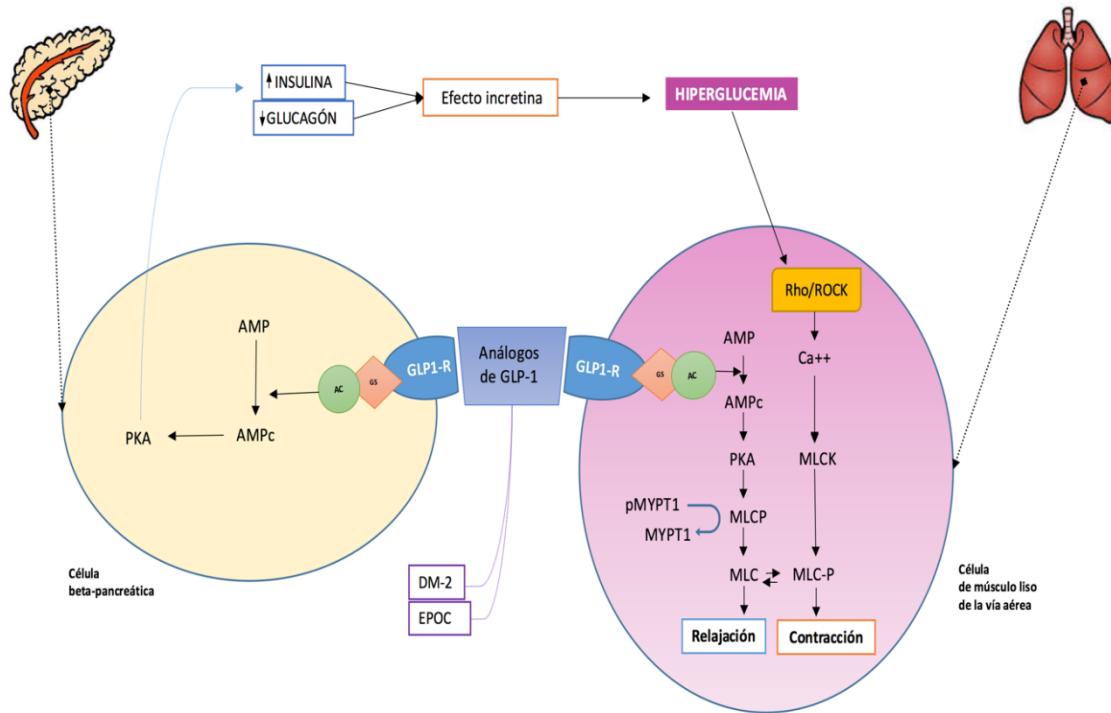
Hitchings *et al.*<sup>240</sup> valoraron el uso profiláctico de metformina en un estudio randomizado de 52 pacientes sin antecedente de diabetes, ingresados por agudización de su EPOC, comparado con placebo, sin observar diferencias en la glucemia media ni en estancia o mortalidad. Un estudio observacional<sup>256</sup> en 17 niños de 2-15 años con leucemia linfoblástica aguda, demostró su efectividad para el control glucémico al conseguir normalizar la glucemia en monoterapia en el 70,58% de los pacientes, sin presentar hipoglucemias ni datos de efectos adversos. Estos hallazgos se observan así mismo, en un ensayo doble ciego controlado con placebo en 29 pacientes adultos tratados con glucocorticoides, donde se demostró mejoría en la glucemia postprandial tras 4 semanas de tratamiento (164,30 vs 215,55 mg/dL, P = 0,005) en comparación con placebo<sup>257</sup>.

Quizás la mayor utilidad de la metformina es en aquellos pacientes que reciben un tratamiento crónico con GC. En el tratamiento crónico de la DM2 en pacientes con antecedente de EPOC, el uso de metformina se ha asociado con mejor expectativa de supervivencia<sup>258</sup> [5,2 (95% CI 4,5-5,8) años, vs. 1,9 (95% CI 1,1-2,6) años; p = 0.011]. También se ha propuesto la utilización de metformina para prevenir el desarrollo de hiperglucemia y otras complicaciones metabólicas asociadas al tratamiento crónico con GC. Seelig *et al.*<sup>259</sup>, en un estudio en 34 pacientes donde compararon metformina con placebo, observaron que el uso de metformina disminuía la insulinoresistencia y mejoraba la tolerancia a la glucosa a las 4 semanas de tratamiento concomitante con glucocorticoides en pacientes sin diabetes previa.

Hay que tener en cuenta que muchos pacientes tratados con glucocorticoides, presentan situaciones de insuficiencia renal o de hipoxia que suponen una contraindicación para el uso de metformina; además, su mecanismo de acción es lento, por lo que resulta ineficaz en situaciones agudas.

1.9.1.5 Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)

Las incretinas son una serie de hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. Las células intestinales liberan hormonas incretinas, GLP-1 y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).



**Figura 9.** Mecanismos de acción de glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

GLP-1 es una incretina estimulada por el aumento de glucosa que reduce la liberación de glucagón a través de su receptor (GLP1-R). También afecta directamente el tono bronquial pulmonar a través del Rho / ROCK y del cAMP. Abreviaturas: AC, adenilciclasa; GLP1-R, GLP1receptor; PKA, proteinquinasaA; pMYPT1, MYPT1fosforilada; MLC, cadena ligera de miosina; MLC-P, MLC-fosfato; MLCP, MLCfosfatasa; MLCK, quinasa de cadena ligera de miosina; MYPT1, miosin fosfatasa 1. (Adaptado de Cazzola *et al.*, 2017<sup>198</sup>)

Sus efectos más importantes conducen a la estimulación de la secreción de insulina por el páncreas, siendo responsables de hasta el 90% de la producción postprandial de insulina<sup>260</sup> y a la inhibición de la secreción pancreática de glucagón con la consiguiente disminución en los niveles de glucosa en sangre. DPP-4 es la enzima responsable de degradar el GLP-1 endógeno; la inhibición de esta enzima produce concentraciones elevadas de GLP-1 y GIP (Figura 9), incrementando la secreción de insulina y reduciendo la hiperglucemia<sup>261</sup>.

Por tanto, su mecanismo de acción fundamental, es la disminución de la glucemia postprandial, lo que convierte a estos fármacos en opciones a considerar para el



tratamiento de la hiperglucemia secundaria a esteroides, siendo considerados como una opción de primera línea para el tratamiento de la misma<sup>262</sup>. Al igual que en el caso de la metformina, su mecanismo de acción, hace que estos fármacos no tengan asociado riesgo de hipoglucemia y presenten un perfil de efectos secundarios favorable, además la enfermedad renal no supone contraindicación en su uso.

Otro aspecto a destacar es la expresión de DPP-4 en el pulmón, donde parece desempeñar un papel proinflamatorio, empeorando la afección respiratoria, principalmente en pacientes con patología obstructiva, a diferencia de GLP-1, cuyos receptores se encuentran también a nivel pulmonar y dónde parece desempeñar cierto papel broncodilatador<sup>263</sup>, características que podrían tener interés para afrontar el tratamiento de la diabetes en pacientes neumológicos.

Su aplicación clínica ha sido valorada en un pequeño conjunto de estudios, con muestra pequeña. Un estudio retrospectivo japonés<sup>264</sup> en 15 pacientes con tratamiento crónico con glucocorticoides, asoció el tratamiento durante al menos 6 meses con sitagliptina con una mejoría en la glucemia media (121 vs 195 mg / dL,  $p = 0,004$ ), descenso en la HbA1C (6.5% vs 7.6%,  $p < 0,001$ ) y una discreta pérdida de peso (58,9 vs 61,6 kg,  $P = 0.001$ ). Estos resultados no se confirman en un estudio europeo en 38 pacientes tratados con prednisolona, donde el tratamiento con 100 mg de sitagliptina no mejoró la hiperglucemia postprandial<sup>265</sup>. Actualmente hay un estudio en curso que analiza el efecto sobre el metabolismo glucémico en pacientes tratados con 30 mg de prednisolona al día y síndrome metabólico previo (Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00721552).

Otro estudio japonés<sup>266</sup> evaluó tras un periodo de 20-40 días el tratamiento con alogliptina en 11 pacientes con enfermedad renal crónica, y tratamiento con prednisolona. Alogliptina disminuyó la hiperglucemia posprandial (231,3 vs. 195,8;  $p=0,031$ ) y la cifra de HbA1C (5,11 vs. 4,90;  $p < 0,01$ ). Recientemente de nuevo también en Japón<sup>267</sup> se valoró en 11 pacientes en tratamiento crónico con corticoides la respuesta al tratamiento con DPP-4 mediante monitorización continua de glucosa, demostrando una mejoría en la glucemia media (139,6 vs. 124,7 mg/dL;  $p=0,003$ ), en la desviación media de los niveles de glucosa  $43,6 \pm 13,1$  mg/dL vs.  $35,1 \pm 13,9$  mg/dL;  $p=0,007$ ), y en las glucemias postprandiales, valoradas a las 3 horas de la ingesta (desayuno,  $137,1 \pm 37,5$  mg/dL vs.  $123,9 \pm 19,5$  mg/dL;  $p=0,047$ ; almuerzo,  $177,5 \pm 43,2$

mg/dL vs.  $157,5 \pm 28,9$  mg/dL,  $p=0,046$ ; y cena ,  $188,5 \pm 38,2$  mg/dL vs.  $155,7 \pm 34,4$  mg/dL,  $p=0,005$ ). Es destacable que alogliptina podría tener también cierto efecto en la mejoría de la función respiratoria según los datos de un estudio en pacientes con DM2<sup>268</sup>, donde se observó mejoría en parámetros espirométricos en el grupo de intervención de 81 pacientes diabéticos con mal control glucémico en monoterapia con insulina, aunque se desconoce si estos efectos se deben a la acción directa del fármaco o a la mejoría asociada del control glucémico.

#### 1.9.1.6 Agonistas del receptor de GLP-1

Los agonistas del receptor GLP-1 mejoran la secreción de insulina e inhibiendo la liberación de glucagón, además también tienen cierto efecto sobre el enlentecimiento del vaciado gástrico<sup>269</sup>. Son fármacos inyectables, que pueden dar efectos secundarios relacionados con el lugar de inyección y mayor frecuencia de intolerancia gastrointestinal en comparación con los inhibidores de DPP-4.

Los agonistas de GLP-1 constituyen una opción interesante para el tratamiento de la HGSGC al disminuir la resistencia a la insulina, además la administración de exendina-4, una hormona presente en la saliva del monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*), mimética de la incretina GLP-1 y de la que existen fármacos sintéticos (exenatida) ha demostrado tener un efecto reversor sobre la mortalidad en células pancreáticas inducida por dexametasona<sup>270</sup>, por lo que podría considerarse como una alternativa interesante, sobre todo en pacientes con tratamiento a largo plazo con glucocorticoides, aunque debe valorarse en nuevos estudios.

Únicamente encontramos en la bibliografía actual un estudio cruzado, aleatorizado, doble y ciego, controlado con placebo, que valoró el uso de exenatida<sup>271</sup> en 8 pacientes previamente sanos tratados con altas dosis de prednisona, dónde se redujo significativamente el área de glucosa bajo la curva tras comida, en comparación con placebo ( $p = 0,025$ ).

### 1.9.1.7 Inhibidores del transportador SGLT2

Estos fármacos inhiben el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT- 2), que se encuentra casi exclusivamente en los túbulos proximales de la nefrona. El cotransportador SGLT-2 reabsorbe aproximadamente el 90% de la glucosa que llega diariamente al túbulo contorneado proximal. La inhibición de SGLT- 2 reduce la glucemia mediante el bloqueo de la reabsorción de glucosa en el riñón y por tanto, incrementando la excreción de glucosa a través de la orina. Estos fármacos presentan una ventaja notable en comparación con otros antidiabéticos, al producir una pérdida asociada de aproximadamente 300 kcal al día, reduciendo el peso corporal. Son fármacos de reciente introducción, cuyo uso para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides apenas ha sido valorado.

A pesar de que a priori, podrían ser una opción útil para el tratamiento de la HGSGC los únicos datos disponibles por el momento parecen no demostrar mejoría en el control glucémico en 46 pacientes EPOC hospitalizados tratados con dapaglifozina en comparación con placebo<sup>272</sup>.

### 1.9.2 INSULINA

La insulina es la hormona «anabólica» por excelencia, que permite a nuestras células el aporte necesario de glucosa. A partir de esta glucosa, mediante los procesos de glucólisis y respiración celular, se obtendrá la energía necesaria en forma de ATP. La insulina se produce en el páncreas en los islotes de Langerhans, más concretamente en las células llamadas beta. La insulina posee una importante función reguladora sobre el metabolismo, sobre el que tiene los siguientes efectos:

- Promueve la glucólisis.
- Estimula la glucogenogénesis e inhibe la glucogenólisis.
- Favorece la síntesis de triacilgliceroles, estimulando la producción de acetil coenzima A (CoA) (al acelerar la glucólisis), y también estimula la síntesis de ácidos grasos a partir de acetil-CoA

La tecnología recombinante del ADN ha permitido disponer de insulina de una manera fácil y económica. Estas modificaciones alteran la farmacocinética y farmacodinamia,

intentando imitar la actividad basal y el pico de actividad de la insulina, de forma similar a la producida por las células beta del páncreas. Esto ha desplazado a las insulinas “clásicas” a partir de insulina humana, aunque mantienen cierto papel.

El tratamiento de la hiperglucemia secundaria a GC con insulina resulta inevitable con frecuencia, dado que como se ha expuesto anteriormente el mecanismo fundamental de la HGSGC es la resistencia a la insulina inducida por los glucocorticoides y la inhibición de su biosíntesis y liberación. Actualmente se considera que la insulinización es el tratamiento de elección para el tratamiento de la HGSGC en el medio hospitalario y en aquellas situaciones que cursen con glucemias  $> 200$  mg/dl<sup>273</sup>. Parece que la insulina puede usarse de manera segura y efectiva en pacientes con hiperglucemia inducida por GC aunque, de nuevo, contamos con la limitación de la escasa evidencia basada en estudios clínicos sobre la utilización de pautas de insulina para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a GC, punto sobre el que distintas sociedades científicas como la AACE y la ADA<sup>274</sup> y diversos expertos pusieron el foco hace ya más de una década, insistiendo en la necesidad de propuesta de protocolos de tratamiento de la HGSGC que debieran ser convenientemente valorados.

Las pautas de tratamiento con corticoesteroides se suelen caracterizar por dosis altas inicialmente, con una reducción progresiva a medida que la enfermedad subyacente mejora, eso hace que los cambios de glucemia se produzcan de forma rápida, impidiendo el ajuste adecuado de tratamiento con el uso de antidiabéticos orales. Además de esta circunstancia, las situaciones de glucemia  $> 200$  mg/dL, deben hacernos decantar por el tratamiento con insulina, al proporcionar un inicio de acción inmediato, un poder hipoglucemiante ilimitado y una valoración de ajuste relativamente sencilla.

La selección de un régimen de insulina apropiado debe basarse en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, tanto de las insulinas empleadas, como del tratamiento glucocorticoideo pautado. A continuación se exponen las características de las distintas insulinas disponibles actualmente, excluyendo las nuevas insulinas ultrarápidas, aun no disponibles resumidas en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Tipos de insulina disponibles en función de su duración de efecto.

NPH, neutral protamine Hagedorn; NPL, insulín lispro protamín.

| Tipo de Insulina           | ACCIÓN RÁPIDA                                  | ACCIÓN CORTA     | ACCIÓN INTERMEDIA | ACCIÓN LARGA (BASAL)                                   |
|----------------------------|--|------------------|-------------------|--|
| Ejemplos                   | Faster Aspart<br>Aspart<br>Lispro<br>Glulisina | Insulina Regular | NPH<br>NPL        | Glargina 100<br>Glargina 300*<br>Determir<br>Degludec* |
| Inicio De Acción (Minutos) | 10-15  | 30-60            | 60-120            | 60-360   |
| Pico de Acción (Horas)     | 1  | 2-4              | 3-8               | No pico  |
| Duración (Horas)           | 3-4  | 6-8              | 12-15             | 22-24<br>>24*  |

### 1.9.2.1 Análogos de Insulina de Acción Rápida

Se dispone de insulina lispro, asparta y glulisina (Humalog®, Novorapid® o Apidra®), que son análogos de insulina de acción rápida, que como ya se ha referido, son un tipo de insulinas con alguna modificación molecular que permite cambiar su comienzo de acción o su duración.

- La insulina lispro (insulina humana Lis B28, Pro B29) fue la primera en aparecer en el mercado hace más de 20 años, esta molécula se logró con la inversión de 2 aminoácidos, prolina y lisina, en las posiciones 28 y 29 de la cadena B de la molécula de insulina humana. Desde el punto de vista farmacocinético, la insulina lispro tiene un inicio de acción rápida de aproximadamente 5-15min y una duración de acción reducida de 2-4h.
- La insulina asparta es el segundo análogo de insulina de acción rápida que apareció en el mercado español. Se diferencia estructuralmente de la insulina humana regular en la sustitución de prolina en la posición 28 de la cadena B de la insulina por ácido aspártico. Esta sustitución disminuye la tendencia de la molécula de insulina a formar hexámeros, lo cual determina sus características farmacocinéticas. Su acción se inicia a los 10-20 min tras la inyección; alcanza un pico máximo de acción a la 1-3h, con una duración entre 3 y 5h.

- La insulina “faster” asparta es el más reciente de los análogos de insulina de acción rápida que ha aparecido en nuestro mercado. Se trata de una modificación de la insulina aspártica incorporando dos excipientes adicionales: nicotinamida (vitamina B3) y arginina. La adición de estos dos excipientes consigue una absorción más rápida en comparación con la insulina aspártica, lo que modifica sus propiedades farmacocinéticas iniciando su acción inmediatamente tras la inyección y presentando una menor duración.
- La insulina glulisina. Es un análogo se produce modificando en la molécula de insulina humana del aminoácido asparagina en la posición B3 por lisina, y la lisina en la posición B29 por glutamina. Los datos disponibles de estudios farmacocinéticos de la insulina glulisina son comparables con los obtenidos con la insulina lispro y la duración de su acción es entre 5 y 6h.

En síntesis, los análogos de insulina de acción rápida comienzan a ser activas a los 10-15 minutos de haberse inyectado. Su pico de actividad es a los 30-90 minutos y duran entre 3 y 4 horas. Estas propiedades hacen que su perfil de acción sea actualmente el más parecido a la liberación fisiológica por el páncreas de una persona sin diabetes. Esto hace que se administre justamente antes de iniciar la ingesta, a diferencia de la insulina humana regular que debe inyectarse de 30-60 minutos antes de la ingestión de los alimentos<sup>275</sup>.

### 1.9.2.2 Insulinas de Acción Corta

También llamada insulina soluble o cristalina. Se trata de una insulina humana; actualmente se dispone de la Humulina Regular® y la Actrapid®. Estas insulinas comienzan a ser activas a los 30-60 minutos de haberse administrado. Su pico de actividad es a las 2-3 horas y su duración es de 5-7 horas. Generalmente se utilizan para cubrir la elevación postprandial de glucemia, aunque su perfil de acción no se ajusta demasiado a la forma de actuar de la insulina liberada por el del páncreas de una persona sin diabetes y su utilización ha caído en desuso tras la aparición de los análogos de acción rápida.

### 1.9.2.3 Insulinas de Acción Intermedia

Se denomina Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) a la insulina humana a la que se le ha añadido una proteína (protamina) para que su absorción sea más lenta, de esta manera su duración es de 10 a 13 horas. Tiene un pico de acción entre 4 y 7 horas después de haberse pinchado y comienza a ser activa a la 1-2 horas. La insulina NPH es muy variable en su actividad de un día a otro. Del mismo modo, la prednisona y la prednisolona tienen un pico de acción a las 4 a 8 horas y una duración de 12 a 16 horas, lo que resulta superponible a la acción de la NPH. Esto hace que clásicamente se haya propuesto su uso para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.

### 1.9.2.4 Análogos de Insulina de Acción Larga (Basal)

- Detemir (Levemir®). Esta molécula es un análogo de insulina de acción prolongada obtenido mediante la adición de un ácido graso de 14 carbonos (ácido mirístico) en posición B29, además se elimina el aminoácido treonina en la posición 30. Esto permite que la molécula se una en forma reversible a la albúmina; de este modo la insulina detemir circulante está unida a albúmina en más del 98% y solo su fracción libre puede unirse a los receptores de insulina de las células diana, lo que permite prolongar la duración de su acción. Tiene una duración de acción de unas 16-20 horas, si bien la respuesta farmacodinámica es proporcional a la dosis (efecto máximo, duración de acción y efecto total).
- Glargina U100 (Lantus®), se trata de un análogo de insulina que se obtiene al añadir 2 moléculas de arginina en la región C terminal de la cadena B y la sustitución de la arginina por glicina en la posición A21 de la cadena A. Tras su administración por vía subcutánea se produce un perfil de concentración plasmática, sin picos a lo largo de 20-24h; su acción comienza 1-2h después de administrarse por vía subcutánea y no tiene un pico de actividad muy acusado<sup>276</sup>. Esto le hace ser una candidata ideal como insulina basal. Tiene más variabilidad en su absorción que la insulina Levemir® y menos que la NPH. Además, su disponibilidad parece decrecer a partir de las 16 horas. Los ensayos clínicos que han comparado la insulina glargina administrada a la hora de acostarse con la

insulina NPH administrada tanto una como dos veces al día, han demostrado que la insulina glargina produce valores de glucemias en ayunas menores y menos episodios hipoglucémicos que en los pacientes tratados con insulina NPH<sup>277</sup>. La disminución del número de hipoglucemias es una constante en los estudios realizados en diabéticos tipos 1 y 2, sobre todo los episodios hipoglucémicos nocturnos son menos frecuentes en comparación con NPH<sup>278</sup>.

- Glargina U300 (Toujeo®), se trata de insulina Glargina concentrada, lo que modifica sus propiedades, aumentando su durabilidad.
- Degludec (Tresiba®), se trata de otra insulina de acción prolongada disponible en España desde el año 2016. Es el análogo de insulina de larga duración de más reciente introducción. Presenta la misma secuencia de aminoácidos que la insulina humana a excepción de treonina en la posición 30 de la cadena B (Des-B30) y la adición de un ácido graso de 16 carbonos en la posición 29. Estas modificaciones permiten que insulina degludec precipite en el tejido subcutáneo formando un depósito que se disocia de forma predecible.

#### 1.9.2.5 Insulinas Premezcladas

La insulina NPH puede mezclarse tanto con análogos de insulina de acción rápida como con insulina de acción corta. Estas mezclas incluyen varias combinaciones, en donde el primer número se refiere a la proporción de insulina rápida o corta que compone la mezcla, y el segundo a la proporción de insulina NPH.

El beneficio de la insulina premezclada deriva de la asociación de la insulina de acción rápida y de acción prolongada. No es necesario mezclar la insulina, y hay una sola inyección. La desventaja es que cuando se incrementa o disminuye la dosis en una mezcla, la cantidad tanto de la insulina de acción corta como de la insulina de acción rápida cambia, lo que incrementa el riesgo de oscilaciones en el nivel de glucosa, produciendo situaciones de hiper o hipoglucemia.



### 1.9.2.6 Pautas de tratamiento con insulina

La administración subcutánea es el modo preferido para la insulina en el paciente no crítico, si bien en situaciones excepcionales, de hiperglucemia no controlada, debe recurrirse al uso de pautas de insulina intravenosa.

A la hora de abordar el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides encontramos dos enfoques distintos: pauta móvil y pauta bolo-basal.

#### 1.9.2.6.1 Estrategia basada en Bolos de Insulina (Pauta Móvil)

Se trata de una estrategia de tratamiento basada en la utilización de 'bolus' de insulina de acción rápida o corta de forma previa a la ingesta. Esta estrategia en el caso de la HGSGC parte de la observación de que, mientras que las concentraciones de glucosa en ayunas en pacientes tratados con GC en dosis única diaria son normalmente cercanas a niveles considerados aceptables de control glucémico, los niveles de glucosa aumentan después del desayuno y particularmente después del almuerzo, con un declive gradual hacia la noche<sup>97</sup>.

Esta circunstancia se ha interpretado fisiopatológicamente como un defecto específico en la secreción de insulina postprandial, que por tanto debe abordarse con insulina que desarrolle su acción en este momento. Su aplicación fue valorada por Trence *et al.*<sup>109</sup> quienes propusieron una pauta de tratamiento basada en bolos de insulina rápida administrados previamente a la ingesta, en donde la dosis inicial se calculaba en valor de 0,1U/kg de peso en cada comida, con un ajuste posterior de dosis basado en glucemia preprandial, mediante un factor sumativo de +0,04 U/kg de peso en caso de que las glucemias fueran de 200-300 mg/dl y de +0,08U/kg de peso en caso de glucemias > 300 mg/dl.

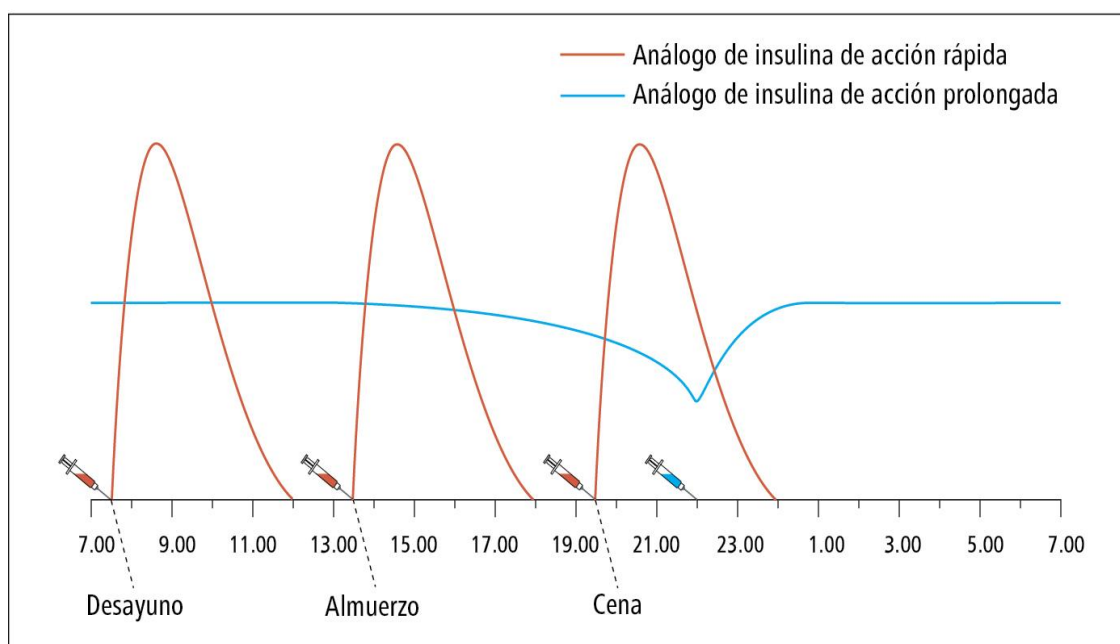
Varios estudios han demostrado sin embargo que estas pautas basadas en bolos de insulina rápida ajustados por glucemia (pauta móvil o en escala), comúnmente utilizada de forma generalizada en medio hospitalario hasta hace pocos años, no son aceptables como régimen único en pacientes con diabetes, ya que conlleva alto riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia<sup>279</sup>.

En el caso concreto de la HGSGC, las pautas basadas en tratamiento con bolos de insulina preprandial no han demostrado ser lo suficientemente eficaces, sugiriéndose que la resistencia a la insulina inducida por los GC presenta un carácter circadiano, determinando que la sensibilidad y resistencia a la insulina sean cambiantes a lo largo del día. Tener esta circunstancia en cuenta, además de los cambios en la dosis de insulina en función de la glucemia preprandial complica en sobremanera la posibilidad de disponer de protocolos sencillos para el tratamiento. Esto no implica que la pauta basada en bolos de insulina no pueda resultar efectiva, pero requiere de modificaciones terapéuticas constantes, que dificultan la complejidad de una terapia intermitente de inyección múltiple.

#### 1.9.2.6.2 Estrategia basada en pauta Bolo-Basal

Esta opción de manejo se considera una pauta más fisiológica, ya que el principal objetivo en el tratamiento de la diabetes es imitar en lo máximo posible el funcionamiento del páncreas de una persona sin diabetes. Esto se debe a que el páncreas en un paciente sin diabetes produce una pequeña cantidad de insulina de forma continua (basal), que resulta necesaria para regular la salida de glucosa del hígado en periodos de ayuno (gluconeogénesis), entre otras acciones. Cada vez que se produce una ingesta, el páncreas secreta una cantidad de insulina mayor en un corto periodo de tiempo, en relación al estímulo que se produce por el incremento en la glucemia (bolo).

Actualmente las pautas indicadas por las principales sociedades científicas, como es el caso de la Endocrine Society<sup>280</sup>, están basadas en una estrategia denominada “bolo-basal”, en la que se utiliza un análogo de insulina basal o de larga duración de administración subcutánea (Glargina, degludec o detemir) administrada una vez al día o en una insulina de acción intermedia (NPH) administrada dos veces al día, que se combina con insulinas de acción corta (regular) o de análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart, glulisina) antes de las comidas. Clásicamente, se postula el reparto inicial de dosis en proporción 50/50 entre insulina de acción rápida y de acción prolongada, que posteriormente se modifica en función del evolutivo posterior en la glucemia (Figura 10).



**Figura 10.** Representación de la estrategia de insulinización según pauta bolo-basal.

Estrategia basada en la administración de análogos de insulina de acción rápida y de análogos de insulina de acción prolongada. (Adaptado de Dailey et al., 2004<sup>281</sup>)

Las estrategias basadas únicamente en la administración de bolos de insulina, conocidas como “pauta móvil”, utilizadas de forma habitual en las pasadas décadas, han sido claramente superadas por las estrategias de tratamiento con insulina en pauta “bolo-basal”, como se demuestra en distintos estudios comparativos realizados en los últimos años, demostrando su mayor eficacia y seguridad para el manejo intrahospitalario de los pacientes con hiperglucemia o diabetes<sup>282</sup>.

Gosmanov *et al.*<sup>283</sup> compararon ambas estrategias en 40 pacientes hematológicos tratados con altas dosis de dexametasona, objetivando una menor glucemia media en el grupo tratado con estrategia ‘bolo-basal’ utilizando insulina Glargina U100 [ $301 \pm 57$  mg/dL vs.  $219 \pm 51$  mg/dL ( $p < 0,001$ )], a expensas eso sí de mayor dosis de insulina y sin que se consiguieran beneficios clínicos sobre estancia o mortalidad.

Otro estudio<sup>284</sup> de patología respiratoria valoró 410 ingresos por fibrosis pulmonar, comparando el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a corticoides en base a ‘pauta móvil’ con una pauta ‘bolo-basal’ utilizando insulina NPH como insulina basal,

encontrando que a partir del tercer día el control glucémico era mejor en el grupo de tratamiento con NPH: 157,2 (36,1) vs. 181,8 (38,0) mg/dL ( $p = 0,03$ ).

En nuestro entorno, Agudo *et al.*<sup>285</sup> valoraron la seguridad y eficacia de un protocolo para el tratamiento de la HGSGC en pacientes neumológicos basado en pauta bolo-basal con insulina Glargina 100, frente a la práctica habitual (65% tratados con pauta móvil), consiguiendo un descenso de 15 mg/dL en la glucemia media durante la hospitalización sin incremento del riesgo de hipoglucemia.

Otra estrategia derivada de la bolo-basal para el control glucémico es la denominada “basal-plus”, que tiene el objetivo de disminuir el número de inyecciones de insulina subcutánea necesarias y que podría tener su utilidad en relación con el patrón cambiante de resistencia a la insulina en estos casos. Consistiría en la administración de un análogo de insulina de acción lenta como insulina basal, y la administración de un análogo de acción rápida en la ingesta principal (generalmente la comida).

#### 1.9.2.7 [Insulinas intermedias vs. Insulinas de larga duración como insulina basal](#)

Los protocolos habituales utilizados en la práctica clínica se basan en estrategias de uso de análogos de insulina de larga duración, como insulina basal. Sin embargo, quizás esta no sea la mejor estrategia para cubrir adecuadamente el perfil de hiperglucemia en la HGSGC.

Umpierrez *et al.*<sup>286</sup> fueron los primeros en valorar en pacientes ingresados con DM2 si el uso de análogos de insulina de larga duración (Levemir) suponía algún tipo de ventaja sobre la utilización de insulinas intermedias (NPH), sin encontrar diferencias significativas en mejoría del control glucémico ni en la incidencia de hipoglucemia.

Años más tarde, Burt *et al.*<sup>287</sup> realizaron un estudio en 24 pacientes con DM2 tratados con dosis altas de prednisolona utilizando una pauta bolo-basal basada en Glargina U100 e insulina lispro, comparado con 42 pacientes diabéticos sin corticoterapia. En este estudio se objetiva un control insuficiente en el periodo de 17:00-21:00 h, a pesar de utilizar dosis de 0,7 U/kg de insulina en los pacientes con prednisolona, motivo por el que los autores, consideran que el uso de Glargina U100 resulta insuficiente para adaptarse al perfil de acción de los GC.

Por este motivo, desde hace años se han buscado nuevas estrategias para el abordaje de la HGSGC; idealmente elaborando pautas de una insulina que tenga un mecanismo de acción superponible al perfil de hiperglucemia que producen los glucocorticoides, podremos evitar este efecto. La insulina intermedia protamina neutra Hagedorn (NPH) presenta propiedades farmacocinéticas que pudieran hacerla más útil para el tratamiento de la hiperglucemia inducida por prednisona y prednisolona.

El estudio realizado previamente por Burt *et al.*<sup>112</sup> en 2011 demostraba en pacientes no diabéticos tratados con glucocorticoides (prednisona y prednisolona) por agudizaciones de EPOC que el efecto hiperglucémico máximo ocurre después de 6-8 horas de administrar el tratamiento con prednisolona, en periodo postprandial y con una duración de aproximada de 12 a 16 horas.

Clore y Thurby-Hay<sup>288</sup> fueron los primeros, que abordaron realizar una modificación del enfoque terapéutico clásico de la HGSGC a partir de estos hallazgos, considerando, que reconociendo el hecho de que los GC aumentaban principalmente la glucemia postprandial, la resistencia a la insulina era variable a lo largo del día, lo que explicaba la situación de hiperglucemia vespertina, incluso tras un ayuno de 4-6 horas, lo que haría que el requerimiento de insulina basal aumentase en dichos periodos. Por tanto, plantearon una alternativa de tratamiento, basada en el uso insulina neutra protamina Hagedorn (NPH), recomendando que la dosis inicial de insulina NPH se basara en la dosis de prednisolona administrada y el peso del paciente. Posteriormente Pérez *et al.*<sup>289</sup>, en una completa revisión sobre el tema, realizaron en 2014 una modificación de las pautas de tratamiento con NPH postuladas previamente para el tratamiento de la HGSGC, basadas igualmente en dosis de GC empleada y peso.

La eficacia clínica de las pautas de tratamiento basadas en NPH vs. Glargina ha sido valorada en varias ocasiones, aunque por estudios de escaso número de pacientes. Dhital *et al.*<sup>290</sup> valoraron el uso de NPH en comparación con Glargina U100 como insulina basal en pauta bolo-basal, sin encontrar diferencias en la glucemia, pero presentando el grupo de pacientes tratado con NPH una menor dosis de insulina tanto en forma de insulina basal (0,27 UI/kg vs. 0,34 UI/kg) como de insulina rápida (0,26 UI/kg vs 0,36 UI/kg).

Similares fueron los resultados del grupo de Burt *et al.*<sup>291</sup>, que aporta el valor añadido de realizar medición continua de glucosa en 50 pacientes tratados con altas dosis de

corticoides, a los que se aleatorizaba a tratamiento bolo-basal con NPH vs. Glargina U100, no encontrando diferencias en el perfil glucémico, y con una dosis de insulina fue algo inferior en el caso de NPH, sin alcanzar diferencias significativas, si bien se trata de un estudio limitado porque sólo se realizó seguimiento durante un máximo de 3 días.

Un estudio indio<sup>292</sup> comparó en 77 pacientes un protocolo basado en insulina NPH con otro basado en Glargina U100, encontrando de nuevo mejores resultados en valores de glucemia y variabilidad glucémica en el grupo tratado con NPH.

Por el contrario, otro estudio en este caso español<sup>293</sup>, randomizado de 53 pacientes, 31 de los cuales disponía de datos de datos de MCG (Monitorización continua de glucosa), no encontró diferencias en el control glucémico por tipo de insulina, ni en la variabilidad glucémica que resultó elevada en ambos grupos. Únicamente destaca una tasa de hipoglucemia menor en el grupo de tratamiento con glargina, aunque sin diferencias estadísticas.

### 1.9.3 MANEJO INTRAHOSPITALARIO DE LA HGSGC

Como se ha referido en repetidas ocasiones anteriormente el abordaje terapéutico de la HGSGC en el medio hospitalario, tanto en pacientes críticos como no críticos, no dispone de unas indicaciones precisas, por lo que la práctica clínica habitual se basa principalmente en datos provenientes de ensayos clínicos de pequeño tamaño muestral y revisiones de expertos.

Es importante recordar que, ante una situación de hiperglucemia intrahospitalaria en un paciente sin antecedente de diabetes (definida la misma como glucemia durante la hospitalización >140 mg/dl, >180 mg/dl o >200 mg/dl, según distintos autores), se debe descartar la posibilidad de que se trate de una diabetes previa no diagnosticada, que vendría determinada por una cifra de HbA1c al ingreso > 6,5%.

En 2012 Umpierrez *et al.*<sup>114</sup> publicaron una guía clínica para el manejo de la hiperglucemia intrahospitalaria. En el caso concreto de pacientes tratados con GC, indica que debe realizarse determinación de glucemia post-cena en todos los pacientes, pudiéndose suspender si el paciente permanece en valores de

normoglucemia (definida como cifras de glucemia preprandial <140 mg/dl) sin tratamiento con insulina al cabo de 48 horas. En caso de que se objetivasen valores >140 mg/dl, el paciente requiere monitorización de glucosa durante el resto del día e inicio de tratamiento adecuado, recomendándose el uso de pautas de insulina basadas en estrategia bolo-basal. La dosis de insulina inicial y su posología deben ser adaptadas en función de la gravedad de la hiperglucemia, el tipo de corticoesteroide empleado y la duración del tratamiento, aunque una referencia válida podría ser el cálculo de dosis inicial de 0,3 a 0,5 U/kg. Asimismo, plantean como alternativa la posibilidad del uso de insulina intravenosa en aquellos casos de hiperglucemia severa.

Más recientemente, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en sus *Standards of Medical Care in Diabetes*<sup>294</sup>, señala que el tipo de glucocorticoide y la duración del tratamiento son los elementos fundamentales para determinar los regímenes de insulina a emplear para el tratamiento de la HGSGC, optando generalmente por pautas bolo-basal, en los que tanto insulinas de acción intermedia como de acción prolongada, pueden ser utilizadas como insulina basal, sin establecer más indicaciones en cuanto al cálculo de dosis, ni a la distribución de la misma.

#### 1.9.4 MANEJO AMBULATORIO DE LA HGSGC

Actualmente no existen pautas estructuradas para el manejo al alta o ambulatorio de la HGSGC. En cualquier caso, se recomienda un seguimiento al alta hospitalaria en aquellos pacientes que mantengan tratamiento con corticoides, por parte bien de atención primaria o bien de especializada en todos los casos dentro de las 2 primeras semanas, para evitar situaciones de hiper/hipoglucemia.

El manejo debe individualizarse, optando por las distintas opciones de tratamiento en función del entorno del paciente. Todos los pacientes autosuficientes con tratamiento a largo plazo con corticoides deben instruirse sobre la automonitorización de glucemia para tratar de mantener los valores de glucemia dentro de los objetivos marcados<sup>295</sup>.

La complejidad de aprender cómo inyectarse insulina y medir la glucosa en sangre varias veces al día, especialmente cuando solo se requiere por un corto período de tiempo, marcado por pautas cortas de corticoterapia en dosis descendente, resulta un

hándicap para la utilización de estrategias basadas en la pauta 'bolo-basal' con múltiples dosis de insulina, además, el riesgo de hipoglucemia puede ser mayor en estas ocasiones. Esto hace que algunos autores propongan la utilización de NPH en dosis única coincidiendo con la toma de corticoide, en caso de que sea necesario iniciar la insulinización domiciliaria.

En cuanto al tratamiento no insulínico, el uso de inhibidores de DPP-IV, metformina y análogos de GLP-1 constituyen alternativas de tratamiento en monoterapia o combinación, en situaciones de hiperglucemia leve o moderada (<200 mg/dl).



## **1.10 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**

La hiperglucemia secundaria a glucocorticoides es una constante en la práctica clínica. Sin embargo, su prevalencia no ha sido del todo bien establecida, con frecuencia se infradiagnostica y también se desconoce el papel que esta situación tiene en la morbimortalidad de los pacientes.

En los pacientes hospitalizados por patología respiratoria, el uso de glucocorticoides sistémicos a altas dosis resulta el pilar del tratamiento en multitud de afecciones. En estos pacientes, la aparición posterior de hiperglucemia y el abordaje de la misma genera una problemática frecuente que constituye un motivo frecuente de interconsulta a los especialistas de endocrinología y nutrición.

Aparte de su elevada frecuencia, la hiperglucemia en el paciente hospitalario resulta de importancia por su asociación a mayor morbimortalidad, también observada en el caso de tratarse de hiperglucemia secundaria al uso de glucocorticoides (HGSGC). El tratamiento de esta hiperglucemia busca disminuir esta morbimortalidad, para conseguirlo se debe adaptar a la etiología y características de la misma.

Actualmente, las recomendaciones de abordaje terapéutico de la HGSGC se basan en opiniones de expertos, sin disponer de guías clínicas que describan las principales recomendaciones. Además, apenas hay estudios que hayan valorado su eficacia en el control glucémico ni sobre la morbimortalidad.

Dada la notable ausencia de conocimientos en este campo, se ha realizado el presente trabajo con la intención de mejorar el abordaje de esta situación. Las hipótesis y objetivos del mismo se describen a continuación.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



## 2.1 HIPÓTESIS:

La implantación de un protocolo de diagnóstico y tratamiento precoz de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides implica:

- Mejoría en el control glucémico de los pacientes.
- Aumento del rendimiento diagnóstico (incremento del número de pacientes con hiperglucemia secundaria a glucocorticoides diagnosticado).
- Mejoría de parámetros clínicos: disminución de posibles complicaciones asociadas a mal control glucémico (mortalidad intrahospitalaria, reingresos a 90 días y estancia hospitalaria más prolongada).

## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Determinar la mejoría en el control glucémico tras la implantación de un protocolo de diagnóstico precoz y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes hospitalizados y sus implicaciones en variables clínicas:
  - Relacionadas con el control glucémico (media de glucemia, variabilidad glucémica, tiempo en hiperglucemia, tasa de hipoglucemias y diferencia de HbA1c previa vs. posterior a la hospitalización).
  - Relacionadas con el tratamiento hipoglucemiante (necesidades de insulina).
  - Relacionadas con morbimortalidad (estancia, reingresos y mortalidad).

### 2.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la prevalencia de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes neumológicos que reciben tratamiento con corticoterapia sistémica durante la hospitalización en nuestro medio hospitalario.

- Identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides (HGSGC).
- Valorar la posible relación de la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides con peores resultados clínicos (mortalidad, reingresos y estancia hospitalaria).
- Valorar la aplicabilidad del protocolo diseñado para el tratamiento de la HGSGC en nuestro medio hospitalario:
  - Aumento de la tasa de diagnóstico de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.
  - Modificaciones en práctica clínica en cuanto al tratamiento hipoglucemiante utilizado.
  - Influencia sobre las interconsultas derivadas a la sección de Endocrinología y Nutrición.
- Comparar los resultados entre pacientes con antecedente de diabetes tratados con insulina NPH según el protocolo vs. pacientes tratados con insulina Glargina U 100 según la práctica habitual.
  - Relacionadas con el control glucémico (media de glucemia, variabilidad glucémica, tiempo en hiperglucemia e hipoglucemias).
  - Relacionadas con el tratamiento hipoglucemiante (necesidades de insulina).
  - Relacionadas con morbimortalidad (estancia, reingresos y mortalidad).
- Comparar los resultados entre pacientes sin antecedente de diabetes tratados con insulina NPH según el protocolo vs. pacientes tratados con pauta móvil de insulina regular según la práctica habitual.
  - Relacionadas con el control glucémico (media de glucemia, variabilidad glucémico, tiempo en hiperglucemia e hipoglucemias).
  - Relacionadas con el tratamiento hipoglucemiante (necesidades de insulina).
  - Relacionadas con morbimortalidad (estancia, reingresos y mortalidad).

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

---





### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, observacional analítico. Aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

### **3.2 TAMAÑO MUESTRAL**

Se valoraron un total de 565 pacientes, reclutándose a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de estudio, 323 pacientes corresponden al Grupo 1 (Grupo Control) y 208 al Grupo 2 (Grupo protocolo).

Al hacerse coincidir el periodo de estudio con el pico de incidencia en las hospitalizaciones relacionadas con patología respiratoria muy relacionada con infecciones víricas en los meses de invierno, incluimos a todos los pacientes hospitalizados que cumplieran los criterios de inclusión y que no tenían ningún criterio de exclusión, para contar con el mayor muestreo posible.

### **3.3 POBLACIÓN A ESTUDIO**

#### **3.3.1 GRUPO 1 (CONTROL): PREVIO A LA IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HGSGC**

##### **3.3.1.1 Criterios de inclusión**

Pacientes ingresados a cargo del Servicio de Neumología en la 4ª planta de hospitalización del Hospital Virgen Blanca del CAULE, que hayan recibido tratamiento con corticoterapia por vía sistémica (oral o intravenosa) durante su estancia, durante el periodo del 1 de Noviembre de 2014 al 28 de Febrero de 2015.

### 3.3.1.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Mujeres gestantes.
- Pacientes que precisan traslado a unidad de críticos durante la hospitalización.
- Pacientes trasladados de centro hospitalario.
- Pacientes con 3 o menos determinaciones de glucemia durante la hospitalización.

### 3.3.2 GRUPO 2 (DE INTERVENCIÓN): POSTERIOR A LA IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HGSGC:

#### 3.3.2.1 Criterios de inclusión:

Pacientes ingresados a cargo del Servicio de Neumología en la 4ª planta de hospitalización del Hospital Virgen Blanca del CAULE, que hayan recibido tratamiento con corticoterapia por vía sistémica (oral o intravenosa) durante su estancia, durante el periodo del 1 de Diciembre de 2016 al 28 de Febrero de 2017.

#### 3.3.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Mujeres gestantes.
- Pacientes que precisan traslado a unidad de críticos durante la hospitalización.
- Pacientes trasladados de centro hospitalario.
- Pacientes con 3 o menos determinaciones de glucemia durante la hospitalización.

### **3.4 PROTOCOLO DEL ESTUDIO:**

#### **3.4.1 PROCESO DE SELECCIÓN:**

El listado inicial de los pacientes de la muestra fueron extraídos con la herramienta Savana Manager<sup>®</sup>.

- 673 pacientes fueron hospitalizados en el servicio de Neumología durante el periodo comprendido entre el 1 de Noviembre de 2014 y el 28 de Febrero de 2015
  
- 590 pacientes fueron hospitalizados en el servicio de Neumología durante el periodo comprendido entre el 1 de Diciembre de 2016 y el 28 de Febrero de 2017 (Grupo 2, Protocolo).

Con esta herramienta, se obtuvieron también los datos de aquellos pacientes que recibieron tratamiento con corticoides sistémicos durante la hospitalización, siendo cotejados con los datos facilitados por el Servicio de Farmacología Clínica, a través del registro propio de administración de tratamientos durante la hospitalización, de donde se extrajeron los datos de aquellos pacientes tratados con corticoides por vía sistémica durante la hospitalización en el servicio de Neumología durante los periodos de estudio.

Inicialmente se incluyeron de este modo 323 pacientes en el Grupo 1 (Control) y 198 en el Grupo 2 (Protocolo). Se descartaron aquellos que fueron trasladados de servicio o centro durante la hospitalización y aquellos casos a los que no se realizó un mínimo de 3 determinaciones de glucemia durante la hospitalización, quedando un total de 207 pacientes (98 y 109 respectivamente), tal y como se expone en el siguiente diagrama de flujo (Figura 11).

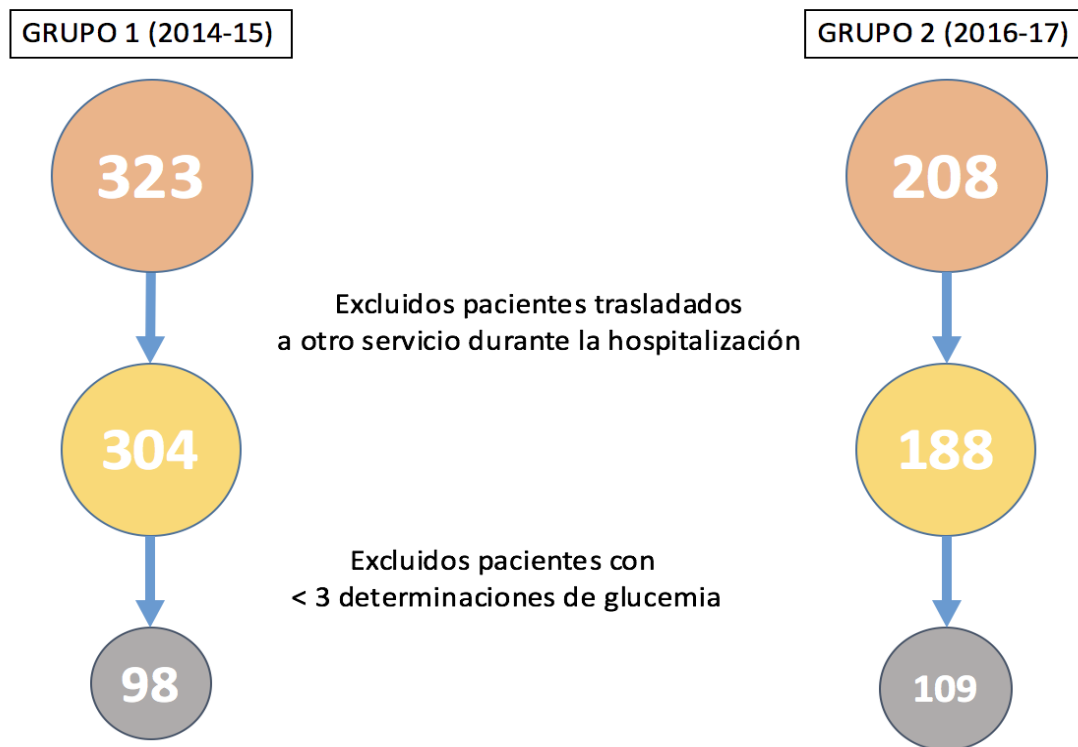


Figura 11. Algoritmo de selección de los pacientes

### 3.4.2 CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Científicas (CEIC) del CAULE (Anexo 2). Todos los datos obtenidos de los pacientes se tratan de forma anónima. Al tratarse de un estudio retrospectivo, y dada la dificultad que confiere obtener el consentimiento informado de cada paciente en este tipo de estudios, éste no fue aplicado.

El presente estudio se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometieron a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio fuese separado de los datos de identificación personal de modo que se asegurase el anonimato del paciente; respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre),

el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad de los datos recogidos para el estudio, tendrán acceso los mismos. Sólo se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada.

Una vez terminado el estudio los datos y muestras fueron codificados para su utilización futura.

### 3.4.3 RECOGIDA DE DATOS:

Los datos clínicos de los pacientes fueron recogidos por el investigador principal en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio. Cada CRD fue codificado, protegiendo la identidad del paciente. Los datos se recogieron mediante cuestionario, utilizando distintas fuentes como fueron la base de datos de la aplicación “Gacela Care”, la intranet del CAULE y la historia clínica de cada paciente.

### 3.4.4 PROTOCOLO DEL CAULE PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO:

En Febrero de 2016 se aprobó con el respaldo de los Servicios de Medicina Interna, Neumología y Endocrinología y Nutrición del Complejo Asistencial Universitario de León, un protocolo propio con la finalidad de facilitar el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia en pacientes tratados con corticoides.

Dicho protocolo se presentó en 3 sesiones clínicas a los facultativos del servicio de Neumología del centro, con la finalidad de incorporarlo a la práctica clínica habitual.

### Diagnóstico y cribado:

Debe monitorizarse la glucemia pre-prandial, previa a la ingesta de la cena durante al menos los 3 primeros días de tratamiento, en todo paciente hospitalizado que reciba tratamiento con corticoterapia sistémica.

Se considera que el paciente presenta HGSGC si se objetiva una cifra de glucemia >200 mg/dl.

### Objetivos de tratamiento:

Se consideran válidos valores de glucemia preprandial <140 mg/dl y postprandial <180 mg/dl.

### Pautas de tratamiento (Anexo 3):

Dependerá del tipo de corticoide empleado y el tratamiento previo (en caso de antecedente de diabetes). En cuanto a la dosis de insulina inicial, se calcula en función del peso del paciente y la dosis de corticoide administrada.

## **1. Pacientes previamente diabéticos sin tratamiento con insulina o , pacientes previamente no diabéticos:**

- a. En los pacientes con glucocorticoides de acción intermedia en monodosis matutina, la dosis de insulina estimada se administrará en **una única dosis de insulina NPH/NPL** antes del desayuno. Posteriormente, la dosis de insulina se ajustará según las glucemias capilares, con incrementos/reducciones en torno al 20% cada 72 horas en función de los objetivos.
- b. En los pacientes tratados con 2 o más dosis de glucocorticoides de acción intermedia, o tratados con glucocorticoides de acción prolongada/intraarticulares, el total de la dosis de insulina estimada se repartirá 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena, utilizando **2 dosis de insulina NPH/NPL/premezcla** (mezclas de insulinas de acción rápida e intermedia). Para la titulación de la dosis de la mañana se considerará la glucemia precena y para la titulación de la dosis de la noche la glucemia predesayuno, con incrementos/reducciones en torno al 20% cada 72 horas en función de los objetivos.

## 2. Pacientes previamente tratados con insulina:

- a. Se realiza un incremento en la dosis habitual de insulina en función del peso corporal, la dosis y tipo de corticoide empleado. Según la pauta previa de cada paciente, este incremento en la dosificación de insulina, se distribuye de forma distinta (Anexo 3).

## 3.5 VARIABLES INCLUIDAS:

### 3.5.1 VARIABLES PRINCIPALES (RELACIONADAS CON LA GLUCEMIA, TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE Y LOS GLUCOCORTICOIDES):

#### 3.5.1.1 Variables relacionadas con la glucemia:

- **Hiper glucemia (HG)** (categórica binaria): definida como glucemia en cualquier momento de la hospitalización  $>200$  mg/dl; 0=No, 1=Sí.
- **Días en hiper glucemia** (cuantitativa discreta) –días-: número de días durante la hospitalización en los que se detecta glucemia capilar  $>200$  mg/dl en cualquier momento.
- **Proporción de días en hiper glucemia** (cuantitativa continuo) -%-: número de días durante la hospitalización en los que se detecta glucemia capilar  $>200$  mg/dl en cualquier momento entre el total de días de hospitalización.
- **Hipoglucemia** (categórica binaria): definida como glucemia en cualquier momento de la hospitalización  $<70$  mg/dl; 0=No, 1=Sí.
- **Número de hipoglucemias** (cuantitativa discreta): número de glucemias durante la hospitalización  $<70$  mg/dl.
- **Hipoglucemia severa** (categórica binaria): definida como glucemia en cualquier momento de la hospitalización  $<54$  mg/dl; 0=No, 1=Sí.
- **Número de hipoglucemias severas** (cuantitativa discreta): Número de glucemias durante la hospitalización  $<54$  mg/dl.

- **HbA1c previa al ingreso** (cuantitativa continua) –%-. Determinada mediante método de cromatografía de afinidad. Se considera HbA1c previa al ingreso, aquella determinada en un máximo de 90 días previos a la fecha de ingreso.
- **HbA1c previa al ingreso elevada** (categórica binaria). 0=No, 1=Sí . Establecida según el valor de HbA1c previa al ingreso. Si >8%, se considera elevada, e indicaría un mal control glucémico previo en pacientes diabéticos.
- **Nivel de HbA1c previo al ingreso** (categórica de 3 categorías). Establecida según el valor de HbA1c previa al ingreso
  - Nivel 1: HbA1c < 6.5%.
  - Nivel 2: HbA1c entre 6.5% y 8 %.
  - Nivel 3: HbA1c > 8%.
- **HbA1c posterior al ingreso** (cuantitativa continua) –%-. Determinada mediante método de cromatografía de afinidad. Se considera HbA1c posterior al ingreso aquella determinada en un máximo de 90 días posteriores a la fecha de alta.
- **Diabetes previa** (categórica de 3 categorías). Antecedente de diagnóstico de diabetes previo al ingreso o cumplimiento de los criterios de diabetes o pre-diabetes de forma previa al ingreso.
  - Diabetes tipo 2: pacientes que cumplen los criterios de diabetes, establecidos por la Asociación Americana de Diabetes<sup>109</sup>
  - Glucemia basal alterada (GBA): pacientes que no cumplen los criterios de diabetes, establecidos por la ADA pero presentan cifras de glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dl previamente al ingreso.
  - No antecedente de diabetes: pacientes que no cumplen criterios de diabetes ni de glucemia basal alterada.
- **Glucemia capilar** (cuantitativa continua) –mg/dL-. Determinada mediante tiras reactivas, y medición con glucómetro Countour<sup>®</sup> XT, que permite un rango de mediciones de 10 a 600 mg/dL. En cada individuo se calcularon a partir del conjunto total de determinaciones de glucemia capilar durante todo el periodo de hospitalización las siguientes variables:
  - Glucemia capilar media previa al desayuno (cuantitativa continua) –mg/dl-.



- Glucemia capilar media previa a la comida (cuantitativa continua) –mg/dl-.
- Glucemia capilar media previa a la cena (cuantitativa continua) –mg/dl-.
- Glucemia capilar media del total de glucemias (cuantitativa continua) – mg/dl-.
- Desviación estándar de la Glucemia capilar previa al desayuno(cuantitativa continua) –mg/dl-.
- Desviación estándar de la glucemia capilar previa a la comida (cuantitativa continua) –mg/dl-.
- Desviación estándar de la glucemia capilar previa a la cena (cuantitativa continua) –mg/dl-.
- Desviación estándar del conjunto de glucemias (cuantitativa continua) – mg/dl-.

#### 3.5.5.2 Variables relacionadas con el tratamiento hipoglucemiante:

- **Tratamiento hipoglucemiante en domicilio** (categórica de 4 categorías).  
Tratamiento ambulatorio previo al ingreso.
  - No
  - Antidiabético oral (ADO)
  - ADO + Insulina
  - Insulina
- **ADO en domicilio** (categórica de 8 categorías). Antidiabético utilizado previamente al ingreso.
  - Metformina
  - Sulfonilurea
  - Inhibidor de DPP-IV
  - Metformina + Meglitinida
  - Metformina + Sulfonilurea
  - Metformina + Inhibidor DPP-IV
  - Metformina + Inhibidor SGLT-2
  - Combinación de 3 fármacos.

- **Pauta de insulina en domicilio** (categórica de 4 categorías). Pauta de insulina utilizada de forma ambulatoria previamente al ingreso.
  - Correctora
  - Basal
  - Bolo-basal
  - Premezcla.
- **Insulina de acción prolongada/intermedia en domicilio** (categórica de 7 categorías). Insulina utilizada como basal de forma ambulatoria previamente al ingreso.
  - NPH 1 dosis
  - NPH 2 dosis
  - NPH 3 dosis
  - Determir 1 dosis
  - Glargina U100
  - Glargina U300
  - Degludec
- **Dosis diaria de insulina en domicilio** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina diaria utilizada de forma ambulatoria previamente al ingreso.
- **Tratamiento hipoglucemiante al ingreso** (categórica de 4 categorías). Tratamiento pautado al inicio del ingreso (Día 1).
  - No
  - Antidiabético oral (ADO)
  - ADO + Insulina
  - Insulina
- **ADO al ingreso** (categórica de 8 categorías). Antidiabético pautado al inicio del ingreso (Día 1).
  - Metformina
  - Sulfonilurea
  - Inhibidor de DPP-IV
  - Metformina + Meglitinida
  - Metfomina + Sulfonilurea

- Metformina + Inhibidor DPP-IV
- Metformina + Inhibidor SGLT-2
- Combinación de 3 fármacos
- **Pauta de insulina al ingreso** (categórica de 4 categorías). Pauta de insulina utilizada al inicio del ingreso (Día 1).
  - Correctora
  - Basal
  - Bolo-basal
  - Premezcla
- **Insulina de acción prolongada/intermedia al ingreso** (categórica de 7 categorías). Insulina utilizada como basal al inicio del ingreso (Día 1).
  - NPH 1 dosis
  - NPH 2 dosis
  - NPH 3 dosis
  - Determir 1 dosis
  - Glargina U100
  - Glargina U300
  - Degludec.
- **Insulina de acción rápida al ingreso** (categórica binaria). Insulina utilizada como insulina rápida al inicio del ingreso (Día 1).
  - Lispro
  - Regular.
- **Dosis diaria total de insulina al ingreso** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)- Dosis diaria total de insulina pautaada al ingreso (Día 1 de ingreso).
- **Dosis diaria de insulina basal al ingreso** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis diaria de insulina basal pautaada al ingreso (Día 1 de ingreso).
- **Tratamiento hipoglucemiante tras hiperglucemia** (categórica de 4 categorías). Tratamiento indicado tras la detección de 1 glucemia capilar >200 mg/dl.
  - No
  - Antidiabético oral (ADO)
  - ADO + Insulina

- Insulina.
- **ADO tras hiperglucemia** (categórica de 8 categorías). Antidiabético oral indicado como parte del tratamiento tras la detección de 1 glucemia capilar >200 mg/dl
  - Metformina
  - Sulfonilurea
  - Inhibidor de DPP-IV
  - Metformina + Meglitinida
  - Metformina + Sulfonilurea
  - Metformina + Inhibidor DPP-IV
  - Metformina + Inhibidor SGLT-2, Combinación de 3 fármacos.
- **Pauta de insulina tras hiperglucemia** (categórica de 4 categorías). Pauta de insulina indicada como parte del tratamiento tras la detección de determinación de glucemia >200 mg/dl.
  - Correctora
  - Basal
  - Bolo-basal
  - Premezcla.
- **Insulina de acción prolongada/intermedia en domicilio** (categórica de 7 categorías). Insulina indicada como insulina basal tras la detección de 1 glucemia >200 mg/dl.
  - NPH 1 dosis
  - NPH 2 dosis
  - NPH 3 dosis
  - Determir 1 dosis
  - Glargina U100
  - Glargina U300
  - Degludec
- **Dosis diaria total de insulina tras hiperglucemia** (cuantitativa discreta). – Unidades de Insulina (UI)- Dosis diaria total de insulina tras la detección de 1 glucemia >200 mg/dl.

- **Dosis diaria de insulina basal tras hiperglucemia** (cuantitativa discreta). – Unidades de Insulina (UI)- Dosis diaria de insulina basal pautada tras la detección de 1 glucemia >200 mg/dl.
- **Dosis total de insulina durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). – Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina durante la hospitalización.
- **Dosis total de insulina basal durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina basal durante la hospitalización.
- **Dosis total de insulina rápida durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina rápida durante la hospitalización.
- **Dosis media diaria de insulina total durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina durante la hospitalización entre total de días de hospitalización.
- **Dosis media diaria de insulina basal durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina basal durante la hospitalización entre total de días de hospitalización.
- **Dosis media diaria de insulina rápida durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina rápida durante la hospitalización entre total de días de hospitalización.
- **Dosis total de insulina rápida previa al desayuno durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina rápida pautada previa al desayuno durante la hospitalización.
- **Dosis total de insulina rápida previa al almuerzo durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina rápida pautada previa al almuerzo durante la hospitalización.
- **Dosis total de insulina rápida previa la cena durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina rápida pautada previa a la cena durante la hospitalización.
- **Dosis media diaria de insulina rápida previa al desayuno durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total

de insulina rápida pautada previa al desayuno durante la hospitalización entre total de días de hospitalización.

- **Dosis media diaria de insulina rápida previa al almuerzo durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina rápida pautada previa al almuerzo durante la hospitalización entre total de días de hospitalización.
- **Dosis media diaria de insulina rápida previa a la cena durante la hospitalización** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina rápida pautada previa a la cena durante la hospitalización entre total de días de hospitalización.
- **Tratamiento hipoglucemiante al alta hospitalaria** (categórica de 4 categorías). Tratamiento ambulatorio posterior al ingreso.
  - No
  - Antidiabético oral (ADO)
  - ADO + Insulina
  - Insulina
- **ADO al alta hospitalaria** (categórica de 8 categorías). Antidiabético utilizado ambulatoriamente posteriormente al ingreso.
  - Metformina
  - Sulfonilurea
  - Inhibidor de DPP-IV
  - Metformina + Meglitinida
  - Metformina + Sulfonilurea
  - Metformina + Inhibidor DPP-IV
  - Metformina + Inhibidor SGLT-2
  - Combinación de 3 fármacos
- **Pauta de insulina en domicilio al alta** (categórica de 4 categorías). Pauta de insulina utilizada de forma ambulatoria posteriormente al ingreso.
  - Correctora
  - Basal
  - Bolo-basal
  - Premezcla

- **Insulina de acción prolongada/intermedia en domicilio al alta** (categórica de 7 categorías). Insulina utilizada como basal de forma ambulatoria posteriormente al ingreso.
  - NPH 1 dosis
  - NPH 2 dosis
  - NPH 3 dosis
  - Determir 1 dosis
  - Glargina U100
  - Glargina U300
  - Degludec
- **Dosis diaria de insulina en domicilio al alta** (cuantitativa discreta). –Unidades de Insulina (UI)-. Dosis total de insulina diaria utilizada de forma ambulatoria posteriormente al ingreso.

#### 3.5.5.3 [Variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo:](#)

- **Corticoide al ingreso** (categórica de 12 categorías). Glucocorticoide indicado como tratamiento al inicio de la hospitalización.
  - Metilprednisolona
  - Prednisona
  - Hidrocortisona
  - Dexametasona
  - Deflazacort
  - Metilprednisolona
  - Hidrocortisona
  - Metilprednisolona + Dexametasona
  - Metilprednisolona + Deflazacort
  - Metilprednisolona + Prednisona
  - Prednisona + Hidrocortisona
  - Prednisona + Dexametasona
  - Prednisona + Deflazacort

- **Corticoide durante la hospitalización** (categórica de 12 categorías).

Glucocorticoide indicado como tratamiento durante la hospitalización.

- Metilprednisolona
  - Prednisona
  - Hidrocortisona
  - Dexametasona
  - Deflazacort
  - Metilprednisolona + Hidrocortisona
  - Metilprednisolona + Dexametasona
  - Metilprednisolona + Deflazacort
  - Metilprednisolona + Prednisona
  - Prednisona + Hidrocortisona
  - Prednisona + Dexametasona
  - Prednisona + Deflazacort
- **Reparto dosis de corticoide** (categórica de 4 categorías)
    - Cada 24 horas
    - Cada 12 horas
    - Cada 8 horas
    - Cada 6 horas
  - **Dosis de corticoide al ingreso** (cuantitativa continua). –miligramos (mg)-. Dosis de corticoide pautada al inicio de la hospitalización (día 1).
  - **Dosis equivalente de corticoide al ingreso** (cuantitativa continua). –miligramos (mg)-. Dosis equivalente de corticoide pautada al inicio de la hospitalización (día 1). La dosis equivalente al ingreso se calcula multiplicando la dosis de corticoide al ingreso por la potencia glucocorticoidea de cada corticoide (Tabla 1).
  - **Dosis total de corticoide** (cuantitativa continua). –miligramos (mg)-. Dosis de corticoide pautada durante toda la hospitalización-
  - **Dosis equivalente total de corticoide** (cuantitativa continua). –miligramos (mg). Dosis equivalente de corticoide pautada durante toda la hospitalización.



La dosis equivalente total se calcula multiplicando la dosis de corticoide total por la potencia glucocorticoidea de cada corticoide (Tabla 1).

- **Días con corticoide** (cuantitativa discreta) –días- Total de días durante la hospitalización en los que se indica tratamiento con glucocorticoides.
- **Proporción de días en tratamiento con corticoides** (cuantitativa continua) -% -: Número de días durante la hospitalización en los que se indica tratamiento con corticoides entre el total de días de hospitalización.
- **Dosis equivalente media diaria de corticoide** (cuantitativa continua). – miligramos (mg)-. Dosis equivalente de corticoide media diaria pautaada durante la hospitalización. Dosis equivalente total de corticoide entre número de días de tratamiento con glucocorticoides.

### 3.5.6 VARIABLES SECUNDARIAS

#### 3.5.6.1 Variables sociodemográficas

- **Fecha de nacimiento** (fecha).
- **Fecha de ingreso** (fecha).
- **Fecha de alta** (fecha).
- **Edad** (cuantitativa discreta). Calculada a partir de la diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso.
- **Edad avanzada** (categórica binaria). 0=No, 1=Sí. Definida como edad en el momento del ingreso > o igual a 70 años.
- **Sexo** (categórica binaria): 0=hombre, 1=mujer.
- **Traslado de servicio** (categórica binaria): 0=No, 1=Sí. Traslado de servicio responsable del ingreso durante la hospitalización.
- **Diagnóstico principal del paciente** (categórica de 5 categorías). Diagnóstico responsable de la hospitalización, clasificado en función de las patologías valoradas con mayor frecuencia por el Servicio de Neumología:
  - Patología obstructiva (EPOC y asma)
  - Patología restrictiva (fibrosis)
  - Patología infecciosa (Neumonía, bronquitis, infección respiratoria)
  - Neoplasia de pulmón

- Otros (tromboembolismo pulmonar y otras causas menos frecuentes)

### 3.5.6.2 [Variables relacionadas con la hiperglucemia y su tratamiento](#)

- **Nivel de hiperglucemia** (categórica de 2 categorías). Establecida según los valores de glucemia media durante la hospitalización.

Se define el punto de corte en 200 mg/dL, por la relación previamente establecida entre valores superiores a dicha cifra media y peor evolución de resultados clínicos en pacientes críticos<sup>296</sup>.

- HG Nivel 1 (<200 mg/dl).
- HG Nivel 2 (>200 mg/dl).

### 3.5.6.3 [Otras variables](#)

- **Índice de comorbilidad de Charlson** (cuantitativa discreta). Puntuación total obtenida de la suma de 19 condiciones médicas, con un peso de 1 a 6, las cuáles se recogen en la (Anexo 1).
- **Comorbilidad elevada** (categórica binaria). 0=No, 1=Sí. Establecida según el valor >3 del índice de comorbilidad de Charlson.
- **Interconsulta al servicio de Endocrinología** (categórica binaria); 0=No, 1=Sí. Información obtenida a través del registro de interconsultas de la Sección de Endocrinología y Nutrición

### 3.5.6.4 [Medidas de dispersión de otras variables](#)

- **Coefficiente de variación (CV)** Se calcula como la relación entre la DE y la media de la glucemia  $[(DE/x)*100]$ . Se establece en forma porcentual (%) y se calcula para:
  - Coeficiente de variación del total de glucemias en cada paciente.
  - Coeficiente de variación de las glucemias previas al desayuno

- Coeficiente de variación de las glucemias previas a la comida
- Coeficiente de variación de las glucemias previas a la cena

### 3.5.7 VARIABLES DE EFICACIA DEL PROTOCOLO

- **Estancia hospitalaria** (cuantitativa discreta) –días-. Diferencia entre la fecha de alta y la fecha de ingreso.
- **Mortalidad hospitalaria** (categórica binaria); 0=No, 1=Sí. Información obtenida a través de informe clínico.
- **Re-ingresos** (categórica binaria). Ingreso en los primeros 3 meses tras el alta hospitalaria. Información obtenida a través de la Intranet del centro; 0=No, 1=Sí.
- **Variación de HbA1c** (cuantitativa continua) –%- Diferencia entre la HbA1c posterior al ingreso y la HbA1c previa al ingreso.

## 3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el programa STATA® 14.0 (Stata Corp., Texas, 2017), licencia de software de estudiante.

La comparación de las variables se llevó a cabo según la naturaleza de las mismas. Para comparar variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado. En el caso de las variables cuantitativas, para comparar las diferencias entre medias independientes se utilizaron los test paramétricos o no paramétricos según las condiciones de aplicación, la normalidad fue valorada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, en variables de 2 categorías: t de Student o U de MannWhitney, y ANOVA o H de Kruskal-Wallis para variables de más de 2 categorías. La relación entre variables cuantitativas se valoró mediante pruebas de correlación de Pearson o Spearman. Por último, se realizó análisis por regresión logística univariante y multivariante para el tratamiento de variables categóricas en la identificación de posibles factores de riesgo.

El nivel de significación para todas las pruebas de estudio fue del 5%, utilizándose test bilaterales.

## 4. RESULTADOS

---



## 4.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

### 4.1.1 GRUPOS DE ESTUDIO

El estudio valoró un total de 531 pacientes. Se definieron dos grupos de estudio (Figura 11), distinguidos por su temporalidad, previa o posterior a la implantación del protocolo propuesto para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, el cual fue aprobado en Enero de 2016 por el Comité de Calidad del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) e implantado con posterioridad a dicha fecha a lo largo del año 2016.

En el Grupo 1 (2014-2015) o Grupo Control se valoraron inicialmente 323 pacientes, ingresados en el servicio de Neumología del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE) entre Noviembre de 2014 y Marzo de 2015, de los cuales se descartaron 19 por traslado a otros servicios o centros hospitalarios y, sobre los restantes, 206 fueron descartados por no disponer de un mínimo de 3 determinaciones de glucemia durante el ingreso, quedando así una muestra de 98 pacientes.

En el Grupo 2 (2016-2017) o Grupo Protocolo se valoraron inicialmente 208 pacientes ingresados en el servicio de Neumología del Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE), entre Diciembre de 2016 y Febrero de 2017, sobre estos, 20 fueron descartados por traslado a otros servicios o centros hospitalarios, de los restantes 69 se descartaron por no disponer de un mínimo de 3 determinaciones de glucemia durante el ingreso, quedando así una muestra de 109 pacientes.

El total de pacientes con determinaciones de glucemia, sobre los que se analizó las variables recogidas en el estudio fue, de este modo de 207 pacientes.

## 4.1.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE AMBOS GRUPOS

### 4.1.2.1 Sexo y edad

Se incluyeron 207 pacientes procedentes de ambos grupos (98 en el Grupo 1 de Control + 109 en el Grupo 2 de Protocolo). De ellos 115 (55,6%) eran hombres y 92 (44,4%) mujeres. La media de edad fue de 73,3 (DE 10,9) años.

### 4.1.2.2 Antecedente de diabetes

Existe una mayor prevalencia de diabetes diagnosticada previamente al ingreso en el Grupo 1 (Control);  $p < 0,001$ . (Tabla 4)

**Tabla 4.** Distribución de los pacientes en ambos grupos por el antecedente de diabetes.

|                        | GRUPO 1<br>CONTROL<br>(2014-15) | GRUPO 2<br>PROTOCOLO<br>(2016-17) | TOTAL<br>(GRUPO 1 + 2) | P                |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------|
| <b>N</b>               | 98                              | 109                               | 207                    |                  |
| <b>DIABETES PREVIA</b> | <b>n (%)</b>                    | <b>n (%)</b>                      | <b>n (%)</b>           | <b>&lt;0,001</b> |
| • NO                   | 22 (22,45)                      | 55 (50,46)                        | 77 (37,20)             |                  |
| • GBA                  | 10 (10,20)                      | 19 (17,43)                        | 29 (14,01)             |                  |
| • DM2                  | 66 (77,35)                      | 35 (32,11)                        | 101 (48,79)            |                  |

### 4.1.2.3 Diagnóstico principal

La distribución por diagnóstico principal fue similar en ambos grupos ( $p=0,459$ ).

La patología infecciosa y obstructiva suman el 87,44% de las hospitalizaciones, siendo las causas más frecuentes en ambos grupos (Tabla 5).



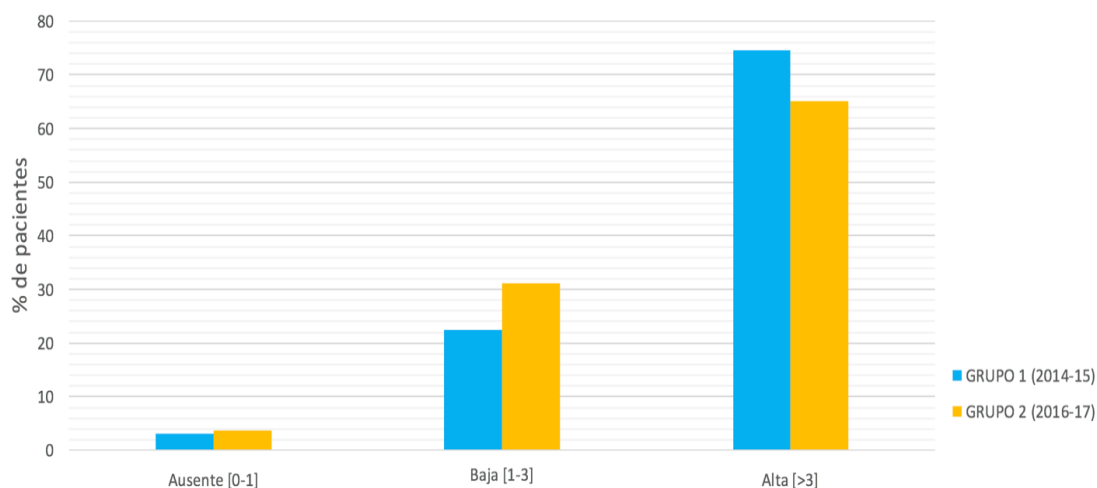
**Tabla 5.** Distribución de ambos grupos por diagnóstico principal.

|                          | GRUPO 1 CONTROL (2014-15) | GRUPO 2 PROTOCOLO (2016-17) | TOTAL (GRUPO 1 + 2) | P     |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|-------|
| <b>N</b>                 | 98                        | 109                         | 207                 |       |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b> | <b>n (%)</b>              | <b>n (%)</b>                | <b>n (%)</b>        |       |
| • Obstructiva            | 49 (50)                   | 41 (37,61)                  | 90 (43,48)          | 0,459 |
| • Restrictiva            | 6 (6,12)                  | 6 (5,50)                    | 12 (5,80)           |       |
| • Neoplasia              | 4 (4,08)                  | 5 (4,59)                    | 9 (4,35)            |       |
| • Infección              | 37 (37,76)                | 54 (49,54)                  | 91 (43,96)          |       |
| • Otros                  | 2 (2,04)                  | 3 (2,75)                    | 5 (2,42)            |       |

#### 4.1.2.4 Índice de comorbilidad de Charlson

La puntuación media del índice de comorbilidad de Charlson fue superior en el Grupo 1 (Control); 4,44 (DE 1,48) vs. 4,06 (DE 1,53), encontrándose en el límite de la significación estadística  $p=0,051$ .

En la distribución por grados de comorbilidad de los pacientes (Figura 12) no se encontraron diferencias entre grupos ( $p=0,339$ ).



**Figura 12.** Distribución de los pacientes por grupos, por grado de comorbilidad según índice de Charlson.

#### 4.1.3 DIFERENCIAS DE LOS PACIENTES POR EL ANTECEDENTE DE DIABETES

De los 207 pacientes analizados, 77 no presentaban antecedente de diabetes, 29 presentaban alteración previa de la glucemia en ayunas (GBA) y 101 pacientes tenían antecedente de diabetes tipo 2 conocido.

A continuación se especifican las diferencias entre pacientes agrupados en función de este antecedente **independientemente del grupo de estudio al que pertenezcan.**

4.1.3.1 Sexo y edad

El 61,03% de los pacientes sin antecedente de diabetes fueron varones, por el 29,09% de los pacientes con glucemia basal alterada y el 49,50% de los pacientes con antecedente conocido de diabetes (p=0,231).

La edad media al ingreso fue de 72,03 (DE 11,15) años en los pacientes sin antecedente de diabetes por 74,8 (DE 10,74) años en los diabéticos (p=0,111).

4.1.3.2 Diagnóstico principal

Las patologías obstructiva e infecciosa suman el 87,96% de los ingresos, siendo de similar distribución independientemente del antecedente de diabetes (p=0,523).

**Tabla 6.** Distribución de pacientes con antecedente de diabetes de ambos grupos por diagnóstico principal.

|                          | NO DM        | GBA          | DM-2         | P     |
|--------------------------|--------------|--------------|--------------|-------|
|                          | 77           | 29           | 101          |       |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b> | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b> |       |
| • Obstructiva            | 32 (44,16)   | 13 (44,83)   | 43 (42,57)   | 0,523 |
| • Restrictiva            | 1 (1,29)     | 1 (3,44)     | 10 (9,90)    |       |
| • Neoplasia              | 3 (3,89)     | 2 (6,89)     | 4 (3,96)     |       |
| • Infección              | 37 (48,05)   | 12 (41,38)   | 42 (41,58)   |       |
| • Otros                  | 2 (2,59)     | 1 (3,44)     | 2 (1,98)     |       |

4.1.3.3 HbA1c previa al ingreso

La cifra media de HbA1c previa al ingreso en los pacientes sin antecedente de diabetes es de 5,83% (DE 0,31) por 5,84 % (DE 0,32) en los pacientes con GBA y 7,195% (DE 1,23) en los pacientes con antecedente de DM2 (p<0,001).

4.1.3.4 Índice de Comorbilidad de Charlson

La puntuación media del índice de comorbilidad de Charlson fue inferior en los pacientes sin antecedente conocido de diabetes: 3,99 (DE 1,50), que en los pacientes

con GBA: 4,22 (DE 1,50) y en aquellos con antecedente de DM2: 4,42 (DE 1,51) (p=0,046)

#### 4.1.3.5 Tratamiento glucocorticoideo

Metilprednisolona fue el corticoide mayoritariamente utilizado durante la hospitalización independientemente del antecedente de diabetes (p=0,296). El porcentaje medio de días respecto al total de la estancia con tratamiento glucocorticoideo fue superior en los pacientes con antecedente de diabetes (97,58% por 90,69% en los pacientes sin antecedente de diabetes; p=0,015), sin encontrarse otras diferencias reseñables entre ambos grupos (Tabla 7).

**Tabla 7.** Tratamiento glucocorticoideo durante la hospitalización por antecedente de diabetes.

|   | NO DM                 | GBA                     | DM-2                    | P     |
|---|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| <b>N</b>  | 77                    | 29                      | 101                     |       |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO</b>                                | <b>n (%)</b>          | <b>n (%)</b>            | <b>n (%)</b>            |       |
| • Metilprednisolona   | 69 (89,61)            | 28 (96,55)              | 88 (87,12)              | 0,296 |
| • Prednisona  | 6 (7,79)              | 0 (0)                   | 1 (0,99)                |       |
| • Hidrocortisona  | 0 (0)                 | 1 (3,44)                | 6 (5,94)                |       |
| • Ninguno   | 2(2,59)               | 0 (0)                   | 6 (5,94)                |       |
| <b>DÍAS CON GC</b>  | 9,19<br>(DE 5,13)     | 8,24<br>(DE 4,61)       | 8,76<br>(DE 5,21)       | 0,116 |
| <b>DÍAS DEL TOTAL DE ESTANCIA CON GC (%)</b>                | 90,69<br>(DE 16,51)   | 95,73<br>(DE 15,35)     | 97,58<br>(DE 19,61)     | 0,015 |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE CORTICOIDE AL INGRESO (MG)</b>         | 260,78<br>(DE 140,51) | 304,14<br>(DE 125,63)   | 238,95<br>(DE 139,85)   | 0,359 |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA GC (MG)</b>                  | 1800<br>(DE 952,67)   | 1924,48<br>(DE 1313,59) | 1497,78<br>(DE 1029,21) | 0,234 |
| <b>MEDIA DIARIA CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN (MG)</b> | 221,33<br>(DE 58,74)  | 211,63<br>(DE 78,15)    | 189,43<br>(DE 162,93)   | 0,099 |

#### 4.1.4 SUBGRUPOS DE ESTUDIO

Es imprescindible reseñar que el antecedente de diabetes marca la pauta de tratamiento tras la detección de hiperglucemia según las directrices del protocolo de tratamiento de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides propuesto (Anexo 1).

Por dicho motivo, unido a la diferencia referida en los apartados previos de la distribución entre grupos en la variable antecedente de diabetes, se establecen subgrupos en función del mismo en la valoración de los resultados de algunos de los objetivos planteados.

##### 4.1.4.1 PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 PREVIA AL INGRESO

101 de los 207 pacientes del estudio (66 en Grupo 1 o Control + 35 en Grupo 2 o Protocolo) presentaron antecedente de diabetes (48,79%) con una distribución desigual entre grupos ( $p < 0,001$ ), en el Grupo 1 (Control): 66/98 (77,35%) vs. Grupo 2 (Protocolo): 35/109 (32,11%).

##### 4.1.4.1.1 Sexo y edad

La edad media de los 101 pacientes con antecedente de diabetes valorados fue de 75,15 (DE 10,59) años, 51 (50,50%) eran mujeres, sin diferencias en la distribución entre grupos para ambas variables: 75,75 (DE 9,43) años en el Grupo 1 (Control) por 74,37 (DE 8,53) años en el Grupo 2 (Protocolo);  $p = 0,356$ . Sexo femenino: 51,51% en el Grupo 1 (Control) vs. 48,57% en el Grupo 2 (Protocolo);  $p = 0,458$ .

##### 4.1.4.1.2 Diagnóstico principal

Las patologías obstructiva e infecciosa suman el 84,15% de los ingresos, siendo de similar distribución entre grupos ( $p = 0,486$ ) (Tabla 8).

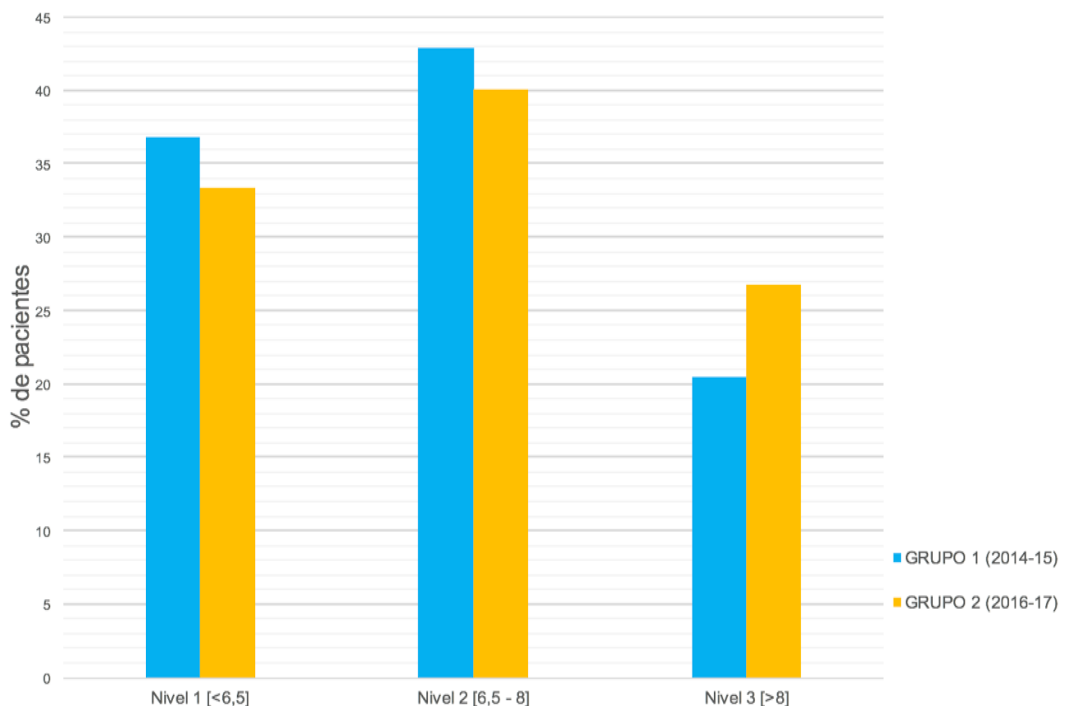
**Tabla 8.** Distribución de pacientes con antecedente de diabetes de ambos grupos por diagnóstico principal.

|                          | GRUPO 1 CONTROL (2014-15) | GRUPO 2 PROTOCOLO (2016-17) | TOTAL (GRUPO 1 + 2) | P     |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|-------|
| <b>N</b>                 | 66                        | 35                          | 101                 |       |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b> | <b>n (%)</b>              | <b>n (%)</b>                | <b>n (%)</b>        | 0,486 |
| • Obstructiva            | 32 (48,48)                | 11 (31,43)                  | 43 (42,57)          |       |
| • Restrictiva            | 5 (7,57)                  | 5 (14,29)                   | 10 (9,90)           |       |
| • Neoplasia              | 2 (3,03)                  | 2 (5,71)                    | 4 (3,96)            |       |
| • Infección              | 26 (39,39)                | 16 (45,71)                  | 42 (41,58)          |       |
| • Otros                  | 1 (1,52)                  | 2 (2,86)                    | 2 (1,98)            |       |

#### 4.1.4.1.3 HbA1c previa al ingreso

La cifra media de HbA1c previa al ingreso es de 7,19 (DE 1,23) %, sin diferencias entre grupos [7,15 (DE 1,13) % vs. 7,26 (DE 1,29) %; p=0,655]

En la distribución por niveles de HbA1c previa al ingreso, tampoco se encontraron diferencias entre grupos (p=0,812) (Figura 13).

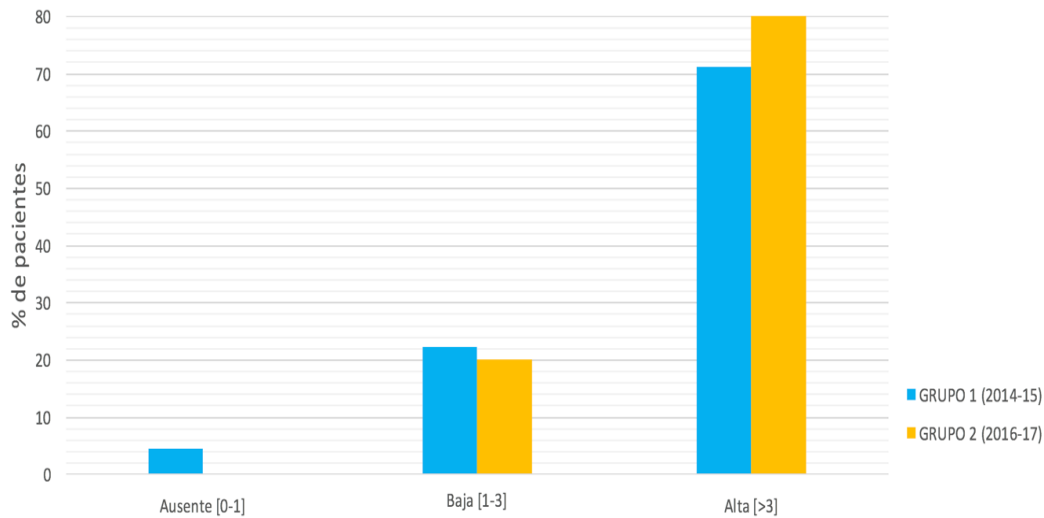


**Figura 13.** Distribución de los pacientes con diabetes previa por grupos, por nivel de HbA1c (%) previa al ingreso.

#### 4.1.4.1.4 Índice de Comorbilidad de Charlson

La puntuación media del índice de comorbilidad de Charlson es similar entre grupos [4,39 (DE 1,63) vs. 4,63 (DE 1,26); p=0,770]

En la distribución por grados de comorbilidad de los pacientes (Figura 14), tampoco se encontraron diferencias entre grupos ( $p=0,366$ ).



**Figura 14.** Distribución de los pacientes con DM2 por grupos, según grado de comorbilidad por índice de Charlson.

#### 4.1.4.1.5 Tratamiento previo al ingreso

El 21,78% de los pacientes se administraban insulina como tratamiento previamente al ingreso. Esta proporción resulta más elevada en el Grupo del protocolo (Grupo 2) (37,14% vs. Grupo Control (Grupo 1) 13,64%;  $p=0,014$ ), no encontrándose diferencias por uso de antidiabéticos distintos a insulina ( $p=0,292$ ), ni dosificación ( $p=0,487$ ) o pauta de insulinización empleada ambulatoriamente ( $p=0,984$ ) (Tabla 9).

**Tabla 9.** Tratamiento hipoglucemiante previo al ingreso en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo.

|  | <b>GRUPO 1<br/>CONTROL<br/>(2014-15)</b>  | <b>GRUPO 2<br/>PROTOCOLO<br/>(2016-17)</b>   | <b>TOTAL<br/>(GRUPO 1 + 2)</b>  |
|--|---|--|---|
| <b>N</b>   | 66  | 35   | 101   |
| <b>TRATAMIENTO PREVIO</b>  | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• NO</li> <li>• ADO</li> <li>• ADO +Insulina</li> <li>• insulina</li> </ul>   | 11 (16,67)<br>46 (69,69)<br>6 (9,09)<br>3 (4,55)  | 8 (22,86)<br>14 (40)<br>6 (17,14)<br>7 (20)  | 19 (18,81)<br>60 (59,41)<br>12 (11,88)<br>10 (9,90)   |
| <b>ADO DOMICILIO:</b>  | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• METFORMINA</li> <li>• SU</li> <li>• DPP-4</li> <li>• METFORMINA + SU</li> <li>• METFORMINA + GLINIDA</li> <li>• METFORMINA + DPP-4</li> <li>• METFORMINA + SGLT2</li> <li>• 3 FÁRMACOS</li> </ul> | 28 (53,85)<br>6 (11,54)<br>4 (7,69)<br>2 (3,85)<br>2 (3,85)<br>8 (15,38)<br>0 (0)<br>2 (3,85) | 10 (47,62)<br>0 (0)<br>4 (19,04)<br>0 (0)<br>1 (4,76)<br>3 (14,29)<br>1 (4,76)<br>2 (9,52) | 38 (52,05)<br>6 (8,22)<br>8 (10,96)<br>2 (2,74)<br>3 (4,11)<br>11 (15,07)<br>3 (4,11)<br>1 (1,37) |
| <b>INSULINA DOMICILIO:</b>   | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• CORRECTORA</li> <li>• BASAL</li> <li>• BOLO-BASAL</li> <li>• PREMEZCLA</li> </ul>   | 1 (10)<br>6 (60)<br>1 (10)<br>2 (20)  | 1 (7,14)<br>8 (57,14)<br>2 (14,29)<br>3 (21,43)  | 2 (8,33)<br>14 (58,33)<br>3 (12,50)<br>5 (20,83)  |
| <b>INSULINA BASAL DOMICILIO:</b>   | <b>n (%)</b>  | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• NPH 1 DOSIS</li> <li>• NPH 2 DOSIS</li> <li>• NPH 3 DOSIS</li> <li>• DETERMIR 1 DOSIS</li> <li>• GLARGINA 100</li> <li>• GLARGINA 200</li> <li>• DEGLUDEC</li> </ul>                              | 1 (10)<br>2 (20)<br>1 (10)<br>0 (0)<br>6 (60)<br>0 (0)<br>0 (0)                               | 0 (0)<br>0(0)<br>5 (38,46)<br>1 (7,69)<br>5 (38,46)<br>1 (7,69)<br>1 (7,69)                | 1 (4,35)<br>2 (8,70)<br>6 (26,09)<br>1 (4,35)<br>11 (47,83)<br>1 (4,35)<br>1 (4,35)               |
| <b>DOSIS INSULINA BASAL AL<br/>INGRESO (UI)</b>  | 16<br>(RIC 20)  | 12<br>(RIC 10)   | 12<br>(RIC 12)  |

#### 4.1.4.1.6 Tratamiento hipoglucemiante al ingreso

El tratamiento hipoglucemiante pautado al ingreso no presenta diferencias entre grupos. 34 de 101 pacientes (33,66%) recibieron tratamiento con ADO desde el momento del ingreso. Añadiendo los resultados expuestos en la Tabla 9, esto supone que 34 de 72 pacientes (47,22%) mantuvieron el ADO ambulatorio en el momento inicial de la hospitalización.

En el 94,06% de los casos, se pauta insulina para el control glucémico inicial, fundamentalmente en forma de pauta correctora (80,85%) (Tabla 10).

**Tabla 10.** tratamiento hipoglucemiante en el inicio del ingreso en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo.

|  | <b>GRUPO 1<br/>CONTROL<br/>(2014-15)</b>                                     | <b>GRUPO 2<br/>PROTOCOLO<br/>(2016-17)</b>                               | <b>TOTAL<br/>(GRUPO 1 + 2)</b>  |
|--|--|--|---|
| <b>N</b>   | 66   | 35   | 101   |
| <b>TRATAMIENTO AL INGRESO</b>  | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• NO</li> <li>• ADO</li> <li>• ADO +Insulina</li> <li>• Insulina</li> </ul>   | 1 (1,53)<br>2 (3,08)<br>21 (32,31)<br>41 (63,08)                             | 2 (5,71)<br>0 (0)<br>11 (31,43)<br>22 (62,86)                            | 3 (2,97)<br>2 (1,98)<br>32 (31,68)<br>63 (62,38)                                  |
| <b>ADO AL INGRESO:</b>   | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• METFORMINA</li> <li>• SU</li> <li>• DPP-4</li> <li>• METFORMINA + SU</li> <li>• METFORMINA + GLINIDA</li> <li>• METFORMINA + DPP-4</li> <li>• 3 FáRMACOS</li> </ul> | 14 (66,67)<br>2 (9,52)<br>2 (9,52)<br>1 (4,76)<br>2 (9,52)<br>0 (0)<br>0 (0) | 6 (54,55)<br>0 (0)<br>2(18,18)<br>0 (0)<br>0(0)<br>2 (18,18)<br>1 (9,09) | 20 (62,5)<br>2 (6,25)<br>4 (12,5)<br>1 (3,12)<br>2 (6,25)<br>2 (6,25)<br>1 (3,12) |
| <b>INSULINA AL INGRESO:</b>  | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• CORRECTORA</li> <li>• BASAL</li> <li>• BOLO-BASAL</li> <li>• PREMEZCLA</li> </ul>   | 54 (87,10)<br>7 (11,29)<br>0 (0)<br>1(1,61)                                  | 22 (68,75)<br>7 (21,88)<br>0 (0)<br>1 (3,15)                             | 76 (80,85)<br>14 (14,89)<br>1 (1,06)<br>3 (3,19)                                  |
| <b>INSULINA BASAL AL INGRESO:</b>  | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>   | <b>n (%)</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• NPH 1 DOSIS</li> <li>• NPH 2 DOSIS</li> <li>• NPH 3 DOSIS</li> <li>• GLARGINA 100</li> </ul>  | 2 (20)<br>1 (10)<br>1 (10)<br>6 (60)   | 1 (12,5)<br>1 (12,5)<br>3 (37,5)<br>3 (37,5)                             | 3 (16,66)<br>2 (11,11)<br>4 (22,22)<br>9 (50)                                     |
| <b>DOSIS INSULINA BASAL AL INGRESO (UI)</b>  | 16<br>(RIC 20)   | 12<br>(RIC 10)   | 12<br>(RIC 12)  |

#### 4.1.4.1.7 Tratamiento glucocorticoideo

Metilprednisolona fue el corticoide mayoritariamente utilizado durante la hospitalización en ambos grupos: 84,85% de los pacientes del Grupo 1 (Control) por 91,42% de los pacientes del Grupo 2 (Protocolo).

La dosis media equivalente al ingreso fue superior en el Grupo Control (Grupo 1) [256,36 (DE 151,26) mg vs. 206,11 (DE 114,18) mg; p=0,044], al igual que la dosis equivalente media diaria durante la hospitalización [211,50 (DE 190,44) mg vs. 147,82 (DE 77,54) mg; p=0,031], sin encontrarse otras diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables estudiadas (Tabla 11).



**Tabla 11.** Tratamiento glucocorticoideo durante la hospitalización en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo.

|   | GRUPO 1 CONTROL (2014-15) |                    | GRUPO 2 PROTOCOLO (2016-17) |                   | TOTAL (GRUPO 1 + 2)  |                    |
|---|---------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|--------------------|
| <b>N</b>  | 66                        |                    | 35                          |                   | 101                  |                    |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO</b>  | <b>n (%)</b>              |                    | <b>n (%)</b>                |                   | <b>n (%)</b>         |                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisona</li> <li>• Hidrocortisona</li> </ul>                            | 6 (9,09)                  | 0 (0)              | 32 (91,42)                  | 2 (5,71)          | 6 (5,94)             | 88 (87,12)         |
|   | 56 (84,85)                | 0 (0)              | 1 (2,86)                    | 6 (5,94)          | 1 (0,99)             |                    |
|   | 4 (60,61)                 |                    |                             |                   |                      |                    |
|   | 0 (0)                     |                    |                             |                   |                      |                    |
| <b>CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN</b>   | <b>n (%)</b>              |                    | <b>n (%)</b>                |                   | <b>n (%)</b>         |                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisona</li> <li>• Hidrocortisona</li> <li>• Metilprednisolona + Hidrocortisona</li> </ul> | 55 (83,33)                | 30 (85,71)         | 3 (8,57)                    | 1 (2,86)          | 85 (84,16)           | 9 (8,91)           |
|   | 6 (9,09)                  | 1 (2,86)           | 1 (2,86)                    | 6 (5,94)          | 1 (0,99)             |                    |
|   | 0 (0)                     |                    |                             |                   |                      |                    |
|   | 1 (1,52)                  |                    |                             |                   |                      |                    |
| <b>DÍAS CON GC</b>  | 8,35 (DE 4,98)            |                    | 8,03 (DE 3,88)              |                   | 8,24 (DE 4,61)       |                    |
| <b>PORCENTAJE DE DÍAS DE ESTANCIA CON GC (%)</b>  | 99,77 (DE 18,68)          |                    | 93,46 (DE 20,91)            |                   | 97,58 (DE 19,61)     |                    |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE CORTICOIDE AL INGRESO (MG)</b>   | 256,36 (DE 151,26)        |                    | 206,11 (DE 114,18)          |                   | 238,95 (DE 139,85)   |                    |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA/MEDIA DIARIA CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN (MG)</b>   | 1580,15 (DE 1051,60)      | 211,50 (DE 190,44) | 1342,46 (DE 981,52)         | 147,82 (DE 77,54) | 1497,78 (DE 1029,21) | 189,43 (DE 162,93) |

#### 4.1.4.2 PACIENTES CON ANTECEDENTES DE GLUCEMIA BASAL ALTERADA PREVIA AL INGRESO

29 de los 207 pacientes (14 %) cumplen criterios de glucemia basal alterada (glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl) de forma previa al ingreso, presentando una distribución desigual entre grupos ( $p < 0,001$ ): 10/98 (10,20%) y 19/109 (17,43%).

##### 4.1.4.2.1 Sexo y Edad

La media de edad fue de 69,99 (DE 10,46) años, con predominio de varones (62,07 %), no observándose diferencias en la distribución entre grupos en estas variables.

70,14 (DE 8,54) años de edad media en el Grupo 1 (Control) por 69,54 (DE 9,67) años en el Grupo 1 (Control);  $p=0,458$ . 60% de varones en el Grupo 1 (Control) por 63,16% en el Grupo 2 (Protocolo);  $p=0,536$ .

#### 4.1.4.2.2 Diagnóstico principal

Las patologías obstructiva e infecciosa suman el 86,21% de los ingresos, siendo de similar distribución entre grupos ( $p=0,315$ ) (Tabla 12).

**Tabla 12.** Distribución de pacientes con antecedente de GBA de ambos grupos por diagnóstico principal.

|                          | GRUPO 1<br>CONTROL<br>(2014-15) | GRUPO 2<br>PROTOCOLO<br>(2016-17) | TOTAL<br>(GRUPO 1 + 2) |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| <b>N</b>                 | 10                              | 19                                | 29                     |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b> | <b>n (%)</b>                    | <b>n (%)</b>                      | <b>n (%)</b>           |
| • Obstructiva            | 7 (70)                          | 6 (31,57)                         | 13 (44,83)             |
| • Restrictiva            | 0 (0)                           | 1 (5,26)                          | 1 (3,45)               |
| • Neoplasia              | 0 (0)                           | 2 (10,52)                         | 2 (6,90)               |
| • Infección              | 3 (30)                          | 9 (47,37)                         | 12 (41,38)             |
| • Otros                  | 0 (0)                           | 1 (5,26)                          | 1 (3,45)               |

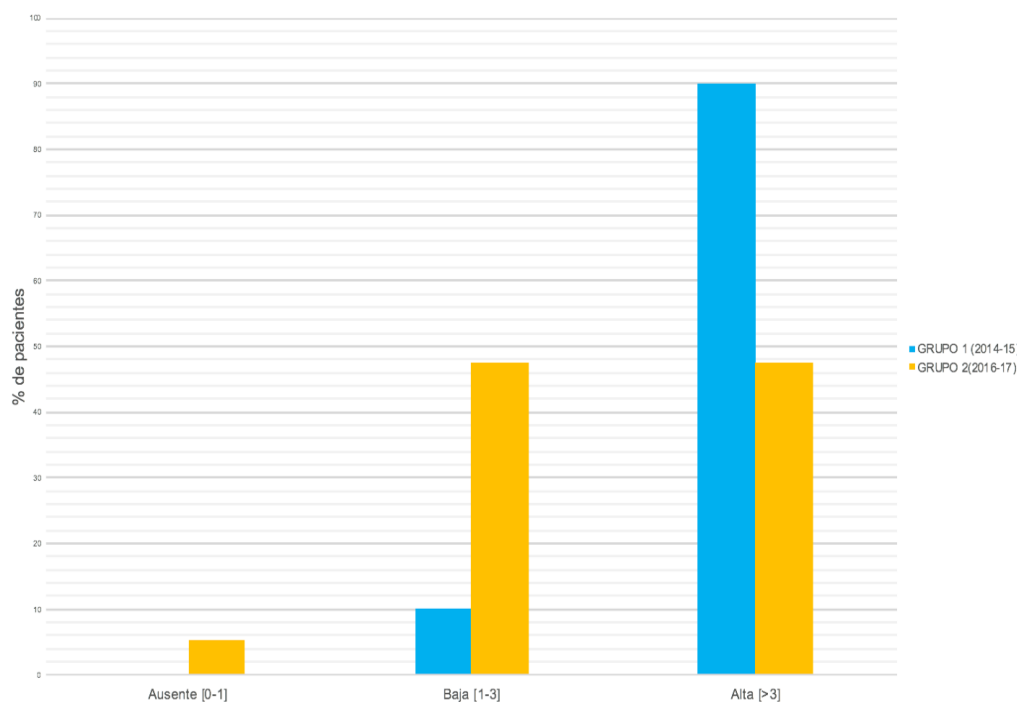
#### 4.1.4.2.3 HbA1c previa al ingreso

La cifra media de HbA1c previa al ingreso en los pacientes con antecedente de glucemia basal alterada, fue de 5,84 % (DE 0,32) ,sin diferencias entre grupos [5,77 (DE 0,29) mmol/mol en Grupo 1 (Control) vs. 5,87 (DE 0,32) en Grupo 2 (Protocolo);  $p=0,258$ ].

#### 4.1.4.2.4 Índice de Comorbilidad de Charlson:

La puntuación media del índice de comorbilidad de Charlson fue superior en el Grupo 1 (Control), aunque sin resultar estadísticamente significativa [4,5 (DE 0,85) vs. 3,63 (DE 1,64);  $p=0,065$ ].

En la distribución por grados de comorbilidad (Figura 15), tampoco se encontraron diferencias entre grupos ( $p=0,078$ ).



**Figura 15.** Distribución de los pacientes con GBA por grupos, según grado de comorbilidad por índice de Charlson.

#### 4.1.4.2.5 Tratamiento hipoglucemiante al ingreso:

En 12 de los 29 pacientes (41,37%) se pautó insulina correctora según glucemia para el control inicial de las cifras de glucemia, sin diferencias entre grupos [40% en el Grupo 1 (Control) vs. 42,12% en el Grupo 2 (Protocolo);  $p=0,446$ ]. En el resto de pacientes, no se indicó tratamiento hipoglucemiante hasta después del hallazgo de la situación de hiperglucemia.

#### 4.1.4.2.6 Tratamiento glucocorticoideo

Metilprednisolona fue el corticoide mayoritariamente utilizado durante la hospitalización en ambos grupos [90% en el Grupo 1 (Control) por 100% en el Grupo 2 (Protocolo)].

El porcentaje medio de días respecto al total de la estancia con tratamiento glucocorticoideo fue superior en el Grupo 1 (Control) [98,71 % (DE 11,60) vs. 90,05 % (DE 14,17);  $p=0,002$ ], sin encontrarse otras diferencias reseñables en el resto de variables estudiadas entre ambos grupos (Tabla 13).

**Tabla 13.** Tratamiento glucocorticoideo durante la hospitalización en pacientes con antecedente de GBA, distribuido por grupo.

|  | GRUPO 1 CONTROL (2014-15) |                   | GRUPO 2 PROTOCOLO (2016-17) |                   | TOTAL (GRUPO 1 + 2)  |                   |
|--|---------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| <b>N</b>   | 10                        |                   | 19                          |                   | 29                   |                   |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO</b>   | n (%)                     |                   | n (%)                       |                   | n (%)                |                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Hidrocortisona</li> </ul>  | 9 (90)                    | 1 (10)            | 19 (100)                    | 0 (0)             | 28 (96,55)           | 1 (3,44)          |
| <b>CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN</b>  | n (%)                     |                   | n (%)                       |                   | n (%)                |                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Deflazacort</li> <li>• Metilprednisolona + prednisona</li> </ul> | 9 (90)                    | 0 (0)             | 18 (94,74)                  | 1 (5,26)          | 27 (84,16)           | 1 (3,44)          |
| <b>DÍAS CON GC</b>   | 8,41 (DE 3,13)            |                   | 8,95 (DE 3,13)              |                   | 8,76 (DE 5,21)       |                   |
| <b>PORCENTAJE DE DÍAS DE ESTANCIA CON GC (%)</b>   | 98,71 (DE 11,60)          |                   | 90,05 (DE 14,17)            |                   | 95,73 (DE 15,35)     |                   |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE CORTICOIDE AL INGRESO (MG)</b>  | 320 (DE 137,84)           |                   | 295,79 (DE 121,81)          |                   | 304,14 (DE 125,63)   |                   |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA/MEDIA DIARIA CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN (MG)</b>  | 1800 (DE 952,67)          | 221,33 (DE 58,74) | 1990 (DE 1489,03)           | 206,51 (DE 87,72) | 1924,48 (DE 1313,59) | 211,63 (DE 78,15) |

#### 4.1.4.3 PACIENTES SIN ANTECEDENTE DE DIABETES

77 de los 207 pacientes (37,20 %) no cumplieron criterios de glucemia basal alterada (glucemia basal entre 100 y 125 mg/dl) ni de diabetes de forma previa al ingreso, presentando una distribución desigual entre grupos ( $p < 0,001$ ): 22/98 (22,45%) y 55/109 (50,46%).

##### 4.1.4.3.1 Sexo y Edad

La media de edad fue de 74,60 (DE 11,14 años), con predominio de varones (61,04 %), no observándose diferencias en la distribución entre grupos en estas variables.

##### 4.1.4.3.2 Diagnóstico principal

Las patologías obstructiva e infecciosa sumaron el 92,21% de los ingresos, siendo de similar distribución entre grupos ( $p = 0,201$ ).

**Tabla 14.** Distribución de pacientes sin antecedente de diabetes de ambos grupos, según diagnóstico principal.

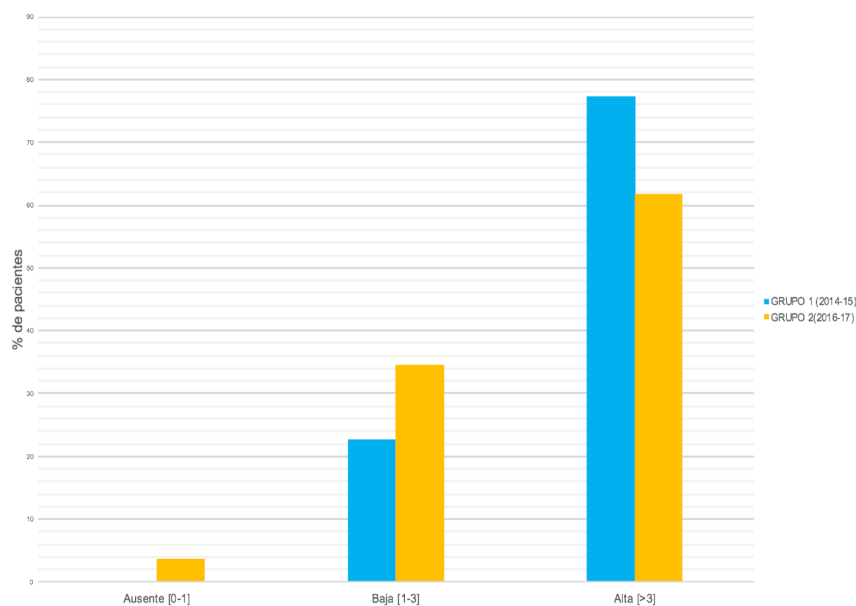
|                          | GRUPO 1<br>CONTROL<br>(2014-15) | GRUPO 2<br>PROTOCOLO<br>(2016-17) | TOTAL<br>(GRUPO 1 + 2) |
|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| <b>N</b>                 | 22                              | 55                                | 77                     |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b> | <b>n (%)</b>                    | <b>n (%)</b>                      | <b>n (%)</b>           |
| • Obstructiva            | 10 (45,45)                      | 24 (43,64)                        | 34 (44,16)             |
| • Restrictiva            | 1 (4,55)                        | 0 (5,26)                          | 1 (1,30)               |
| • Neoplasia              | 2 (9,09)                        | 1 (1,82)                          | 2 (3,90)               |
| • Infección              | 8 (36,36)                       | 29 (52,73)                        | 37 (48,05)             |
| • Otros                  | 1 (4,55)                        | 1 (1,82)                          | 1 (2,60)               |

#### 4.1.4.3.3 HbA1c previa al ingreso

La cifra media de HbA1c previa al ingreso fue de 5,83 % (DE 0,31), sin diferencias significativas entre grupos [5,87 (DE 0,32) mmol/mol vs. 5,77 (DE 0,29); p=0,742]

#### 4.1.4.3.4 Índice de Comorbilidad de Charlson

La puntuación media del índice de comorbilidad de Charlson fue superior en el Grupo 1, aunque sin resultar estadísticamente significativa [4,36 (DE 1,29) vs. 3,84 (DE 1,56); p=0,082]. En la distribución por grados de comorbilidad (Figura 16), tampoco se encontraron diferencias entre grupos (p=0,355).



**Figura 16.** Distribución de los pacientes sin diabetes por grupos, según grado de comorbilidad por índice de Charlson.

4.1.4.3.5 Tratamiento hipoglucemiante al ingreso

En 42 de los 77 pacientes (54,54 %) se pautó insulina correctora según glucemia para el control inicial de las cifras de glucemia, presentándose la misma distribución en ambos grupos.: 54,54% en Grupo 1 (Control) y 54,54% en el Grupo 2 (Protocolo).

4.1.4.3.6 Tratamiento glucocorticoideo

Metilprednisolona fue el corticoide mayoritariamente utilizado durante la hospitalización en ambos grupos: [81,81% de los pacientes del Grupo 1 (Control) por 89,09% de los pacientes del Grupo 2 (Protocolo); p=0,456]. El porcentaje medio de días respecto al total de la estancia con tratamiento glucocorticoideo fue superior en el Grupo 1 (Control) [94,73 % (DE 11,28) vs. 86,86 % (DE 10,91); p=0,012], sin encontrarse otras diferencias reseñables entre ambos grupos (Tabla 15).

**Tabla 15.** tratamiento glucocorticoideo durante la hospitalización en pacientes sin antecedente de diabetes, distribuido por grupo.

|  | GRUPO 1 CONTROL (2014-15) |                   | GRUPO 2 PROTOCOLO (2016-17) |                    | TOTAL (GRUPO 1 + 2)  |                    |
|--|---------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| <b>N</b>   | 22                        |                   | 55                          |                    | 77                   |                    |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO</b>   | <b>n (%)</b>              |                   | <b>n (%)</b>                |                    | <b>n (%)</b>         |                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisona</li> <li>• Ninguno</li> </ul>   | 18 (81,81)                | 3 (13,36)         | 51 (92,72)                  | 3 (5,45)           | 69 (89,61)           | 6 (7,79)           |
|  | 1 (4,54)                  |                   | 1 (1,81)                    |                    | 2 (2,59)             |                    |
| <b>CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN</b>  | <b>n (%)</b>              |                   | <b>n (%)</b>                |                    | <b>n (%)</b>         |                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisona</li> <li>• Deflazacort</li> <li>• Metilprednisolona + hidrocortisona</li> <li>• Metilprednisolona + prednisona</li> </ul> | 18 (81,81)                | 4 (18,18)         | 49 (89,09)                  | 1 (1,81)           | 67 (87,01)           | 5 (6,49)           |
|  | 1 (4,54)                  |                   | 0 (0)                       |                    | 1 (1,29)             |                    |
|  | 1 (4,54)                  |                   | 2 (3,64)                    |                    | 3 (3,89)             |                    |
|  | 0                         |                   | 1 (1,81)                    |                    | 1 (1,29)             |                    |
| <b>DÍAS CON GC</b>   | 10,32 (DE 6,28)           |                   | 8,74 (DE 4,58)              |                    | 9,19 (DE 5,13)       |                    |
| <b>PORCENTAJE DE DÍAS DE ESTANCIA CON GC (%)</b>   | 94,73 (DE 11,28)          |                   | 86,86 (DE 10,91)            |                    | 90,69 (DE 16,51)     |                    |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE CORTICOIDE AL INGRESO (MG)</b>  | 273,64 (DE 115,53)        |                   | 255,64 (DE 150,01)          |                    | 260,78 (DE 140,51)   |                    |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA/MEDIA DIARIA CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN (MG)</b>  | 1872,73 (DE 1026,99)      | 203,84 (DE 26,16) | 1773,11 (DE 1204,24)        | 185,01 (DE 102,26) | 1801,57 (DE 1150,60) | 190,39 (DE 108,00) |

## 4.2 RESULTADOS DEL PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO. Determinar la prevalencia de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes neumológicos

- Determinar la prevalencia de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes ingresados en el Servicio de Neumología que reciben tratamiento con corticoterapia sistémica durante la hospitalización en nuestro medio hospitalario.

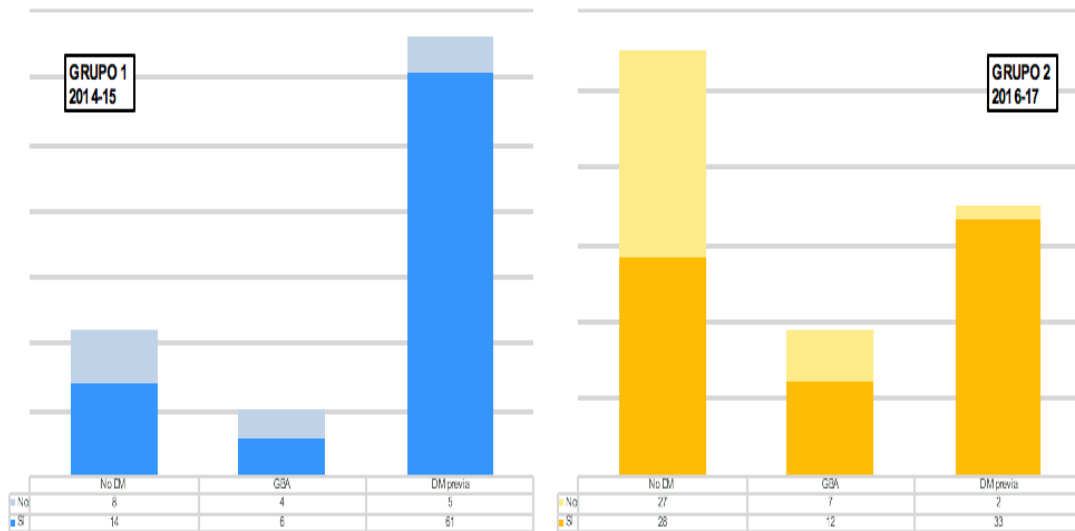
### 4.2.1 TOTAL DE PACIENTES

154 de los 207 pacientes valorados (75,84%) presentaron hiperglucemia, definida como glucemia >200 mg/dl en cualquier momento durante la hospitalización (Figura 17).

La media de glucemia del total de pacientes fue de 172,76 (DE 50,62) mg/dl, predominando la hiperglucemia en periodo vespertino: [Media glucemia pre-desayuno 150,91 (DE 48,24) mg/dl vs. Media glucemia pre-comida 174,85 (DE 57,95) mg/dl vs. Media glucemia pre-cena 196,74 (DE 65,62) mg/dl;  $p < 0,001$ ].

Esta tendencia se observó también analizando exclusivamente los datos de los 154 pacientes que presentaron hiperglucemia durante la hospitalización: [Media glucemia pre-desayuno 157,76 (DE 49,77) mg/dl vs. Media glucemia pre-comida 185,01 (DE 57,52) mg/dl vs. Media glucemia pre-cena 216,79 (DE 63,25) mg/dl;  $p < 0,001$ ].

En una menor dimensión, se apreció esta tendencia a la mayor cifra de glucemia vespertina en el subanálisis de los 53 pacientes que no presentaron hiperglucemia: [Media glucemia pre-desayuno 118,89 (DE 19,92) mg/dl vs. Media glucemia pre-comida 121,41 (DE 15,16) mg/dl vs. Media glucemia pre-cena 136,21 (DE 18,80) mg/dl;  $p < 0,001$ ].



**Figura 17.** Distribución de los pacientes que presentan hiperglucemia durante la hospitalización distribuidos por grupos y subgrupos en función del antecedente de diabetes.

GBA: Glucemia Basal Alterada. DM: Diabetes Mellitus.

#### 4.2.2 PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 PREVIA AL INGRESO

94 de los 101 pacientes con antecedente de diabetes (93,07%) presentaron hiperglucemia, sin apreciarse diferencias significativas entre grupos [92,42% en el Grupo 1 (Control) vs. 94,28% en el Grupo 2 (Protocolo);  $p=0,531$ ].

La media de glucemia en los pacientes con diabetes previa al ingreso fue de 201,25 (DE 53,87) mg/dl, predominando la hiperglucemia en periodo vespertino: [Media glucemia pre-desayuno 171,07 (DE 51,17) mg/dl vs. Media glucemia pre-comida 199,96 (DE 59,44) mg/dl vs. Media glucemia pre-cena 233,05 (DE 69,40) mg/dl;  $p<0,001$ ].

#### 4.2.3 PACIENTES CON GLUCEMIA BASAL ALTERADA PREVIA AL INGRESO

18 de los 29 pacientes con antecedente de glucemia basal alterada (62,07%) presentaron hiperglucemia [60% en el Grupo 1 (Control) vs. 63,16% en el Grupo 2 (Protocolo);  $p=0,479$ ].

La media de glucemia en estos pacientes fue de 150,77 (DE 27,57) mg/dl, no observándose diferencias significativas en el horario [Media glucemia pre-desayuno



125,32 (DE 27,26) mg/dl vs. Media glucemia pre-comida 137,97 (DE 25,66) mg/dl vs. Media glucemia pre-cena 167,81 (DE 35,68) mg/dl;  $p=0,478$ ].

#### 4.2.4 PACIENTES SIN ANTECEDENTE DE DIABETES

42 de los 77 pacientes sin antecedente de diabetes (45,45%) presentaron hiperglucemia [63,63% en el Grupo 1 (Control) vs. 50,9% en el Grupo 2 (Protocolo);  $p=0,131$ ].

La media de glucemia en estos pacientes fue de 143,67 (DE 26,97) mg/dl, predominando la hiperglucemia en periodo vespertino: [Media glucemia pre-desayuno 123,96 (DE 26,76) mg/dl vs. Media glucemia pre-comida 141,31 (DE 35,80) mg/dl vs. Media glucemia pre-cena 160,81 (DE 35,67) mg/dl;  $p=0,03$ ].

#### 4.2.5 COMPARACIÓN DE RESULTADOS POR ANTECEDENTE DE DIABETES

Existen por tanto, claras diferencias en función del antecedente de diabetes en el desarrollo de HGSGC (Figura 17).

El 93,07% de los pacientes con DM2 previa presentan cifras superiores a 200 mg/dl por sólo el 45,45% de los pacientes sin antecedente de diabetes ( $p<0,001$ ).

Asimismo el perfil glucémico es claramente distinto por el antecedente de diabetes en el análisis de los 154 pacientes en los que se observan cifras de glucemia  $> 200$  mg/dl con diferencias en la media de glucemia y en cada tramo horario en cuanto (Figura 18).

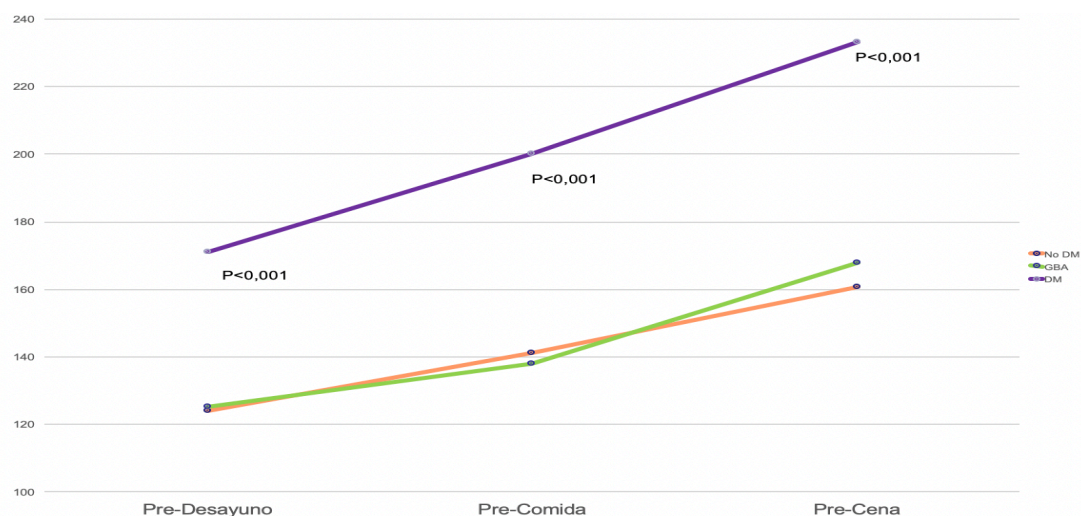


Figura 18. Medias de glucemia (mg/dL) en cada punto de control horario en función del antecedente de diabetes.

### 4.3 RESULTADOS DEL SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO.

#### Identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides

- Identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides (HGSGC).

#### 4.3.1 TOTAL DE PACIENTES

Como se ha detallado en el apartado previo, el 75,84% de los pacientes desarrollaron hiperglucemia tras el inicio de tratamiento con corticoides sistémicos durante la hospitalización.

A continuación se van a describir las diferentes variables para valorar su influencia en la incidencia de esta alteración del metabolismo hidrocarbonado.

##### 4.3.1.1 Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia

En la Tabla 16 se especifican las diferencias en el análisis univariante entre los pacientes con y sin desarrollo de hiperglucemia respecto a variables demográficas y comorbilidades previas, en conjunto y desglosado por grupo, se identificaron inicialmente, la edad avanzada (>70 años);  $p=0,023$ , el sexo femenino;  $p=0,006$ , la comorbilidad elevada (índice de Charlson >3);  $p=0,041$ , el valor previo elevado de HbA1c (HbA1c previa >8%);  $p=0,037$  y el antecedente de diabetes;  $p=0,003$ , como posibles factores de riesgo para la aparición de hiperglucemia.

En el análisis de regresión logística univariante se identificaron como factores de riesgo: el sexo femenino [OR 2,25 (IC 95% 1,11-4,70);  $p=0,015$ ], el antecedente de diabetes [OR 11,19 (IC 95% 4,68-26,66);  $p<0,001$ ], el valor de HbA1c previo al ingreso > 8 % [OR 1,44 (IC 95% 1,21-1,70);  $p=0,017$ ] y la comorbilidad elevada (Índice de Charlson > 3) [OR 1,68 (IC 95% 1,09-2,58);  $p=0,011$ ].

**Tabla 16.** Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia, distribuido por grupo.

|  | GRUPO 1 CONTROL (2014-15) |                    | GRUPO 2 PROTOCOLO (2016-17) |                     | TOTAL (GRUPO 1 + 2) |                     |
|--|---------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|  | Sí                        | No                 | Sí                          | No                  | Sí                  | No                  |
| <b>HIPERGLUCEMIA</b>                               | <b>81</b>                 | <b>17</b>          | <b>73</b>                   | <b>36</b>           | <b>154</b>          | <b>53</b>           |
| <b>N (%)</b>                                       | <b>(82,65%)</b>           | <b>(17,34%)</b>    | <b>(66,97%)</b>             | <b>(33,03%)</b>     | <b>(74,39%)</b>     | <b>(25,61%)</b>     |
| <b>EDAD (AÑOS)</b>                                 | 74,43<br>(DE 11,38)       | 76,34<br>(DE 7,83) | 73,57<br>(DE 10,39)         | 68,69<br>(DE 11,18) | 74,02<br>(DE 10,89) | 71,14<br>(DE 10,77) |
| <b>SEXO</b>  | (%)                       | (%)                | (%)                         | (%)                 | (%)                 | (%)                 |
| • HOMBRE   | 78,72                     | 21,28              | 60,29                       | 39,71               | 67,82               | 32,17               |
| • MUJER  | 86,27                     | 13,73              | 78,05                       | 21,95               | 82,61               | 17,39               |
| <b>DIABETES PREVIA</b>                             | (%)                       | (%)                | (%)                         | (%)                 | (%)                 | (%)                 |
| • NO   | 63,63                     | 36,37              | 50,91                       | 49,09               | 54,54               | 45,46               |
| • GBA  | 60                        | 40                 | 63,16                       | 36,84               | 62,07               | 37,93               |
| • DM2  | 92,42                     | 7,58               | 94,29                       | 5,71                | 93,06               | 6,94                |
| <b>INDICE DE CHARLSON</b>                          | 4,41<br>(DE 1,58)         | 4,35<br>(DE 0,93)  | 4,40<br>(DE 1,46)           | 3,36<br>(DE 1,44)   | 4,40<br>(DE 1,52)   | 3,68<br>(DE 1,37)   |
| <b>NIVEL DE COMORBILIDAD (índice de Charlson):</b> | (%)                       | (%)                | (%)                         | (%)                 | (%)                 | (%)                 |
| • AUSENTE (<1)                                     | 75,51                     | 24,49              | 65,85                       | 34,15               | 0                   | 100                 |
| • BAJA (1-3)                                       | 83,33                     | 16,67              | 100                         | 0                   | 73,33               | 26,67               |
| • ALTA (>3)  | 100                       | 0                  | 80                          | 20                  | 76,39               | 23,61               |
| <b>HbA1C PREVIA (%)</b>                            | 7,06<br>(DE 1,32)         | 6,1<br>(DE 0,48)   | 6,94<br>(DE 1,14)           | 6,07<br>(DE 0,43)   | 7,01<br>(DE 1,24)   | 6,08<br>(DE 0,44)   |
| <b>NIVEL DE HbA1C PREVIA:</b>                      | (%)                       | (%)                | (%)                         | (%)                 | (%)                 | (%)                 |
| • <6,5   | 75,86                     | 24,14              | 63,33                       | 36,67               | 69,49               | 30,51               |
| • 6,6-7,9  | 90,47                     | 9,53               | 86,67                       | 13,33               | 88,88               | 11,11               |
| • >8   | 100                       | 0                  | 100                         | 0                   | 100                 | 0                   |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b>                           | (%)                       | (%)                | (%)                         | (%)                 | (%)                 | (%)                 |
| • OBSTRUCTIVA                                      | 75,51                     | 24,49              | 65,85                       | 34,15               | 71,11               | 28,89               |
| • RESTRICTIVA                                      | 83,33                     | 16,67              | 100                         | 0                   | 91,66               | 8,34                |
| • NEOPLASIA  | 100                       | 0                  | 80                          | 20                  | 88,88               | 11,22               |
| • INFECCIÓN  | 89,19                     | 10,81              | 62,96                       | 37,04               | 73,62               | 26,38               |
| • OTROS  | 100                       | 0                  | 66,67                       | 33,33               | 80                  | 20                  |

Tras el ajuste en análisis multivariante por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, HbA1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente acumulada, dosis equivalente al ingreso y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo, únicamente el antecedente de diabetes se mantuvo como factor de riesgo para el

desarrollo de hiperglucemia durante la hospitalización [OR 1,39 (IC 95% 0,46-2,33);  $p=0,003$ ].

4.3.1.2 Influencia de variables relacionadas con el tratamiento corticoideo

En la Tabla 17 se especifican las diferencias en el análisis univariante entre los pacientes con y sin desarrollo de hiperglucemia respecto a variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo empleado, en conjunto y desglosado por grupo.

**Tabla 17.** Influencia de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo en el desarrollo de hiperglucemia, distribuido por grupo.

|  | GRUPO 1 CONTROL (2014-15) |                        | GRUPO 2 PROTOCOLO (2016-17) |                        | TOTAL (GRUPO 1 + 2)     |                        |
|--|---------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
|  | Sí<br>81<br>(82,65%)      | No<br>17<br>(17,34%)   | Sí<br>73<br>(66,97%)        | No<br>36<br>(33,03%)   | Sí<br>154<br>(74,39%)   | No<br>53<br>(25,61%)   |
| <b>HIPERGLUCEMIA</b>   |                           |                        |                             |                        |                         |                        |
| <b>N (%)</b>   |                           |                        |                             |                        |                         |                        |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO:</b>  | (%)                       | (%)                    | (%)                         | (%)                    | (%)                     | (%)                    |
| • NINGUNO  | 85,71                     | 14,29                  | 100                         | 0                      | 87,5                    | 12,5                   |
| • METILPREDNISOLONA  | 81,93                     | 18,61                  | 66,67                       | 33,33                  | 73,51                   | 26,49                  |
| • PREDNISONA   | 100                       | 0                      | 60                          | 40                     | 83,33                   | 16,67                  |
| • HIDROCORTISONA   | 0                         | 100                    | 0                           | 100                    | 50                      | 50                     |
| <b>CORTICOIDE DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN:</b>                            | (%)                       | (%)                    | (%)                         | (%)                    | (%)                     | (%)                    |
| • METILPREDNISOLONA  | 82,93                     | 15,07                  | 67,01                       | 32,99                  | 74,30                   | 25,70                  |
| • PREDNISONA   | 71,43                     | 28,57                  | 100                         | 0                      | 85,71                   | 14,29                  |
| • HIDROCORTISONA   | 100                       | 0                      | -                           | -                      | 100                     | 0                      |
| • DEFLAZACORT  | 0                         | 100                    | 0                           | 100                    | 0                       | 100                    |
| • METILPREDNISOLONA + HIDROCORTISONA                                     | 50                        | 50                     | 71,43                       | 28,57                  | 66,67                   | 33,33                  |
| • METILPREDNISOLONA + PREDNISONA   | 100                       | 0                      | 100                         | 0                      | 100                     | 0                      |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE DE GC AL INGRESO (mg)</b>                           | 265,80<br>(DE 145,63)     | 271,18<br>(DE 131,81)  | 233,48<br>(DE 136,56)       | 273,61<br>(DE 136,47)  | 250,48<br>(DE 141,87)   | 272,83<br>(DE 133,72)  |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA DE GC DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (mg)</b> | 1683,21<br>(DE 1092,69)   | 1597,06<br>(DE 715,14) | 1737,04<br>(DE 1273,28)     | 1542,03<br>(DE 1063,8) | 1708,73<br>(DE 1178,12) | 1559,68<br>(DE 959,06) |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE MEDIA DIARIA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (mg)</b>    | 208,16<br>(DE 175,35)     | 223,28<br>(DE 123,46)  | 174,49<br>(DE 90,40)        | 181,54<br>(DE 102,53)  | 192,20<br>(DE 142,15)   | 194,93<br>(DE 110,24)  |
| <b>DÍAS CON GC</b>   | 9,07<br>(DE 0,62)         | 7,47<br>(DE 0,51)      | 8,92<br>(DE 0,56)           | 7,81<br>(DE 0,73)      | 9,00<br>(DE 5,19)       | 7,70<br>(DE 3,79)      |

Únicamente el tratamiento más prolongado con glucocorticoides en el análisis por regresión logística univariante, se relacionó con una mayor incidencia de

hiperglucemia ( $p=0,047$ ), aunque esta relación no se observó tras el ajuste en análisis multivariante por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, HbA1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente acumulada, dosis equivalente al ingreso y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo,

#### 4.3.2 PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 PREVIA AL INGRESO

94 de los 101 pacientes con antecedente de diabetes (93,07%) presentaron hiperglucemia.

##### 4.3.2.1 Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia

En la Tabla 18, se especifican las diferencias en el análisis univariante entre los pacientes con y sin desarrollo de hiperglucemia respecto a variables demográficas.

**Tabla 18.** Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo.

|                           | GRUPO 1<br>CONTROL<br>(2014-15) |                     | GRUPO 2<br>PROTOCOLO<br>(2016-17) |                    | TOTAL<br>(GRUPO 1 + 2) |                    |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
|                           | Sí                              | No                  | Sí                                | No                 | Sí                     | No                 |
| <b>HIPERGLUCEMIA</b>      | 61                              | 5                   | 33                                | 2                  | 94                     | 7                  |
| <b>N (%)</b>              | (92,42%)                        | (7,58%)             | (94,29%)                          | (5,71%)            | (93,07%)               | (6,93%)            |
| <b>EDAD (AÑOS)</b>        | 74,60<br>(DE 11,66)             | 78,12<br>(DE 10,79) | 75,55<br>(DE 8,80)                | 77,88<br>(DE 6,50) | 74,94<br>(DE 10,70)    | 78,05<br>(DE 9,20) |
| <b>SEXO</b>               | (%)                             | (%)                 | (%)                               | (%)                | (%)                    | (%)                |
| • HOMBRE                  | 94,74                           | 5,26                | 90,32                             | 9,67               | 92                     | 8                  |
| • MUJER                   | 93,75                           | 6,25                | 94,28                             | 5,71               | 94,12                  | 5,88               |
| <b>INDICE DE CHARLSON</b> | 4,39<br>(DE 1,67)               | 4,40<br>(DE 0,14)   | 4,61<br>(DE 1,27)                 | 5,00<br>(DE 1,41)  | 4,47<br>(DE 1,54)      | 4,57<br>(DE 1,37)  |
| <b>HBA1C PREVIA</b>       | 7,22<br>(DE 1,32)               | 6,4<br>(DE 0,51)    | 7,28<br>(DE 1,15)                 | 6,8<br>-           | 7,24<br>(DE 1,25)      | 6,48<br>(DE 0,48)  |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b>  | (%)                             | (%)                 | (%)                               | (%)                | (%)                    | (%)                |
| • OBSTRUCTIVA             | 90,63                           | 9,37                | 90,91                             | 9,09               | 90,70                  | 9,30               |
| • RESTRICTIVA             | 100                             | 0                   | 100                               | 0                  | 100                    | 0                  |
| • NEOPLASIA               | 100                             | 0                   | 100                               | 0                  | 100                    | 0                  |
| • INFECCIÓN               | 92,31                           | 7,69                | 93,75                             | 6,25               | 92,86                  | 7,14               |
| • OTROS                   | 100                             | 0                   | 100                               | 0                  | 100                    | 0                  |

No se observaron diferencias significativas en los grupos analizados en el análisis por regresión logística univariante ni en el análisis por regresión logística multivariante ajustado por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, HbA1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente acumulada, dosis equivalente al ingreso y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo.

#### 4.3.2.2 Influencia de variables relacionadas con el tratamiento corticoideo

En la Tabla 19 se especifican las diferencias en el análisis univariante entre los pacientes con y sin desarrollo de hiperglucemia respecto a variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo empleado, en conjunto y desglosado por grupo.

En el análisis por regresión logística univariante, la dosis equivalente más elevada en el primer día de hospitalización ( $p=0,044$ ) y el tratamiento más prolongado con corticoides ( $p=0,046$ ), se asociaron con mayor incidencia de hiperglucemia, sin encontrar diferencias en el resto de variables analizadas. Estas diferencias no se mantuvieron en el análisis por regresión logística multivariante ajustado por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, HbA1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente acumulada, dosis equivalente al ingreso y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo.

**Tabla 19.** Influencia de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con antecedente de diabetes, distribuido por grupo.

|  | GRUPO 1 CONTROL (2014-15) |                     | GRUPO 2 PROTOCOLO (2016-17) |                  | TOTAL (GRUPO 1 + 2)  |                     |
|--|---------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------|----------------------|---------------------|
|  | Sí                        | No                  | Sí                          | No               | Sí                   | No                  |
| <b>HIPERGLUCEMIA</b>   |                           |                     |                             |                  |                      |                     |
| <b>N (%)</b>   | <b>61 (92,42%)</b>        | <b>5 (7,58%)</b>    | <b>33 (94,29%)</b>          | <b>2 (5,71%)</b> | <b>94 (93,07%)</b>   | <b>7 (6,93%)</b>    |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO:</b>  | (%)                       | (%)                 | (%)                         | (%)              | (%)                  | (%)                 |
| • NINGUNO  | 85,71                     | 14,29               | 100                         | 0                | 87,5                 | 12,5                |
| • METILPREDNISOLONA  | 81,93                     | 18,61               | 66,67                       | 33,33            | 73,51                | 26,49               |
| • PREDNISONA   | 100                       | 0                   | 60                          | 40               | 83,33                | 16,67               |
| • HIDROCORTISONA   | 0                         | 100                 | 0                           | 100              | 50                   | 50                  |
| <b>CORTICOIDE DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN:</b>                            | (%)                       | (%)                 | (%)                         | (%)              | (%)                  | (%)                 |
| • METILPREDNISOLONA  | 82,93                     | 15,07               | 67,01                       | 32,99            | 74,30                | 25,70               |
| • PREDNISONA   | 71,43                     | 28,57               | 100                         | 0                | 85,71                | 14,29               |
| • HIDROCORTISONA   | 100                       | 0                   | -                           | -                | 100                  | 0                   |
| • DEFLAZACORT  | 0                         | 100                 | 0                           | 100              | 0                    | 100                 |
| • METILPREDNISOLONA + HIDROCORTISONA                                     | 50                        | 50                  | 71,43                       | 28,57            | 66,67                | 33,33               |
| • METILPREDNISOLONA + PREDNISONA   | 100                       | 0                   | 100                         | 0                | 100                  | 0                   |
| <b>FORMA ADMINISTRACIÓN CORTICOIDE:</b>                                  | (%)                       | (%)                 | (%)                         | (%)              | (%)                  | (%)                 |
| • 1 DOSIS MAÑANA   | 100                       | 0                   | 73,08                       | 26,92            | 82,05                | 17,95               |
| • 1 DOSIS NOCHE  | 100                       | 0                   | -                           | -                | 100                  | 0                   |
| • >=2 DOSIS  | 79,51                     | 20,49               | 65,06                       | 34,94            | 72,29                | 27,71               |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE DE GC AL INGRESO (mg)</b>                           | 250 (DE152,80)            | 172 (DE 109,18)     | 212,55 (DE 111,72)          | 100 (DE 141,42)  | 245,47 (DE 141,25)   | 151,43 (DE 111,87)  |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA DE GC DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (mg)</b> | 1611,64 (DE 1074,49)      | 1196,00 (DE 672,96) | 1369,88 (DE 1004,99)        | 890 (DE 14,14)   | 1526,76 (DE 1051,59) | 1108,57 (DE 569,48) |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE MEDIA DIARIA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (mg)</b>    | 197,01 (DE 139,08)        | 188,34 (DE 76,18)   | 159,01 (DE 78,10)           | 178 (DE 2,83)    | 183,67 (DE 122,11)   | 185,41 (DE 62,42)   |
| <b>DÍAS CON GC</b>   | 8,56 (DE 5,10)            | 5,8 (DE 1,93)       | 8,18 (DE 0,175)             | 5,5 (DE 0,71)    | 10,09 (DE 5,80)      | 8,11 (DE 4,01)      |

#### 4.3.3 PACIENTES CON GLUCEMIA BASAL ALTERADA PREVIA AL INGRESO

18 de los 29 pacientes del estudio con glucemia basal alterada (62,07 %), presentaron hiperglucemia durante la hospitalización.

##### 4.3.3.1 Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia:

En la Tabla 20, se especifican las diferencias en el análisis univariante entre los pacientes con y sin desarrollo de hiperglucemia respecto a variables demográficas.

No se identificaron diferencias significativas en la aparición de hiperglucemia relacionadas con las variables estudiadas en este subgrupo en el análisis univariante.

Tampoco se apreciaron diferencias significativas en el análisis por regresión logística multivariante ajustado por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, HbA1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente al ingreso, dosis equivalente acumulada y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo.



**Tabla 20.** Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con antecedente de GBA, distribuido por grupo.

|  | GRUPO 1 CONTROL (2014-15) |                   | GRUPO 2 PROTOCOLO (2016-17) |                   | TOTAL (GRUPO 1 + 2) |                    |
|--|---------------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
|  | Sí                        | No                | Sí                          | No                | Sí                  | No                 |
| <b>HIPERGLUCEMIA</b>                               |                           |                   |                             |                   |                     |                    |
| <b>N (%)</b>                                       | <b>6 (60 %)</b>           | <b>4 (40 %)</b>   | <b>12 (66,97%)</b>          | <b>7 (33,03%)</b> | <b>18 (62,07 %)</b> | <b>11 (37,93%)</b> |
| <b>EDAD (AÑOS)</b>                                 | 63,31 (RIC 13,76)         | 64,72 (RIC 16,73) | 69,92 (RIC 14,22)           | 79,69 (RIC 7,32)  | 64,09 (RIC 15,79)   | 71,44 (RIC 16,35)  |
| <b>SEXO</b>  | (%)                       | (%)               | (%)                         | (%)               | (%)                 | (%)                |
| • HOMBRE   | 58,33                     | 41,66             | 60,29                       | 39,71             | 55,55               | 44,44              |
| • MUJER  | 71,42                     | 28,57             | 78,05                       | 21,95             | 72,72               | 27,27              |
| <b>INDICE DE CHARLSON</b>                          | 3,5 (RIC 1,5)             | 3 (RIC 2)         | 4 (RIC 1)                   | 5 (RIC 1)         | 4 (RIC 2)           | 4 (RIC 2)          |
| <b>NIVEL DE COMORBILIDAD (Índice de Charlson):</b> | (%)                       | (%)               | (%)                         | (%)               | (%)                 | (%)                |
| • AUSENTE (<1)                                     | -                         | -                 | 0                           | 100               | 0                   | 100                |
| • BAJA (1-3)                                       | 100                       | 0                 | 66,67                       | 33,33             | 70                  | 30                 |
| • ALTA (>3)  | 55,55                     | 44,44             | 66,67                       | 33,33             | 61,11               | 38,89              |
| <b>HbA1C PREVIA</b>                                | 6,4 (RIC 0,4)             | 6,3 (RIC 0,3)     | 6,1 (RIC 0,6)               | 6,05 (RIC 0,1)    | 6,2 (RIC 0,5)       | 6,2 (RIC 0,3)      |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b>                           | (%)                       | (%)               | (%)                         | (%)               | (%)                 | (%)                |
| • OBSTRUCTIVA                                      | 75                        | 25                | 66,67                       | 33,33             | 53,84               | 46,15              |
| • RESTRICTIVA                                      | -                         | -                 | 100                         | 0                 | 100                 | 0                  |
| • NEOPLASIA  | -                         | -                 | 50                          | 50                | 50                  | 50                 |
| • INFECCIÓN  | 100                       | 0                 | 55,55                       | 44,44             | 50                  | 50                 |
| • OTROS  | -                         | -                 | 100                         | 0                 | 100                 | 0                  |

**4.3.3.2 Influencia de variables relacionadas con el tratamiento corticoideo**

En la Tabla 21, se especifican las diferencias en el análisis univariante entre los pacientes con y sin desarrollo de hiperglucemia respecto a variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo empleado, en conjunto y desglosado por grupo. No se identificaron diferencias en la aparición de hiperglucemia relacionadas con las variables estudiadas en este subgrupo en el análisis por regresión logística univariante, ni en el análisis por regresión logística multivariante ajustado por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, HbA1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente acumulada, dosis equivalente al ingreso y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo.

**Tabla 21.** Influencia de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes con antecedente de GBA, distribuido por grupo.

|  | <b>GRUPO 1<br/>(2014-15)</b> |                        | <b>GRUPO 2<br/>(2016-17)</b> |                       | <b>TOTAL<br/>(GRUPO 1+2)</b> |                        |
|--|------------------------------|------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------|
|  | <b>Sí</b>                    | <b>No</b>              | <b>Sí</b>                    | <b>No</b>             | <b>Sí</b>                    | <b>No</b>              |
| <b>HIPERGLUCEMIA</b>   |                              |                        |                              |                       |                              |                        |
| <b>N (%)</b>   | <b>6<br/>(60 %)</b>          | <b>4<br/>(40 %)</b>    | <b>12<br/>(66,97%)</b>       | <b>7<br/>(33,03%)</b> | <b>18<br/>(62,07 %)</b>      | <b>11<br/>(37,93%)</b> |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO:</b>  | (%)                          | (%)                    | (%)                          | (%)                   | (%)                          | (%)                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>METILPREDNISOLONA</li> <li>HIDROCORTISONA</li> </ul>                                      | 66,66<br>0                   | 33,33<br>100           | 63,16<br>-                   | 36,84<br>-            | 64,42<br>0                   | 39,29<br>100           |
| <b>CORTICOIDE DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN:</b>  | (%)                          | (%)                    | (%)                          | (%)                   | (%)                          | (%)                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>METILPREDNISOLONA</li> <li>DEFLAZACORT</li> <li>METILPREDNISOLONA + PREDNISONA</li> </ul> | 66,66<br>0<br>-              | 33,33<br>100<br>-      | 61,11<br>-<br>100            | 32,99<br>-<br>0       | 62,92<br>0<br>100            | 37,08<br>100<br>0      |
| <b>FORMA ADMINISTRACIÓN CORTICOIDE:</b>  | (%)                          | (%)                    | (%)                          | (%)                   | (%)                          | (%)                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>1 DOSIS MAÑANA</li> <li>1 DOSIS NOCHE</li> <li>&gt;=2 DOSIS</li> </ul>                    | -<br>75<br>50                | -<br>25<br>50          | 100<br>66,66<br>75           | 0<br>33,33<br>25      | 100<br>68,75<br>66,66        | 0<br>31,25<br>33,33    |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE DE GC AL INGRESO (mg)</b>   | 250<br>(RIC 100)             | 375<br>(RIC 275)       | 250<br>(RIC 200)             | 300<br>(RIC 200)      | 250<br>(RIC 200)             | 300<br>(RIC 250)       |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA DE GC DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (mg)</b>   | 1450<br>(RIC 1020)           | 227,58<br>(RIC 875)    | 1860<br>(RIC 1750)           | 1600<br>(RIC 1800)    | 1635<br>(RIC 1600)           | 1600<br>(RIC 1090)     |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE MEDIA DIARIA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (mg)</b>  | 201<br>(RIC 45,83)           | 188,34<br>(RIC 203,79) | 223,34<br>(RIC 123,38)       | 242<br>(RIC 150)      | 201<br>(RIC 107,86)          | 242<br>(RIC 176,67)    |
| <b>DÍAS CON GC</b>   | 7<br>(RIC 5)                 | 10<br>(RIC 4)          | 8,5<br>(RIC 5,5)             | 6<br>(RIC 6)          | 8<br>(RIC 5)                 | 8<br>(RIC 6)           |

#### 4.3.4 PACIENTES SIN DIABETES PREVIA AL INGRESO:

42 de los 77 pacientes (54,54 %) sin antecedente de diabetes ni prediabetes, presentaron hiperglucemia durante la hospitalización.

##### 4.3.4.1 Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia

En la Tabla 22, se especifican las diferencias en el análisis univariante entre los pacientes con y sin desarrollo de hiperglucemia respecto a variables demográficas. La edad más avanzada [74,53 (DE 10,75) vs. 69,14 (DE 11,05) años;  $p=0,017$ ] y la comorbilidad aumentada, medida por el índice de Charlson [4,45 (DE 1,53) vs. 3,43 (DE 1,27),  $p=0,001$ ], se asociaron con la hiperglucemia durante la hospitalización.

**Tabla 22.** Influencia de variables demográficas y comorbilidades previas en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes sin antecedente de diabetes, distribuido por grupo.

|                           | GRUPO 1<br>CONTROL<br>(2014-15) |                      | GRUPO 2<br>PROTOCOLO<br>(2016-17) |                       | TOTAL<br>(GRUPO 1 + 2) |                       |
|---------------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
|                           | Sí                              | No                   | Sí                                | No                    | Sí                     | No                    |
| <b>HIPERGLUCEMIA</b>      |                                 |                      |                                   |                       |                        |                       |
| <b>N (%)</b>              | <b>14</b><br>(63,64%)           | <b>8</b><br>(36,36%) | <b>28</b><br>(50,91%)             | <b>27</b><br>(49,09%) | <b>42</b><br>(54,55%)  | <b>35</b><br>(45,45%) |
| <b>EDAD (AÑOS)</b>        | 75,78<br>(DE 10,68)             | 74,01<br>(DE 7,02)   | 73,90<br>(DE 10,92)               | 67,69<br>(DE 11,71)   | 74,53<br>(DE 10,75)    | 69,14<br>(DE 11,05)   |
| <b>SEXO</b>               | (%)                             | (%)                  | (%)                               | (%)                   | (%)                    | (%)                   |
| • HOMBRE                  | 60                              | 40                   | 43,24                             | 56,76                 | 46,81                  | 53,19                 |
| • MUJER                   | 66,66                           | 33,33                | 66,66                             | 33,33                 | 66,66                  | 33,33                 |
| <b>INDICE DE CHARLSON</b> | 4,57<br>(DE 1,50)               | 4,00<br>(DE 0,76)    | 4,39<br>(DE 1,57)                 | 3,26<br>(DE 1,35)     | 4,45<br>(DE 1,53)      | 3,43<br>(DE 1,27)     |
| <b>HBA1C PREVIA</b>       | 5,8<br>(DE 0,2)                 | 5,73<br>(DE 0,40)    | 5,87<br>(DE 0,30)                 | 5,86<br>(DE 5,36)     | 5,85<br>(DE 0,27)      | 5,83<br>(DE 0,35)     |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b>  | (%)                             | (%)                  | (%)                               | (%)                   | (%)                    | (%)                   |
| • OBSTRUCTIVA             | 50                              | 50                   | 54,16                             | 45,84                 | 52,94                  | 47,06                 |
| • RESTRICTIVA             | 0                               | 100                  | 100                               | 0                     | 0                      | 100                   |
| • NEOPLASIA               | 100                             | 0                    | -                                 | -                     | 100                    | 0                     |
| • INFECCIÓN               | 75                              | 25                   | 48,28                             | 51,72                 | 54,05                  | 45,95                 |
| • OTROS                   | 100                             | 0                    | 100                               | 0                     | 100                    | 0                     |

En el análisis por regresión logística multivariante ajustado por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, HbA1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente acumulada y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo, el índice de Charlson elevado (>3) se asoció de forma significativa con mayor tasa de aparición de hiperglucemia [OR 1,75 (IC 95% 1,31-2,20);  $p=0,008$ ], así como el sexo femenino [OR 1,31 (IC 95% 1,06-2,12);  $p=0,024$ ], sin observarse diferencias significativas en cuanto a la edad elevada (> 70 años) [OR 1,05 (IC 95% 0,91-1,12);  $p=0,093$ ].

#### 4.3.4.2 Influencia de variables relacionadas con el tratamiento corticoideo

En la Tabla 23, se especifican las diferencias en el análisis univariante entre los pacientes con y sin desarrollo de hiperglucemia respecto a variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo empleado, en conjunto y desglosado por grupo.

Únicamente el tratamiento más prolongado con glucocorticoides se relacionó con una mayor incidencia de hiperglucemia [10,10 (DE 5,81) vs. 8,11 (DE 4,00); ( $p=0,046$ )], sin observarse diferencias significativas en el análisis por regresión logística multivariante ajustado por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, HbA1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente acumulada y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo.

**Tabla 23.** Influencia de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo en el desarrollo de hiperglucemia en pacientes sin antecedente de diabetes, distribuido por grupo.

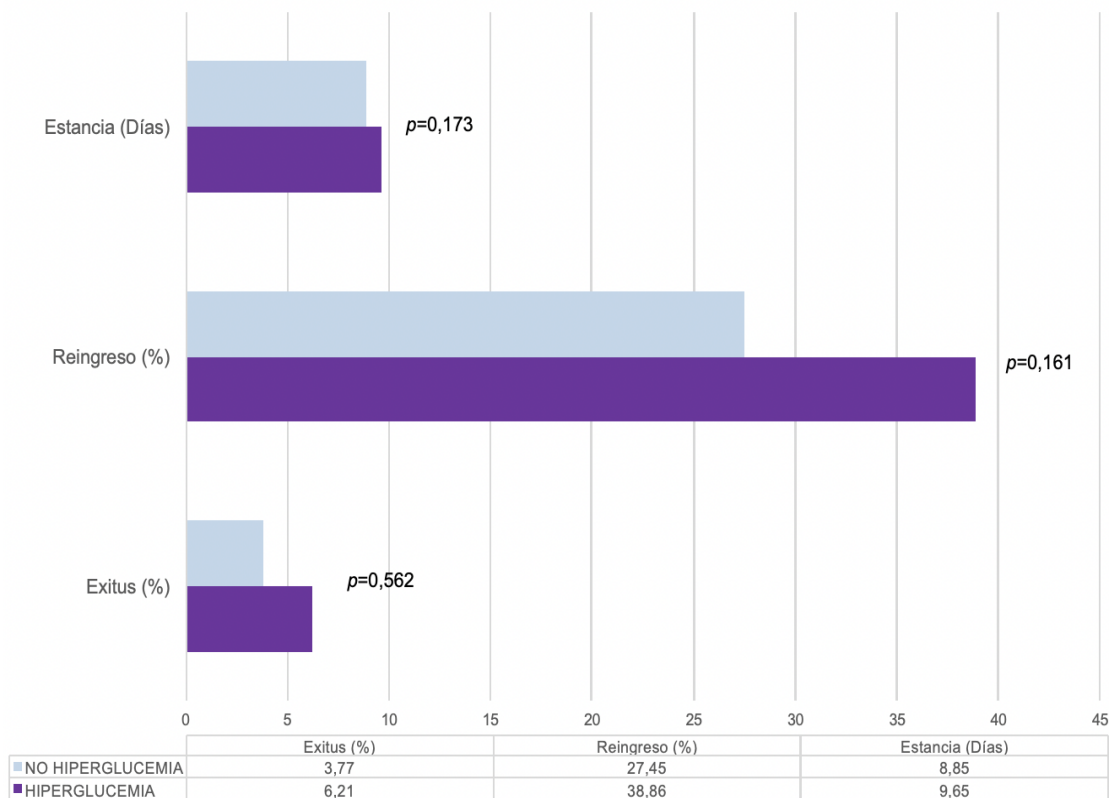
|  | GRUPO 1<br>CONTROL<br>(2014-15) |                      | GRUPO 2<br>PROTOCOLO<br>(2016-17) |                         | TOTAL<br>(GRUPO 1+2)    |                         |
|--|---------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|  | Sí                              | No                   | Sí                                | No                      | Sí                      | No                      |
| <b>HIPERGLUCEMIA</b>   |                                 |                      |                                   |                         |                         |                         |
| <b>N (%)</b>   | <b>14</b><br>(63,64%)           | <b>8</b><br>(36,36%) | <b>28</b><br>(50,91%)             | <b>27</b><br>(49,09%)   | <b>42</b><br>(54,55%)   | <b>35</b><br>(45,45%)   |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO:</b>  | (%)                             | (%)                  | (%)                               | (%)                     | (%)                     | (%)                     |
| • NINGUNO  | 100                             | 0                    | 100                               | 0                       | 100                     | 0                       |
| • METILPREDNISOLONA  | 55,55                           | 45,45                | 50,98                             | 49,02                   | 52,17                   | 47,83                   |
| • PREDNISONA   | 100                             | 0                    | 33,33                             | 66,66                   | 66,66                   | 33,33                   |
| <b>CORTICOIDE DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN:</b>                            | (%)                             | (%)                  | (%)                               | (%)                     | (%)                     | (%)                     |
| • METILPREDNISOLONA  | 61,11                           | 15,07                | 53,06                             | 46,94                   | 55,22                   | 44,78                   |
| • PREDNISONA   | 100                             | 28,57                | 50                                | 50                      | 60                      | 40                      |
| • DEFLAZACORT  | -                               | -                    | 0                                 | 100                     | 0                       | 100                     |
| • METILPREDNISOLONA + HIDROCORTISONA                                     | 50                              | 50                   | -                                 | -                       | 33,33                   | 66,66                   |
| • METILPREDNISOLONA + PREDNISONA   | 100                             | 0                    | 100                               | 0                       | 100                     | 0                       |
| <b>FORMA ADMINISTRACIÓN CORTICOIDE:</b>                                  | (%)                             | (%)                  | (%)                               | (%)                     | (%)                     | (%)                     |
| • 1 DOSIS MAÑANA   | 100                             | 0                    | 36,36                             | 63,64                   | 41,67                   | 58,33                   |
| • 1 DOSIS NOCHE  | 33,33                           | 66,67                | 62,5                              | 37,5                    | 63,63                   | 36,37                   |
| • >=2 DOSIS  | 62,5                            | 37,5                 | 51,43                             | 48,57                   | 54,90                   | 45,1                    |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE DE GC AL INGRESO (mg)</b>                           | 272,86<br>(DE137,36)            | 275<br>(DE 70,71)    | 239,64<br>(DE 168,27)             | 272,22<br>(DE 219,51)   | 250,71<br>(DE 157,73)   | 272,86<br>(DE 117,71)   |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA DE GC DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (mg)</b> | 1985,71<br>(DE 1190,5)          | 1675<br>(DE 679,6)   | 1947,43<br>(DE 1253,99)           | 1592,33<br>(DE 1145,55) | 1960,19<br>(DE 1218,71) | 1611,23<br>(DE 1048,73) |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE MEDIA DIARIA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (mg)</b>    | 166,43<br>(DE 75,19)            | 181,33<br>(DE 89,86) | 202,28<br>(DE 91,47)              | 249,26<br>(DE 244,71)   | 190,34<br>(DE 87,15)    | 233,73<br>(DE 219,76)   |
| <b>DÍAS CON GC</b>   | 11,79<br>(DE 7,54)              | 7,75<br>(DE 1,04)    | 9,25<br>(DE 4,65)                 | 8,22<br>(DE 4,54)       | 10,10<br>(DE 5,81)      | 8,11<br>(DE 4,00)       |

**4.4 RESULTADOS DEL TERCER OBJETIVO SECUNDARIO. Valorar posible relación entre la presentación de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides y peores resultados clínicos.**

- Valorar la posible relación de la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides con peores resultados clínicos, medidos como tasa de mortalidad, tasa de reingresos a 90 días y estancia hospitalaria.

**4.4.1 TOTAL DE PACIENTES:**

La aparición de hiperglucemia durante la hospitalización presentó una tendencia al incremento en la estancia hospitalaria y la tasa de reingresos y mortalidad, que resultó no significativa tras el análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, Grupo, Índice de Charlson y Antecedente de diabetes, tal y como se representa gráficamente en la Figura 19.



**Figura 19.** Distribución de variables de morbimortalidad en función de presentar hiperglucemia durante la hospitalización.

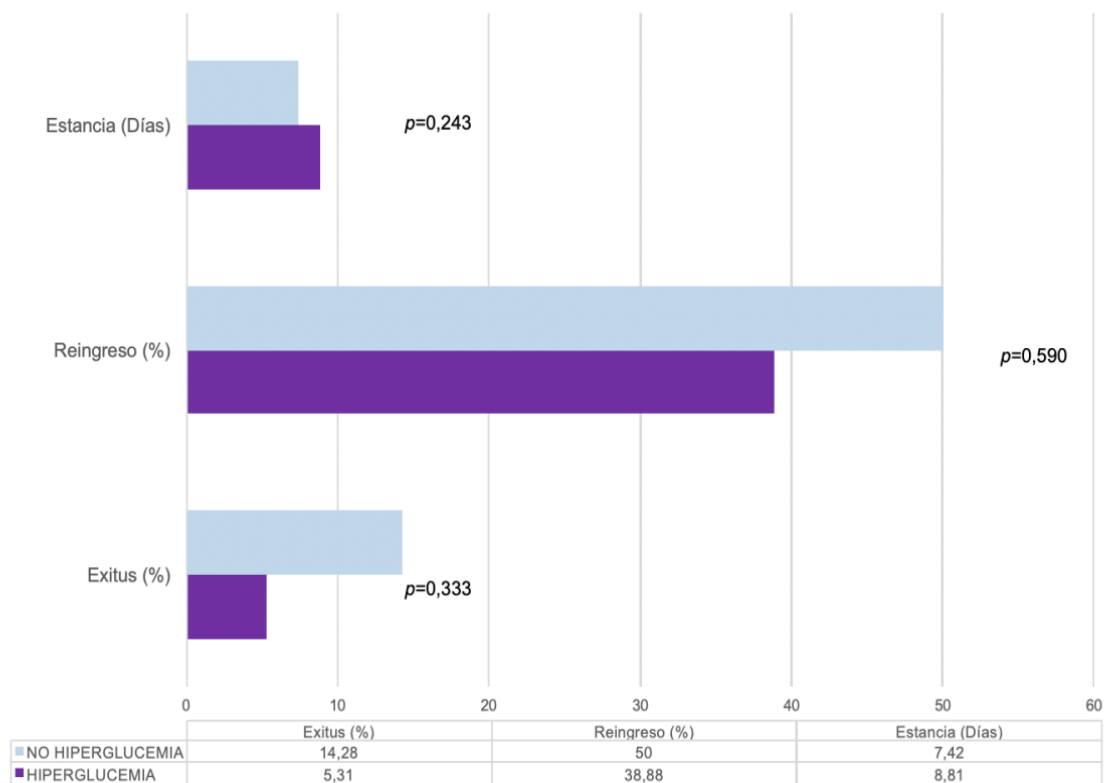
En este análisis, el antecedente de diabetes se asoció a mayor tasa de reingresos [OR 1,29. 95% CI (1,01 a 1,69);  $p = 0,040$ ], al igual que el sexo femenino [OR 1,84. 95% CI (1,48 a 2,48);  $p = 0,011$ ], mientras que el índice de Charlson elevado ( $>3$ ) fue la única variable que se asoció de forma independiente con mayor tasa de mortalidad [OR 1,57. 95% CI (1,11 a 2,04);  $p = 0,013$ ] aparte de la variable Grupo, cuyos resultados se describen en el apartado 6 (Resultados del objetivo primario).

Realizando análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, Grupo, Índice de Charlson y Antecedente de diabetes, la glucemia media elevada ( $> 200$  mg/dl), se asoció con incremento en la estancia hospitalaria (9,92 días vs. 8,24 días;  $p=0,021$ ), sin diferencias significativas en cuanto a tasa de mortalidad ni tasa de reingresos.

Asimismo, se valoró la posible influencia de la duración de la situación de hiperglucemia valorada como proporción de días durante la hospitalización respecto al total de la estancia, la media de glucemia, nivel de hiperglucemia y la variabilidad glucémica, realizándose análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Grupo, Índice de Charlson y antecedente de diabetes. En este sentido, los pacientes que presentaron hiperglucemia en más del 80% de los días de la hospitalización presentaron mayor estancia media 9,91 (DE 5,29) días vs. 8,55 (DE 5,29) días ( $p=0,013$ ) sin encontrarse diferencias significativas en la tasa de mortalidad ni de reingresos en el análisis ajustado.

#### 4.4.2 PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 PREVIA AL INGRESO:

La aparición de hiperglucemia durante la hospitalización presentó una tendencia al incremento en la estancia hospitalaria: 8,81 (DE 4,31) días vs. 7,42 (DE 3,57) días;  $p=0,243$ , mientras que los pacientes diabéticos que no presentaron hiperglucemia durante la hospitalización presentaron una mayor tasa de reingresos y mortalidad, en ambos casos. En el análisis de regresión logística multivariante, los resultados no fueron significativos tras el ajuste por Edad, Sexo, Índice de Charlson y Grupo, tal y como se representa gráficamente en la Figura 20.



**Figura 20.** Distribución de variables de morbimortalidad en función de la presencia de hiperglucemia durante la hospitalización en pacientes con antecedente de DM2.

Se valoró la posible influencia de la duración de la situación de hiperglucemia valorada como proporción de días durante la hospitalización respecto al total de la estancia, la media de glucemia, nivel de hiperglucemia y la variabilidad glucémica, realizándose análisis multivariante ajustado por Edad, Grupo e Índice de Charlson.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad en las variables exploradas, salvo para la glucemia media > 200 mg/dL que en el análisis por regresión logística multivariante se asoció con mayor probabilidad de reingreso a 90 días [OR 3,07 (IC 95% 0,18-2,62);  $p=0,024$ ], sin diferencias significativas en mortalidad ni estancia.

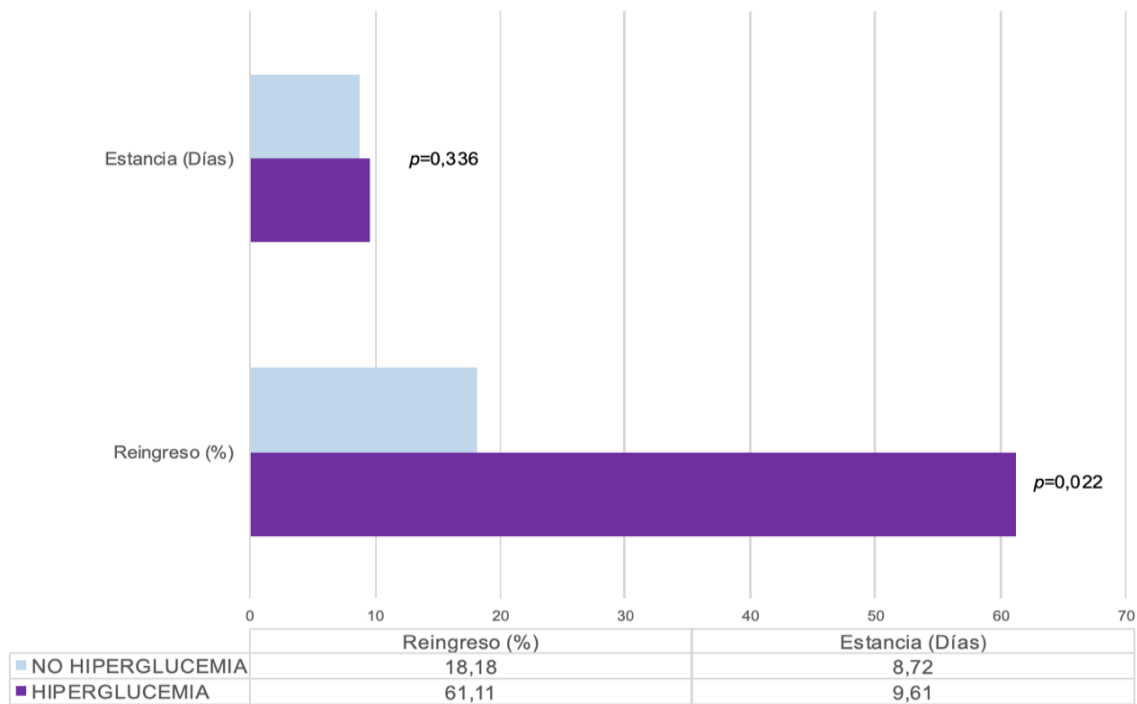
#### 4.4.3 PACIENTES CON GLUCEMIA BASAL ALTERADA PREVIA AL INGRESO:

No se registraron defunciones en este subgrupo.

La aparición de hiperglucemia se asoció con mayor probabilidad de reingreso a 90 días, tras análisis por regresión logística multivariante ajustado por Edad, Grupo e Índice de Charlson [OR 3,07 (IC 95% 0,45-5,69);  $p=0,022$ ]. Asimismo, la presencia de

hiperglucemia se asoció con una tendencia al incremento en la estancia media, aunque sin diferencias significativas estadísticamente (Figura 20).

Los resultados en función del Grupo, se describen posteriormente en el apartado 6 (Resultados del objetivo primario).



**Figura 21.** Distribución de variables de morbimortalidad en función de presentar hiperglucemia durante la hospitalización en pacientes con antecedente de GBA.

Se valoró la posible influencia de la duración de la situación de hiperglucemia valorada como proporción de días durante la hospitalización respecto al total de la estancia, la media de glucemia, nivel de hiperglucemia y la variabilidad glucémica, realizándose análisis por regresión logística multivariante ajustado por Edad, Grupo e Índice de Charlson, sin encontrarse diferencias significativas en las variables exploradas.

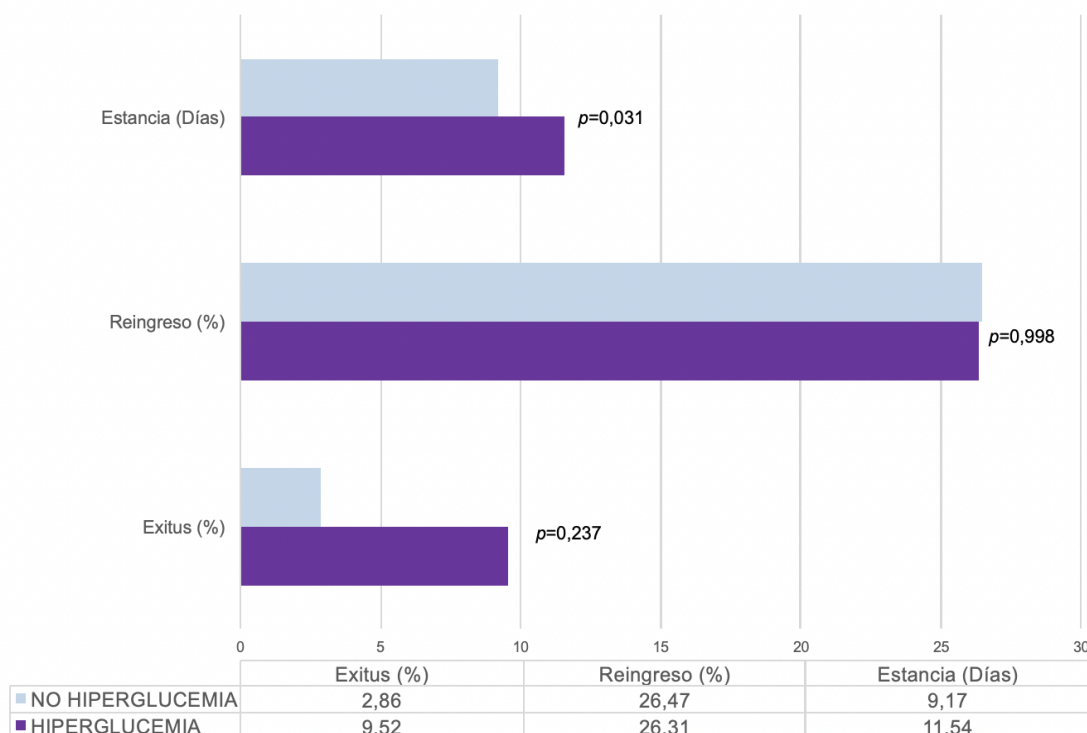
#### 4.4.4 PACIENTES SIN ANTECEDENTE DE DIABETES PREVIO AL INGRESO:

La aparición de hiperglucemia durante la hospitalización en este subgrupo se asoció de forma significativa con un incremento en la estancia hospitalaria (9,17 días vs. 11,54 días;  $p=0,031$ ), así como una tendencia a mayor tasa de mortalidad sin diferencias



significativas (9,52% vs. 2,85%;  $p=0,237$ , y no hubo diferencias reseñables en la tasa de reingresos (26,47% vs. 26,31%).

En el análisis por regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, Índice de Charlson y Grupo, la edad avanzada (>70 años) [OR 2,26 (IC 95% 0,72-3,81);  $p=0,024$ ] y el índice de Charlson elevado (>3) [OR 3,21 (IC 95% 0,67-5,74);  $p=0,013$ ] se asociaron a mayor tasa de reingresos, sin identificar diferencias por el resto de variables exploradas, ni factores de riesgo estadísticamente relevantes para la variable mortalidad (Figura 22).



**Figura 22.** Distribución de variables de morbimortalidad en función de la presencia de hiperglucemia durante la hospitalización en pacientes sin antecedente de diabetes.

Se valoraron asimismo la posible influencia de la duración de la situación de hiperglucemia valorada como proporción de días durante la hospitalización respecto al total de la estancia, la media de glucemia, nivel de hiperglucemia y la variabilidad glucémica, realizándose análisis por regresión logística multivariante ajustado por Edad, Grupo e Índice de Charlson, sin encontrarse diferencias significativas en las variables exploradas.

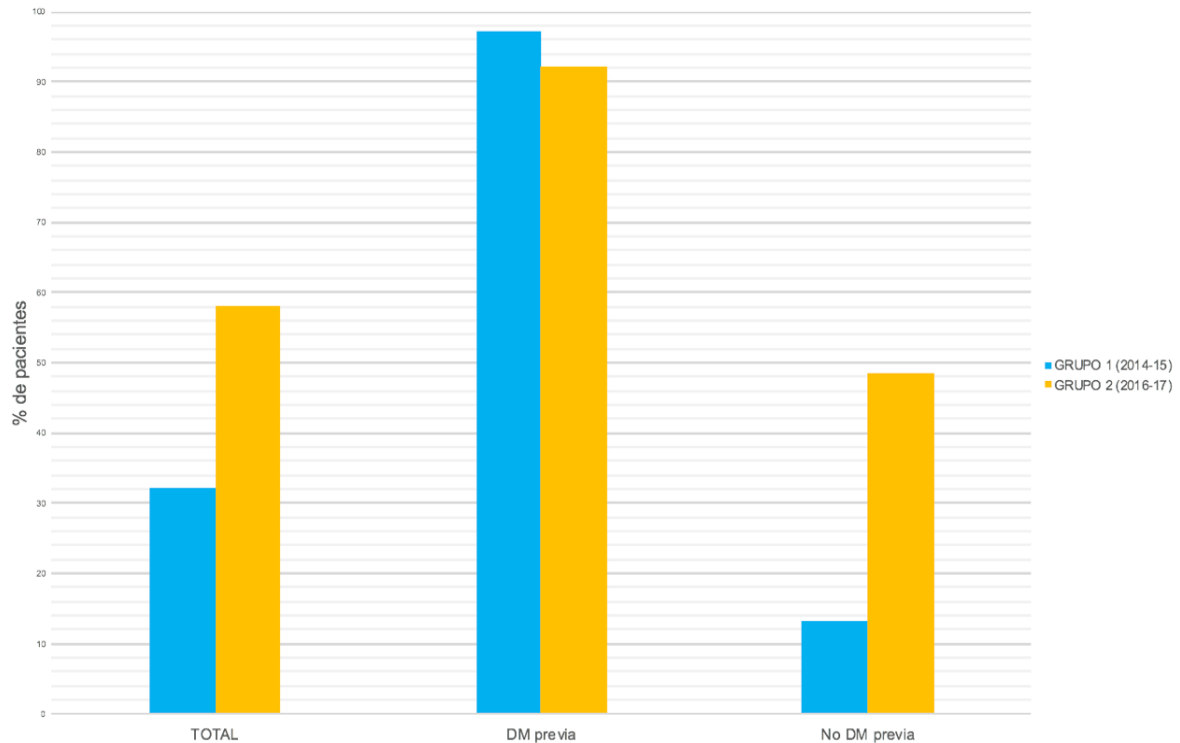
#### 4.5 RESULTADOS DEL CUARTO OBJETIVO SECUNDARIO. Valorar la aplicabilidad del protocolo diseñado para el tratamiento de la HGSGC en nuestro medio hospitalario

- Valorar la aplicabilidad del protocolo diseñado para el tratamiento de la HGSGC en nuestro medio hospitalario:
  - Aumento de la tasa de diagnóstico de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.
  - Influencia sobre las interconsultas derivadas a la sección de Endocrinología y Nutrición.
  - Modificaciones en práctica clínica en cuanto al tratamiento hipoglucemiante utilizado.

##### 4.5.1 AUMENTO DE LA TASA DE DIAGNÓSTICO DE LA HIPERGLUCEMIA SECUNDARIA A GLUCOCORTICOIDES

Se realizó control glucémico en 98/304 (32,22%) de los pacientes en el Grupo 1 por 109/188 (57,98%) en el Grupo 2 ( $p < 0,001$ ), lo que supone un incremento del 180% en la tasa de pacientes a los que se realizó control glucémico durante la hospitalización

En función del antecedente de diabetes, destaca que en el Grupo 1 (Control), se realizó control glucémico durante la hospitalización en el 97,06% en los pacientes con antecedente conocido de diabetes por solo el 13,20% de los pacientes sin diabetes previa (Figura 23). En el Grupo 2 (Protocolo), se realizó control glucémico en el 92,11% de los pacientes con antecedente conocido de diabetes y en el 48,40% de los pacientes sin diabetes previa (Figura 23). Esto implica que el incremento en la tasa de pacientes sin antecedente de diabetes a los que se realizó control glucémico durante la hospitalización fue del 366,67%, mientras que en los pacientes con antecedente de diabetes, se registró un descenso del 6,23%.



**Figura 23.** Proporción de los pacientes a los que se realiza control glucémico durante la hospitalización en función del antecedente de diabetes.

La prevalencia de diagnóstico de hiperglucemia fue de 81/304 (26,66%) pacientes en el Grupo 1 y de 73/188 (38,83%) en el Grupo 2, lo que supone un incremento en el diagnóstico de hiperglucemia del 45,65%, lo que se traduce en la detección de **12,19 nuevos casos/100 pacientes hospitalizados** ( $p=0,021$ ).

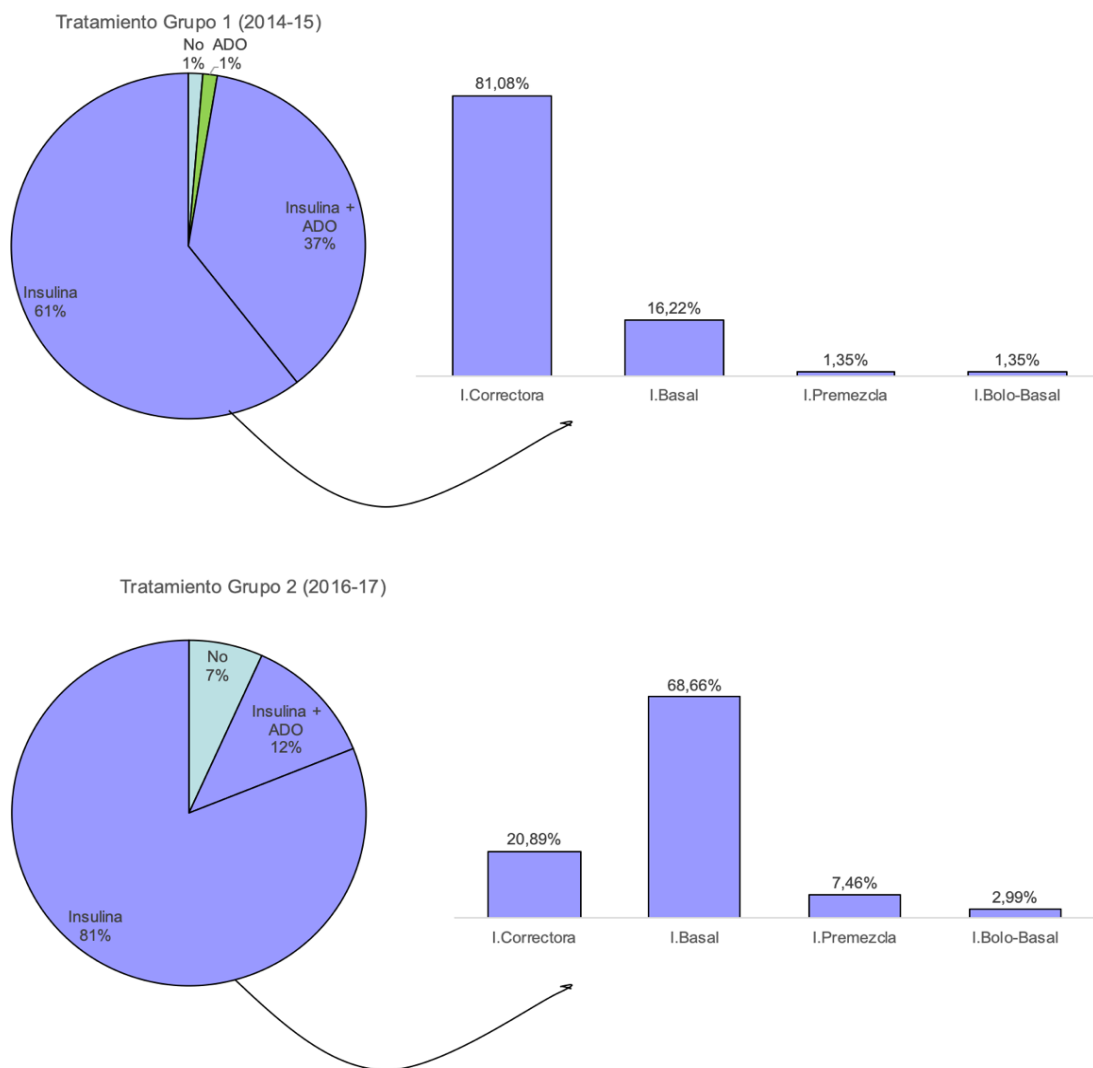
#### 4.5.2 INFLUENCIA SOBRE LAS INTERCONSULTAS DERIVADAS A LA SECCIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

En el Grupo 1 (Control), se realizó interconsulta a la sección de Endocrinología y Nutrición por mal control glucémico en 4/81 (4,94%) pacientes que presentaron hiperglucemia. En el Grupo 2, se realizó interconsulta a la sección de Endocrinología y Nutrición por mal control glucémico en 3/73 (4,11%) pacientes que presentaron hiperglucemia ( $p=0,805$ ).

4.5.3 MODIFICACIONES EN PRÁCTICA CLÍNICA EN CUANTO AL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE:

4.5.3.1 Total de pacientes

El tratamiento hipoglucemiante, se realizó de forma distinta entre ambos grupos. ( $p=0,002$ ).



**Figura 24.** Distribución de los tratamientos indicados tras presentar hiperglucemia en función del grupo.

ADO, antidiabético oral.

Tras presentar hiperglucemia en el Grupo 1 (Control), el 98% de los pacientes recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina, predominando la pauta móvil utilizando

insulina regular como insulina correctora en el 81,08% de los pacientes, mientras el 16,22% recibió pauta de insulina basal y el 2,70% pauta bolo-basal, siendo en el 1,35% en forma de insulina premezclada y en el 1,35% utilizando una insulina de acción prolongada. El 38% de los pacientes mantuvo antidiabético oral domiciliario tras la aparición de hiperglucemia, siendo el más predominante metformina en monoterapia.

En el Grupo 2, el 93% recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina, un 7% de los pacientes no recibió tratamiento hipoglucemiante. En este caso, la pauta predominante fue insulina basal ( $p=0,002$ ), en el 68,66% de los pacientes, mientras que el porcentaje de pacientes con pauta móvil de insulina regular se redujo al 20,89%. Un 10,45% de los pacientes se trató con pauta bolo-basal, predominando el uso de insulina premezcla. La utilización de antidiabéticos orales ambulatorios tras presentar hiperglucemia se redujo al 12% de los pacientes.

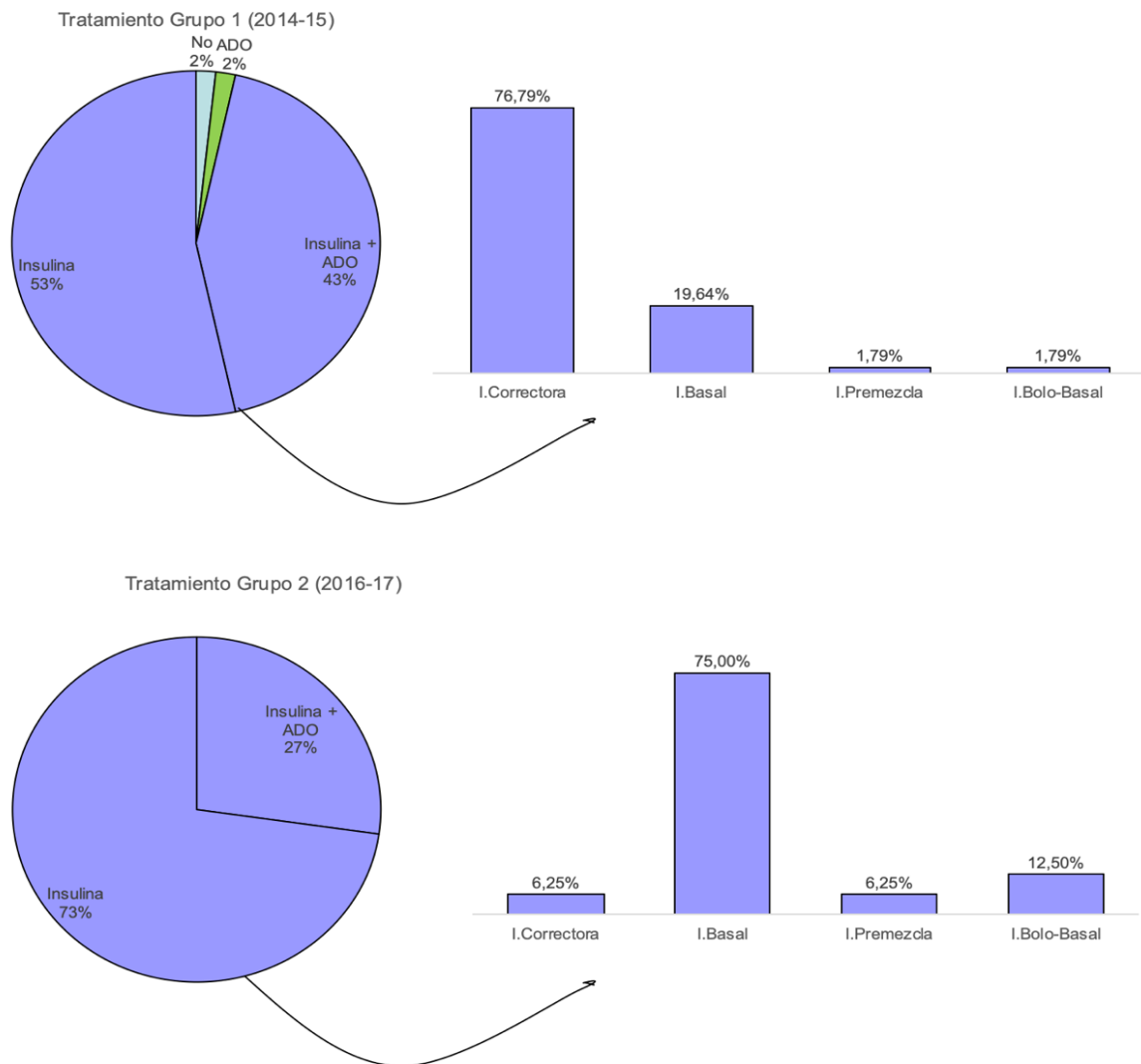
En cuanto a la insulina basal utilizada en el Grupo 2 (Protocolo), predomina claramente la utilización de NPH (45/52), sobre todo en forma de dosis única matutina (25/52), mientras que en el Grupo 1 (Control), predomina la utilización de insulina Glargina U 100 (7/14) en dosis única nocturna, estas diferencias resultan significativas desde el punto de vista estadístico ( $p=0,001$ )

#### 4.5.3.2 Pacientes con antecedente de DM2:

En el subgrupo de pacientes con antecedente de diabetes previa al ingreso, tras presentarse hiperglucemia en los casos del Grupo 1 (Control), el 96% de los pacientes recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina, predominando la utilización de insulina correctora en pauta móvil en el 83,33% de los casos. En el 45% de los casos se mantuvo el antidiabético oral pautado previamente al ingreso, predominando la utilización de metformina en monoterapia (14/21).

En el Grupo 2 (Protocolo), el 100% recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina ( $p<0,001$ ). En este caso, la pauta predominante fue insulina basal, en el 75% de los casos, se mantuvo el tratamiento antidiabético oral pautado previamente al ingreso, predominando la utilización de metformina en monoterapia (5/10).

En el Grupo 1 (Control), predominó el uso de insulina Glargina U 100, en dosis única en periodo nocturno (6/13) como insulina basal, mientras en el Grupo 2, se utilizó con mayor frecuencia insulina NPH en monodosis en periodo matutino (8/28) o dividida en 2 o 3 dosis a lo largo de 24 horas (8/28 y 6/28 respectivamente).



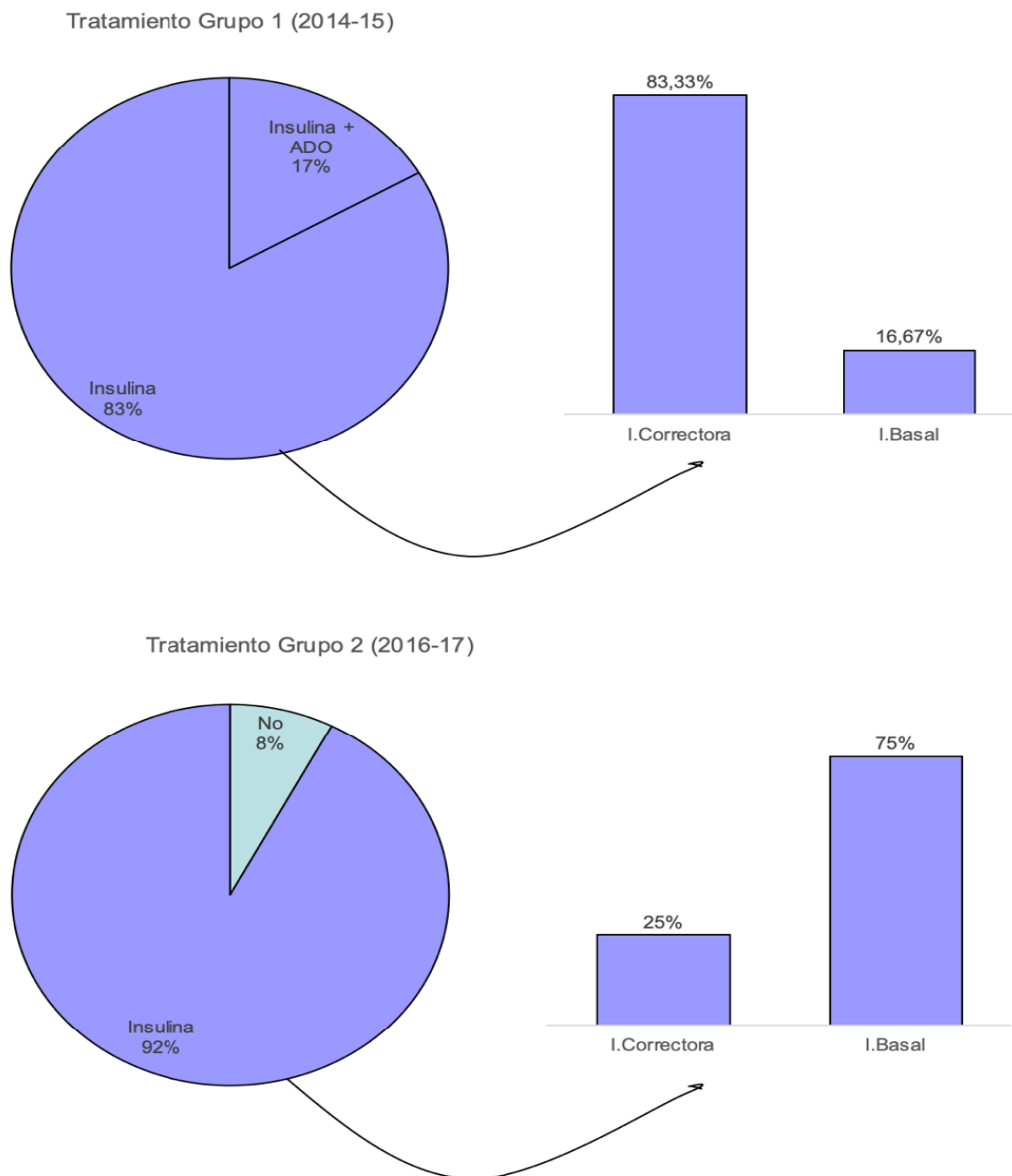
**Figura 25.** Distribución de los tratamientos indicados tras presentar hiperglucemia distribuidos por grupo en los pacientes con antecedente de diabetes.

ADO, antidiabético oral.

#### 4.5.3.3 Pacientes con antecedente de GBA

En el subgrupo de pacientes con glucemia basal alterada de forma previa al ingreso, tras presentarse hiperglucemia en los casos del Grupo 1 (Control), el 100% de los pacientes recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina, predominando la

utilización de insulina correctora en pauta móvil en el 83,33% de los casos. En el 17% de los pacientes, se inició de forma concomitante antidiabético oral, en todos los casos, fue metformina.



**Figura 26.** Distribución de los tratamientos indicados tras presentar hiperglucemia, distribuidos por grupo en pacientes con GBA.

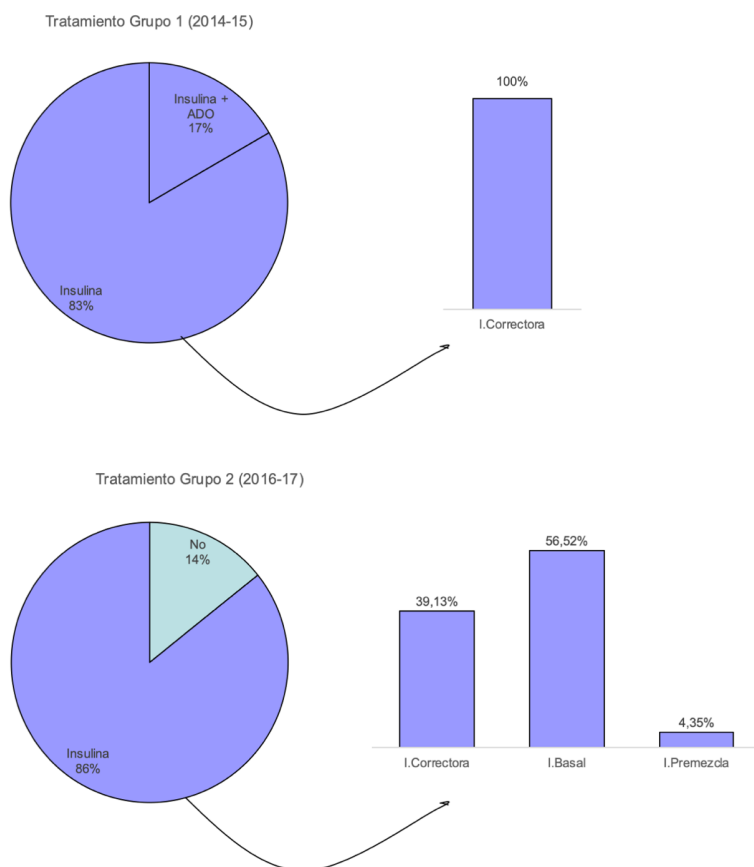
ADO, antidiabético oral. GBA: glucemia basal alterada.

En el Grupo 2 (Protocolo), el 92% recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina, un 8% de los pacientes no recibió tratamiento hipoglucemiante. En este caso, la pauta predominante fue insulina basal, en el 75% de los casos ( $p < 0,001$ ), tratándose de insulina NPH en todos los casos, predominando la pauta en forma de dosis única en periodo matutino (8/9).

4.5.3.4 Pacientes sin antecedente de DM2:

En el subgrupo de pacientes sin antecedente de diabetes, tras presentarse hiperglucemia en los casos del Grupo 1 (Control), el 100% de los pacientes recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina, en todos los casos, se utilizó pauta móvil con insulina regular. En el 17% de los pacientes, se inició de forma concomitante antidiabético oral, en todos los casos, fue metformina.

En el Grupo 2 (Protocolo), el 86% recibió tratamiento hipoglucemiante con insulina, un 14% de los pacientes no recibió tratamiento hipoglucemiante. En este caso, la pauta predominante fue insulina basal, en el 56,52% de los pacientes ( $p < 0,001$ ), mientras que el porcentaje de pacientes con pauta móvil de insulina regular se redujo al 39,13%. En los pacientes del Grupo 2 con pauta basada en insulina basal, predominó la utilización de NPH, siendo más frecuente la pauta de dosis única en periodo matutino (9/15).



**Figura 27.** Distribución de los tratamientos indicados tras presentar hiperglucemia distribuidos por grupo en los pacientes sin antecedente de diabetes.

ADO, antidiabético oral.



## 4.6 RESULTADOS DEL QUINTO OBJETIVO SECUNDARIO.

### Comparar resultados de pacientes con antecedente de DM-2 tratados con NPH vs. Glargina U 100

- Comparar los resultados entre pacientes con antecedente de diabetes tratados con insulina NPH según protocolo vs. pacientes tratados con insulina Glargina U 100 como insulina basal según práctica habitual.
  - Relacionadas con el control glucémico (media de glucemia, variabilidad glucémica, tiempo en hiperglucemia e hipoglucemias, diferencia de HbA1c previa vs. posterior a la hospitalización).
  - Relacionadas con el tratamiento hipoglucemiante (necesidades de insulina).
  - Relacionadas con morbimortalidad (estancia, reingresos y mortalidad).

#### 4.6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE AMBOS GRUPOS

##### 4.6.1.1 Variables demográficas

Se seleccionaron exclusivamente pacientes con antecedente de diabetes.

A continuación se exponen tabuladas distintas variables demográficas de ambos grupos.

**Tabla 24.** Características demográficas de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (NPH vs. Glargina U100).

|                           | NPH                | GLARGINA U 100      | P     |
|---------------------------|--------------------|---------------------|-------|
| <b>N</b>                  | 28                 | 8                   |       |
| <b>EDAD</b>               | 74,33<br>(DE 9,51) | 68,94<br>(DE 10,32) | 0,087 |
| <b>SEXO</b>               | (%)                | (%)                 |       |
| HOMBRE                    | 46,43              | 62,5                | 0,423 |
| MUJER                     | 53,57              | 37,5                |       |
| <b>INDICE DE CHARLSON</b> | 4,43<br>(DE 1,10)  | 4,38<br>(DE 2,62)   | 0,466 |
| <b>HbA1C</b>              | 7,35<br>(DE 1,32)  | 7,89<br>(DE 1,29)   | 0,153 |
| <b>CAUSA DE INGRESO:</b>  | (%)                | (%)                 |       |
| • OBSTRUCTIVA             | 28,57              | 62,50               | 0,260 |
| • RESTRICTIVA             | 17,86              | .                   |       |
| • NEOPLASIA               | 3,57               | 12,50               |       |
| • INFECCIÓN               | 46,43              | 25,00               |       |
| • OTROS                   | 3,57               | -                   |       |

#### 4.6.1.2 Variables relacionadas con el tratamiento tras presentar hiperglucemia

En la Tabla 25, se resumen las variables relacionadas con el tratamiento inicial tras detectarse hiperglucemia en ambos grupos de pacientes.

**Tabla 25.** Distribución de variables relacionadas con el tratamiento de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (NPH vs. Glargina U100).

|                                | NPH          | GLARGINA U100 | P      |
|--------------------------------|--------------|---------------|--------|
| <b>N</b>                       | 28           | 8             |        |
| <b>TRATAMIENTO TRAS HG</b>     | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>  |        |
| • ADO +Insulina                | 8 (28,57)    | 3 (37,50)     | 0,629  |
| • Insulina                     | 20 (71,42)   | 5 (62,50)     |        |
| <b>ADO AL INGRESO:</b>         | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>  |        |
| • METFORMINA                   | 3 (37,50)    | 1 (33,33)     | 0,267  |
| • SU                           | 1 (12,50)    | 0 (0)         |        |
| • DPP-4                        | 1 (12,50)    | 0 (0)         |        |
| • METFORMINA + SU              | 0            | 1 (33,33)     |        |
| • METFORMINA + DPP-4           | 2 (25,00)    | 0 (0)         |        |
| • 3 FÁRMACOS                   | 0            | 1 (33,33)     |        |
| <b>INSULINA TRAS HG:</b>       | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>  |        |
| • BASAL                        | 23 (82,14)   | 8 (100)       | 0,277  |
| • PREMEZCLA                    | 5 (17,86)    | 0 (0)         |        |
| <b>INSULINA BASAL TRAS HG:</b> | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>  |        |
| • NPH 1 DOSIS                  | 9 (20)       | 0 (0)         | <0,001 |
| • NPH 2 DOSIS                  | 11 (10)      | 0 (0)         |        |
| • NPH 3 DOSIS                  | 8 (10)       | 0 (0)         |        |
| • GLARGINA 100                 | 0 (0)        | 8 (100)       |        |

ADO, Antidiabético oral; SU, Sulfonilurea.

4.6.1.3 Variables relacionadas con el tratamiento corticoideo durante la hospitalización

En la Tabla 26, se resumen las variables relaciones con el tratamiento glucocorticoideo empleado durante la hospitalización en ambos grupos.

**Tabla 26.** Distribución de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (NPH vs. Glargina U100).

|   | NPH   | GLARGINA U 100                         | P     |
|---|---|--|-------|
| <b>N</b>  | 28  | 8                                      |       |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO</b>  | <b>n (%)</b>                                | <b>n (%)</b>                           | 0,175 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ninguno</li> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisona</li> <li>• Hidrocortisona</li> </ul>                            | 0 (0)<br>23 (84,85)<br>4 (60,61)<br>1 (0)   | 1 (12,5)<br>7 (87,5)<br>0 (0)<br>0 (0) |       |
| <b>CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN</b>   | <b>n (%)</b>                                | <b>n (%)</b>                           | 0,478 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilprednisolona</li> <li>• Prednisona</li> <li>• Hidrocortisona</li> <li>• Metilprednisolona + Hidrocortisona</li> </ul> | 21 (83,33)<br>5 (9,09)<br>1 (0)<br>1 (1,52) | 8 (100)<br>0 (0)<br>0 (0)<br>0 (0)     |       |
| <b>DÍAS CON GC</b>  | 9,5<br>(DE 3,86)                            | 12,13<br>(DE 9,06)                     | 0,115 |
| <b>PORCENTAJE DE DÍAS DE ESTANCIA CON GC (%)</b>  | 92,27<br>(DE 17,58)                         | 94,48<br>(DE 10,21)                    | 0,237 |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE CORTICOIDE AL INGRESO (MG)</b>   | 224,06<br>(DE 128,23)                       | 240,00<br>(DE 138,15)                  | 0,381 |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA DE GC DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN (MG)</b>  | 1631,28<br>(DE 215,08)                      | 2218,75<br>(DE 486,61)                 | 0,342 |
| <b>MEDIA DIARIA CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN (MG)</b>   | 162,26<br>(DE 84,15)                        | 189,63<br>(DE 95,86)                   | 0,281 |

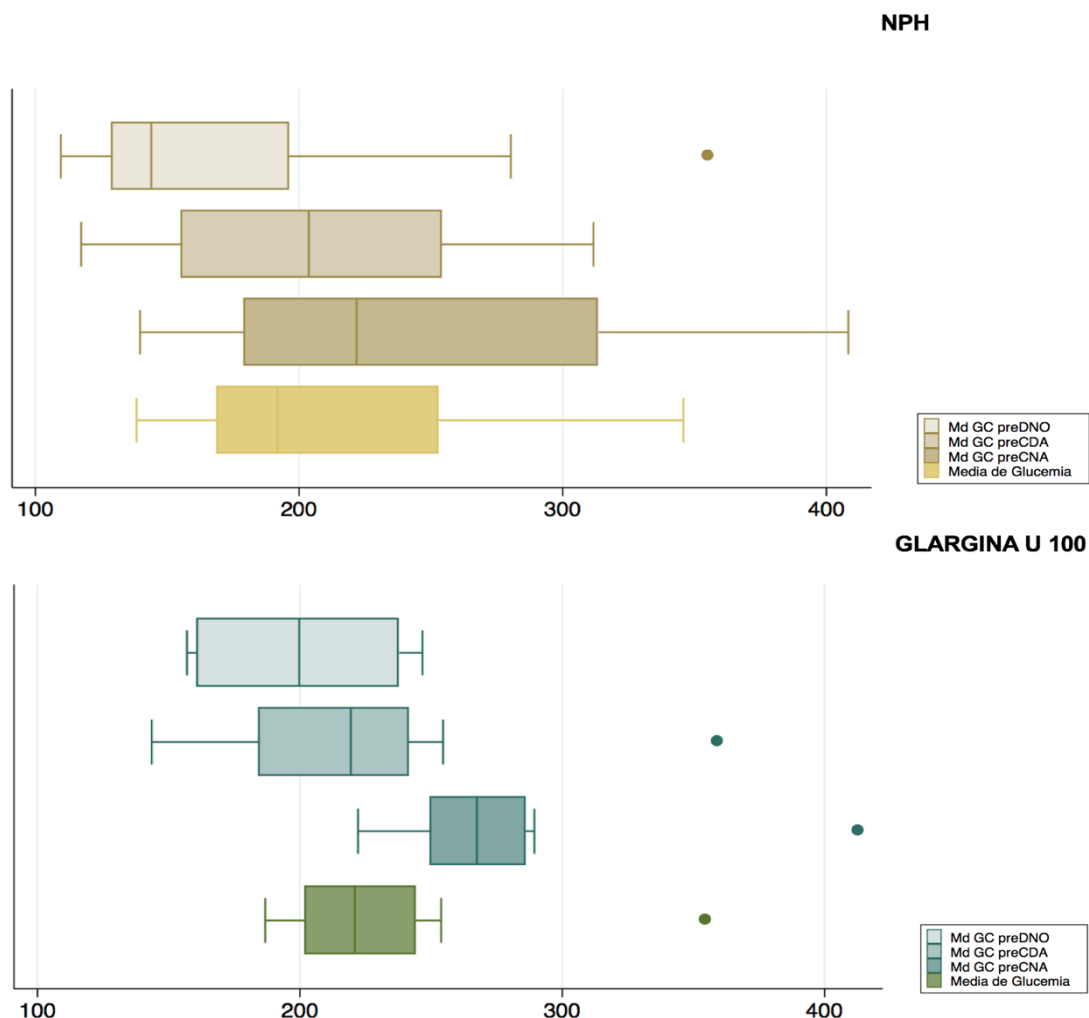
GC, Glucocorticoide.

4.6.1.4 Variables relacionadas con el control glucémico

- Media de glucemia

La media de glucemia fue superior en el Grupo tratado con insulina Glargina U 100, aunque las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística: 234,61 (DE 54,64) mg/dL vs. 209,51(DE 54,75) mg/dL;  $p=0,129$ .

Se observa una tendencia a la hiperglucemia en periodo vespertino. Las determinaciones de glucemia previas a desayuno, comida y cena presentan un valor medio superior en el Grupo tratado con insulina Glargina U 100, aunque sin alcanzar la significación estadística en ninguno de los puntos de corte (Figura 28).



**Figura 28.** Media de glucemia por grupo según insulina basal, se desglosa según el periodo horario.

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

- Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica medida como la desviación típica de las mediciones de glucemia en cada paciente fue superior en el Grupo de pacientes tratados con Glargina U 100 [37,38 (DE 13,18) vs. 41,37 (DE 15,86)], aunque sin resultar estadísticamente significativo ( $p=0,453$ ).

Expresada como coeficiente de variación, fue igualmente superior en el grupo tratado con Glargina U100 [32,38% (DE 11,24) vs. 34,61% (DE 8,82)], de nuevo sin diferencias significativas ( $p=0,789$ ).

- Tiempo en hiperglucemia

Los pacientes tratados con NPH estuvieron menos tiempo en hiperglucemia, con una menor proporción de días en hiperglucemia respecto al total de la hospitalización 79,51% en el Grupo NPH vs. 96,72% en el Grupo Glargina U 100,  $p=0,017$ .

- Hipoglucemia:

La tasa de aparición de hipoglucemia fue similar entre ambos grupos. Así los pacientes tratados con NPH, presentaron un 10,71% de tasa de hipoglucemia, por los 12,50% de los pacientes tratados con Glargina ( $p=0,887$ ).

- Diferencia en HbA1c

Los pacientes tratados con NPH presentaron un incremento promedio de 0,84 % (DE 1,42) en su valor de HbA1c a los tres meses de la hospitalización.

No se disponen de datos suficientes de pacientes tratados con Glargina U 100.

#### 4.6.1.5 Variables relacionadas con el tratamiento hipogluceante

- Insulina Total

En el Grupo NPH, la media de insulina acumulada durante la hospitalización fue de 282,15 (DE 330,11) UI, mientras que en el Grupo Glargina U100 fue de 369,50 (DE 216,29) UI;  $p=0,244$ .

La media diaria fue prácticamente idéntica en ambos grupos: Grupo NPH: 27,09 (DE 27,63) UI y en el Grupo Glargina: 26,42 (DE 9,72) UI;  $p=0,474$ .

- Insulina Rápida

En el Grupo NPH, la media de insulina rápida acumulada durante la hospitalización fue de 130,43 (DE 141,54) UI por 176,87 (DE 126,62) UI en el Grupo Glargina U100;  $p=0,205$ .

La media diaria de insulina rápida, fue superior aunque sin diferencia significativa en el Grupo de Glargina [10,29 (DE 3,74) UI vs. 11,97 (DE 4,82) UI;  $p=0,349$ ].

La distribución horaria fue similar en ambos grupos, salvo en el periodo previo a la cena, que fue superior aunque sin alcanzar significación estadística en el Grupo de Glargina U 100 (5,04 UI vs. 6,66 UI;  $p=0,092$ ).

- Insulina Basal

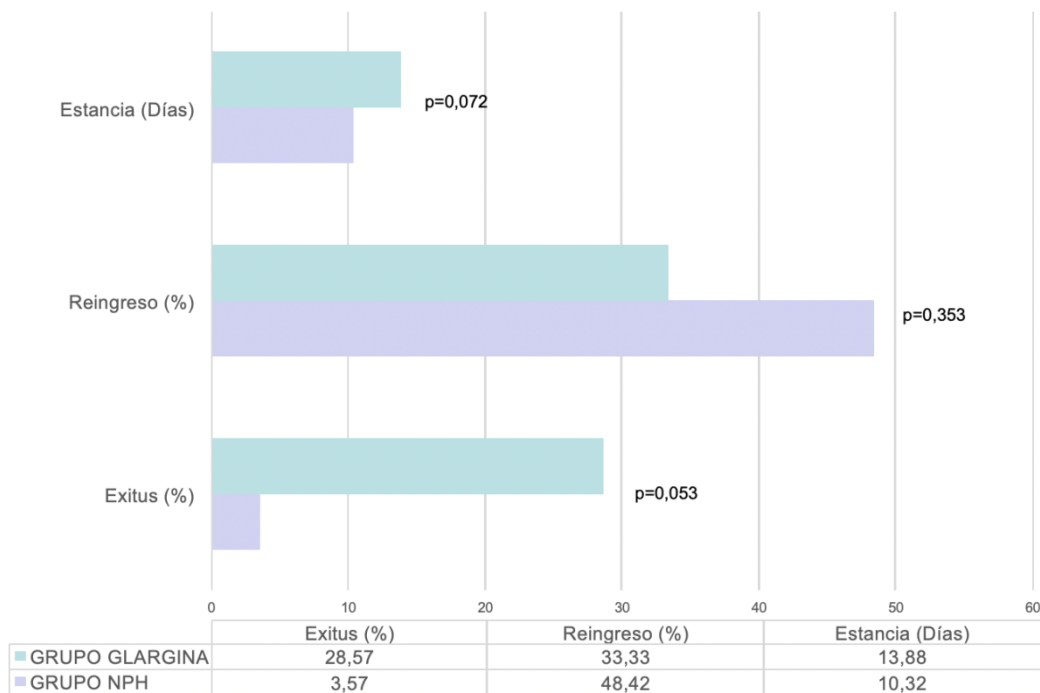
En el Grupo NPH, la media de insulina basal acumulada durante la hospitalización fue de 164,57 (DE 190,83) UI, mientras que en el Grupo Glargina fue de 200,87 (DE 113,61) UI;  $p=0,307$ . Por el contrario, la media diaria fue superior en el Grupo NPH (16,30 UI vs. 13,54;  $p=0,328$ ).

#### 4.6.1.6 Variables relacionadas con la morbimortalidad

La estancia media en los pacientes fue superior en los pacientes tratados con insulina Glargina U 100: 13,88 (DE 10,25) días por los 10,32 (DE 4,13) días en el Grupo NPH, aunque no se logró la significación estadística  $p=0,072$ .

Asimismo, los pacientes del grupo tratado con Glargina U 100, presentaron una clara tendencia a la mayor tasa de mortalidad (28,57 vs. 3,57%;  $p=0,053$ ), mientras que los pacientes del Grupo NPH, presentaron una mayor tasa de reingresos (48,42% vs. 33,33%;  $p=0,353$ ) (Figura 29).

Estas diferencias, no fueron significativas tras el análisis en regresión logística multivariante, ajustando por Edad, Sexo, HbA1c previa e Índice de Charlson.



**Figura 29.** Distribución de variables de morbimortalidad en función de la insulina basal pautaada tras presentar hiperglucemia, en pacientes con antecedente de diabetes.

#### **4.7 RESULTADOS DEL SEXTO OBJETIVO SECUNDARIO. Comparar resultados de pacientes sin antecedente de diabetes tratados con NPH vs. pauta móvil de insulina regular.**

- Comparar los resultados entre pacientes sin antecedente conocido de diabetes tratados con insulina NPH vs. pacientes sin antecedente conocido de diabetes tratados con insulina rápida en pauta móvil.
  - Relacionadas con el control glucémico (media de glucemia, variabilidad glucémica, tiempo en hiperglucemia e hipoglucemias, diferencia de HbA1c previa vs. posterior a la hospitalización).
  - Relacionadas con el tratamiento hipoglucemiante (necesidades de insulina).
  - Relacionadas con morbimortalidad (estancia, reingresos y mortalidad).

##### **4.7.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE AMBOS GRUPOS**

Se analizaron pacientes sin antecedente de diabetes, excluyendo de este análisis aquellos que iniciaron tratamiento con antidiabéticos orales durante la hospitalización.

En total, 21 pacientes fueron tratados con pauta móvil basada en insulina regular en función de los valores de glucemia previa a desayuno-almuerzo y cena y 14 pacientes, correspondientes todos ellos al grupo 2, fueron tratados con insulina NPH, según el protocolo.

##### **4.7.1.1 Variables demográficas**

Se seleccionaron exclusivamente pacientes con antecedente de diabetes. A continuación se exponen tabuladas distintas variables demográficas de ambos grupos (Tabla 27).



**Tabla 27.** Características demográficas de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (Insulina rápida en pauta móvil vs. NPH según protocolo).

|   | PAUTA MÓVIL        | PROTOCOLO CON NPH   | P     |
|---|--------------------|---------------------|-------|
| <b>N</b>                                  | 21                 | 14                  |       |
| <b>Edad (años)</b>                        | 74,91<br>(DE 9,49) | 73,59<br>(DE 11,64) | 0,362 |
| <b>Sexo (%)</b>                           |                    |                     |       |
| <b>Masculino</b>                          | 42,86              | 57,14               | 0,407 |
| <b>Femenino</b>                           | 57,14              | 42,86               |       |
| <b>Índice de comorbilidad de Charlson</b> | 4<br>(RIC 1,50)    | 4<br>(RIC 2)        | 0,184 |
| <b>HbA1c previa (%)</b>                   | 5,75<br>(RIC 0,30) | 5,8<br>(0,65)       | 0,207 |
| <b>Motivo de ingreso</b>                  | <b>n (%)</b>       | <b>n (%)</b>        |       |
| • <b>Obstructivo</b>                      | 7 (33,33)          | 8 (57,14)           | 0,352 |
| • <b>Neoplasia</b>                        | 2 (9,52)           | 0 (0)               |       |
| • <b>Infeccioso</b>                       | 11 (52,38)         | 6 (42,86)           |       |
| • <b>Otro</b>                             | 1 (4,71)           | 0 (0)               |       |

#### 4.7.1.2 Variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo

En la Tabla 28, se resumen las variables relaciones con el tratamiento glucocorticoideo empleado durante la hospitalización en ambos grupos.

**Tabla 28.** Distribución de variables relacionadas con el tratamiento glucocorticoideo de pacientes con antecedente de diabetes por insulina basal tras presentar hiperglucemia (Insulina rápida en pauta móvil vs. NPH).

|   | PAUTA MÓVIL  | PROTOCOLO CON NPH | P     |
|---|--------------|-------------------|-------|
| <b>N</b>                                  | 21           | 14                |       |
| <b>CORTICOIDE AL INGRESO</b>              | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>      |       |
| • Ninguno                                 | 1 (4,76)     | 1 (7,14)          | 0,786 |
| • Metilprednisolona                       | 17 (80,95)   | 12 (85,71)        |       |
| • Prednisona                              | 3 (14,29)    | 1 (7,14)          |       |
| <b>CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN</b> | <b>n (%)</b> | <b>n (%)</b>      |       |
| • Metilprednisolona                       | 18 (85,71)   | 14 (100)          | 0,534 |
| • Prednisona                              | 1 (4,76)     | 0 (0)             |       |
| • Metilprednisolona + Prednisona          | 1 (4,76)     | 0 (0)             |       |
| • Metilprednisolona + Hidrocortisona      | 1 (4,76)     | 0 (0)             |       |

|   |                         |                       |                         |                      |       |       |
|---|-------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-------|-------|
| <b>DÍAS CON GC</b>  | 9,5<br>(DE 3,86)        |                       | 12,13<br>(DE 9,06)      |                      | 0,115 |       |
| <b>PORCENTAJE DE DÍAS DE ESTANCIA CON GC (%)</b>  | 93,44<br>(DE 14,86)     |                       | 82,31<br>(DE 25,95)     |                      | 0,058 |       |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE CORTICOIDE AL INGRESO (MG)</b>                                     | 224,06<br>(DE 128,23)   |                       | 240,00<br>(DE 138,15)   |                      | 0,381 |       |
| <b>DOSIS EQUIVALENTE ACUMULADA/MEDIA DIARIA CORTICOIDE DURANTE HOSPITALIZACIÓN (MG)</b> | 2104,76<br>(DE 1203,30) | 222,97<br>(DE 106,36) | 1950,71<br>(DE 1254,28) | 195,42<br>(DE 91,48) | 0,377 | 0,074 |

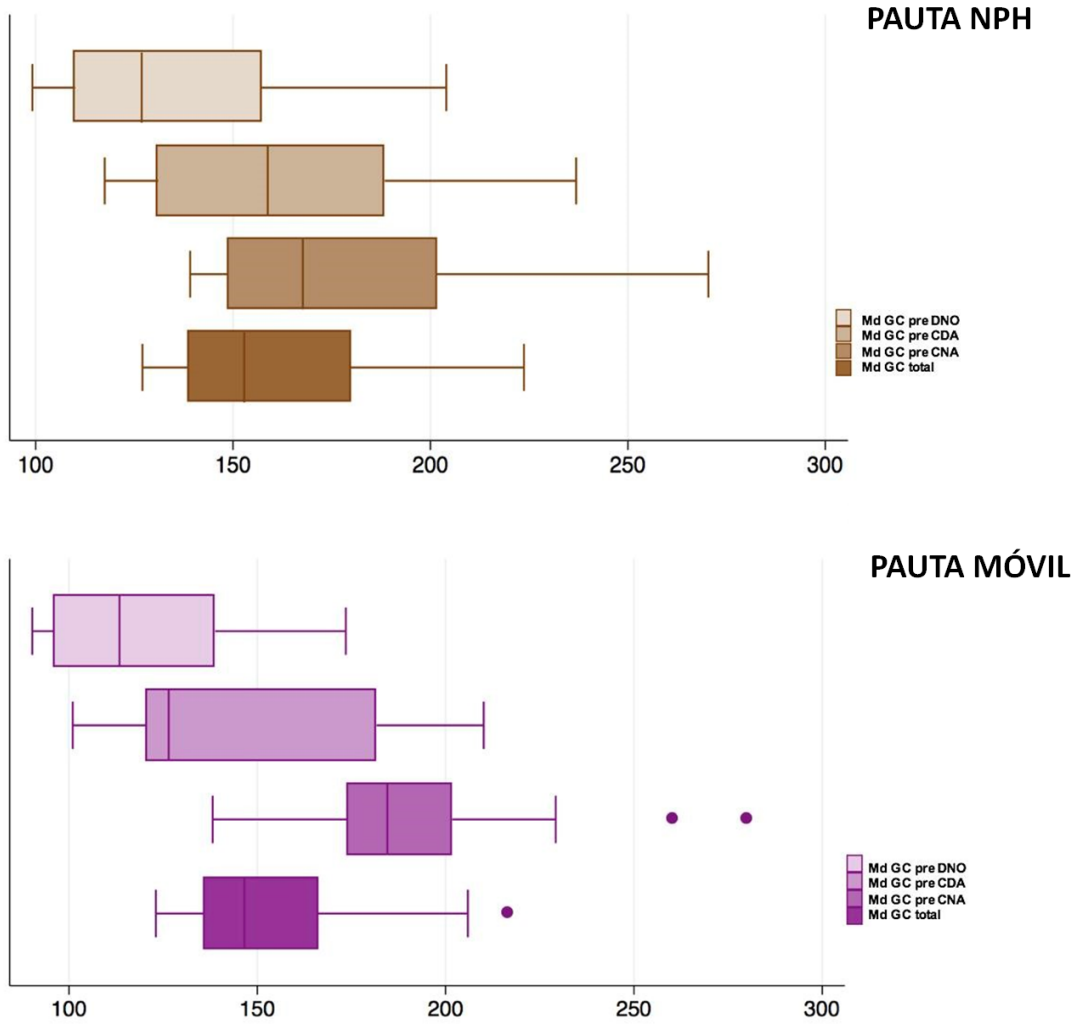
GC, Glucocorticoide.

#### 4.7.2 RELACIONADAS CON EL CONTROL GLUCÉMICO

- Media de glucemia

No se identificaron diferencias en la glucemia media diaria: 159,39 (DE 26,59) mg/dL en los pacientes tratados con insulina rápida en pauta móvil vs. 156,02 (DE 7,76) mg/dL;  $p=0,363$ .

Se observa una tendencia a la hiperglucemia en periodo vespertino. Las determinaciones de glucemia previas a desayuno (122,08 vs. 134,27 mg/dL;  $p=0,125$ ) y comida (146,73 vs. 161,62 mg/dL;  $p=0,131$ ), aunque sin alcanzar la significación estadística, fueron inferiores en los pacientes tratados con insulina rápida en pauta móvil, mientras que el valor pre cena fue inferior en los pacientes tratados con NPH (192,92 vs. 180,11 mg/dL;  $p=0,168$ ) (Figura 30).



**Figura 30.** Media de glucemia en pacientes sin antecedente de diabetes en función de la utilización de NPH o insulina rápida en pauta móvil, se desglosa según el periodo horario.

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

- Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica medida como la desviación típica de las mediciones de glucemia en cada paciente fue superior en el Grupo tratado con insulina rápida en pauta móvil [48,38 (DE 15,88) vs. 38,13 (DE 13,27);  $p=0,023$ ], también cuando se valora la variabilidad glucémica utilizando el coeficiente de variación de las medidas de glucemia durante la hospitalización [32,29% (DE 7,62) vs. 22,41% (DE 13,27);  $p=0,023$ ].

- Tiempo en hiperglucemia

Los pacientes tratados con insulina rápida en pauta móvil presentaron una mayor proporción de días en hiperglucemia respecto al total de la hospitalización, 51,16 % en vs. 34,20% en los pacientes tratados con NPH, aunque no se alcanzaron diferencias significativas ( $p=0,086$ ).

- Hipoglucemia

La tasa de aparición de hipoglucemia fue similar entre ambos grupos. Así los pacientes tratados con pauta móvil de insulina rápida, presentaron un 9,52% de tasa de hipoglucemia, por los 7,14% de los pacientes tratados con NPH ( $p=0,347$ ).

No se registraron hipoglucemias severas.

- Diferencia en HbA1c

No hay datos suficientes para el análisis.

#### 4.7.3 RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

- Insulina Total

En el Grupo NPH, la media de insulina acumulada durante la hospitalización fue de 95,86 (DE 111,75) UI, mientras que en el Grupo de pauta móvil fue de 36,38 (DE 36,23) UI;  $p=0,004$ .

La media diaria de insulina fue superior en el grupo NPH: Grupo de insulina rápida en pauta móvil: 3,64 (DE 3,30) UI y en el Grupo NPH: 11,55 (DE 13,63) UI;  $p=0,007$ .

- Insulina Rápida

En el Grupo de pauta móvil, la media de insulina rápida acumulada durante la hospitalización fue de 36,38 (DE 36,23) UI por 31,21 (DE 43,10) UI en el Grupo NPH;  $p=0,352$ .

La media diaria de insulina rápida, fue similar en ambos grupos, en los pacientes tratados según pauta móvil: 3,73 (DE 3,25) UI vs. 3,35 (DE 5,30) UI;  $p=0,399$ .

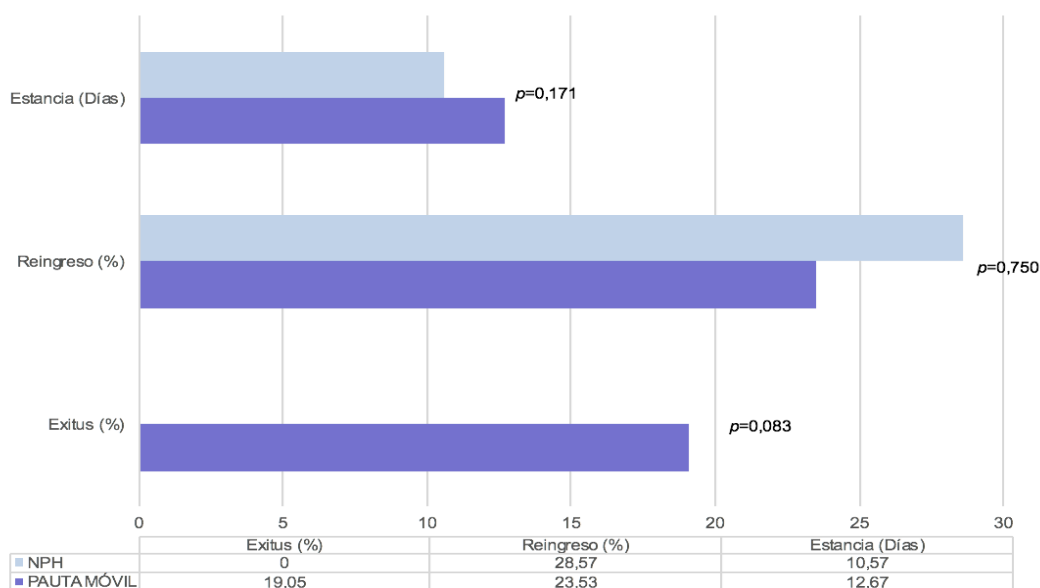
La distribución horaria fue similar en ambos grupos, con predominio de mayor dosis en el periodo pre-cena.

- Insulina Basal

En el Grupo NPH, la media de insulina basal acumulada durante la hospitalización fue de 74,69 (DE 68,32) UI, con una media diaria de 8,73 (DE 8,70) UI. En el grupo tratado según pauta móvil, no se empleó insulina basal.

#### 4.7.4 RELACIONADAS CON LA MORBIMORTALIDAD

La estancia media en los pacientes fue superior en los pacientes tratados con insulina rápida en pauta móvil 12,67 (DE 6,65) días por los 10,57 (DE 5,76) días en el Grupo NPH, aunque sin diferencias estadísticamente significativas;  $p=0,171$ .



**Figura 31.** Distribución de variables de morbilidad en función de la insulina basal pauta tras presentar hiperglucemia, en pacientes con antecedente de diabetes.

La tasa de reingreso fue similar en ambos grupos, un 23,53% en los pacientes tratados con pauta móvil y 28,57% en los pacientes tratados con NPH;  $p=0,750$ .

La tasa de mortalidad fue superior en los pacientes tratados con pauta móvil, aunque no se observaron diferencias significativas (19,05% vs. 0%;  $p=0,083$ ).

En el análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, HbA1c previa e Índice de Charlson, no se observaron diferencias significativas.

#### **4.8 RESULTADOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL. Valorar la mejoría en el control glucémico tras la implantación del protocolo y sus implicaciones en variables clínicas**

- Determinar la mejoría en el control glucémico tras la implantación de un protocolo de diagnóstico precoz y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes hospitalizados y sus implicaciones en variables clínicas:
  - Relacionadas con el control glucémico (media de glucemia, variabilidad glucémica, tiempo en hiperglucemia, tasa de hipoglucemias y diferencia de HbA1c previa vs. posterior a la hospitalización).
  - Relacionadas con el tratamiento hipoglucemiante (necesidades de insulina).
  - Relacionadas con morbimortalidad (estancia, reingresos y mortalidad).

**El análisis estadístico de las variables expuestas a continuación, se realiza únicamente en los pacientes que presentaron hiperglucemia durante la hospitalización.**

##### **4.8.1 RELACIONADAS CON EL CONTROL GLUCÉMICO:**

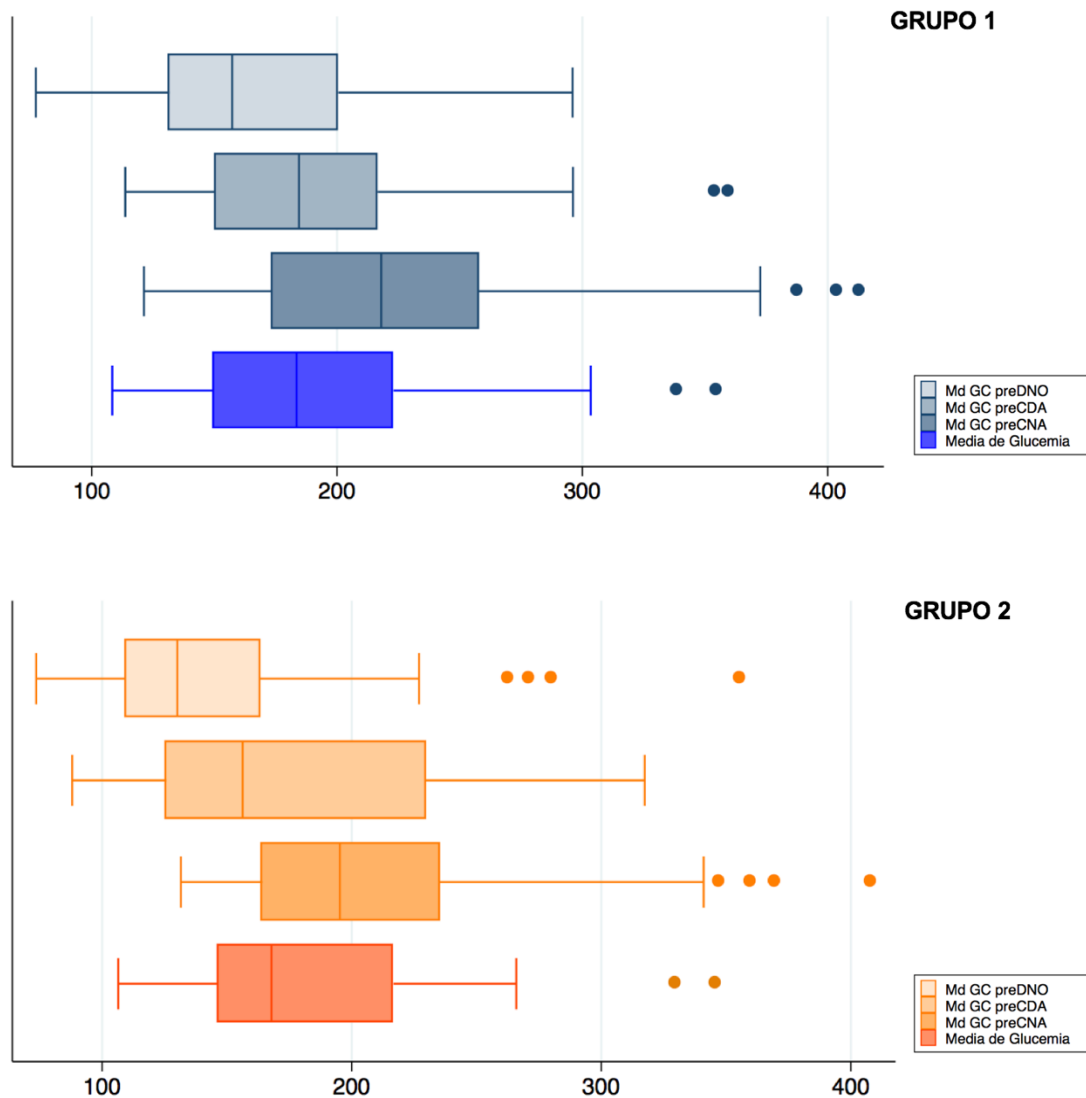
###### **4.8.1.1 Total de pacientes**

- **Media de glucemia:**

La media de glucemia fue superior en el Grupo 1 (Control), aunque las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística: 192,73 (DE 49,64) mg/dL vs. 181,58 (DE 49,90) mg/dL;  $p=0,084$ .

Se observa una tendencia a la hiperglucemia en periodo vespertino. Las determinaciones de glucemia previas a desayuno, comida y cena, presentan un valor medio superior en el Grupo 1 (Control), siendo las diferencias entre grupos

significativas en la determinación de glucemia previa al desayuno: 167,40 (DE 45,63) mg/dL vs. 145,56(DE 52,39) mg/dL;  $p=0,004$  (Figura 32).



**Figura 32.** Media de glucemia por grupo, se desglosa según el periodo horario.

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

- Variabilidad glucémica:

La variabilidad glucémica medida como la desviación típica de las mediciones de glucemia en cada paciente fue superior en el Grupo 1 (Control) [48,60 (DE 23,83) vs. 39,02 (DE 19,36);  $p=0,021$ ].

Analizada como coeficiente de variación, la variabilidad glucémica fue superior en el Grupo 1 aunque sin ser diferencias significativas, [29,93% (DE 6,77) vs. 34,66% (DE



22,31);  $p=0,437$ ]. El 11,32% de los pacientes del Grupo 1, presentó valores de CV superiores al 36%, por el 12,61% de los pacientes en el Grupo 2,  $p=0,430$ .

- Hipoglucemia:

No se aprecian diferencias significativas entre grupos en la tasa de aparición de hipoglucemia, que fue discretamente inferior en el Grupo 1 (Control) (6,17% vs. 9,58%;  $p=0,430$ ).

No se registraron hipoglucemias severas.

#### 4.8.1.2 Pacientes con antecedente de DM2

- Media de glucemia

La media de glucemia fue inferior en el Grupo 1 (Control), aunque las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística: . 202,85 (DE 51,51) mg/dL vs 212,93 (DE 53,22) mg/dL;  $p=0,187$ .

Se observa tendencia a la hiperglucemia en periodo vespertino. Las determinaciones de glucemia previas a desayuno, comida y cena, presentan un valor medio superior en el Grupo 1 (Control), salvo en el periodo pre-cena, siendo las diferencias entre grupos no significativa en cualquiera de los periodos (Figura 33).

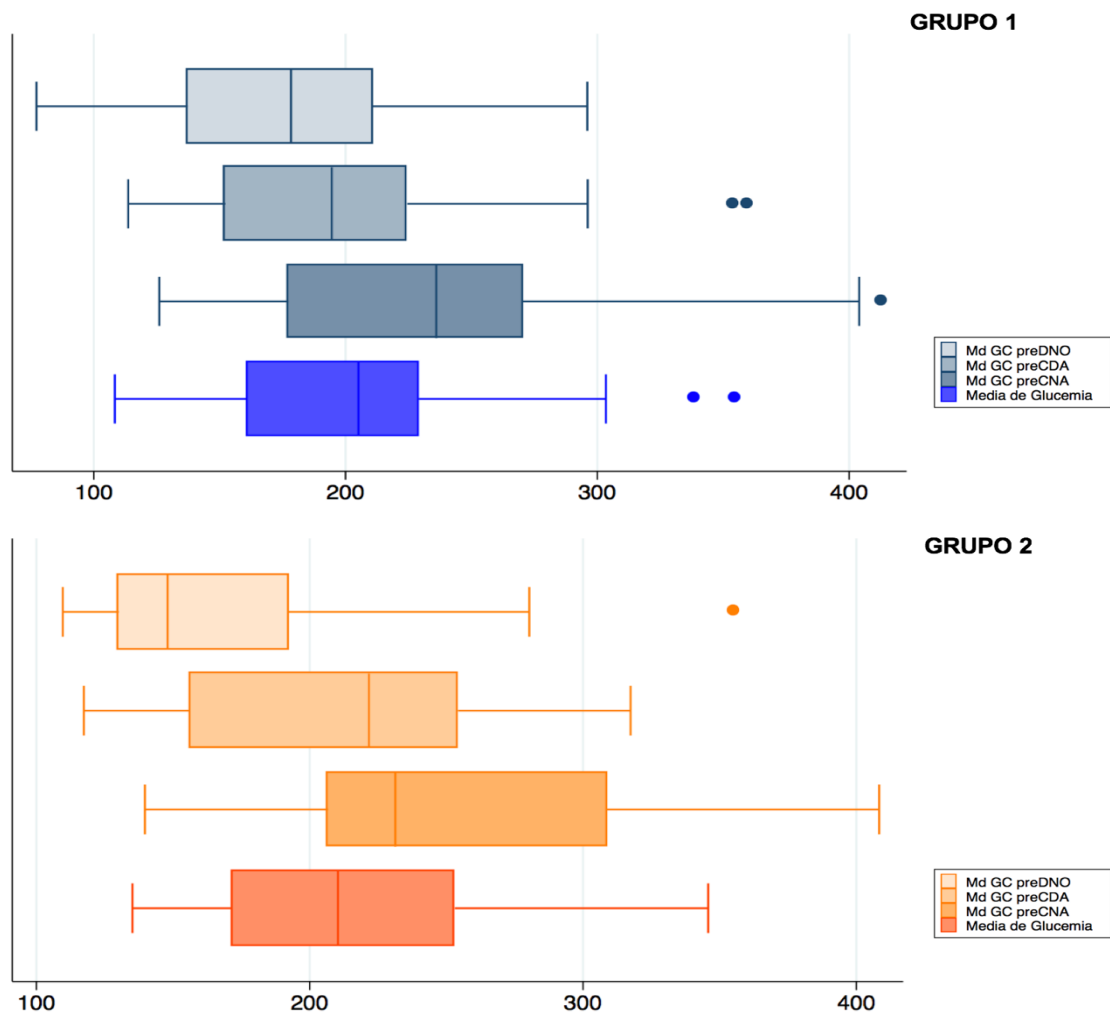
- Variabilidad glucémica:

La variabilidad glucémica medida como la desviación típica de las mediciones de glucemia en cada paciente fue superior en el Grupo 2 [52,10 (DE 20,00) vs. 68,91 (DE 28,77);  $p<0,001$ ].

Analizada como coeficiente de variación, la variabilidad glucémica fue superior en el Grupo 1 aunque sin ser diferencias significativas, [31,73% (DE 8,75) vs. 64,66% (DE 31,73);  $p=0,267$ ], el 18,18% de los pacientes del Grupo 1, presentó valores de CV superiores al 36%, por el 13,11% de los pacientes en el Grupo 2,  $p=0,510$ .

- Tiempo en hiperglucemia

No existen diferencias significativas entre ambos grupos en el tiempo en hiperglucemia que es de 6,15 (DE 5,28) días en el Grupo 1 (Control) vs. 6,40 (DE 4,33) días en el Grupo 2 (Protocolo). Tampoco se observan diferencias en la proporción de días en hiperglucemia respecto al total de la hospitalización 71,94% en el Grupo 1 (Control) vs. 74,28% en el Grupo 2 (Protocolo).



**Figura 33.** Media de glucemia por grupo en pacientes con DM2, se desglosa según el periodo horario.

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

- Hipoglucemia

La tasa de aparición de hipoglucemia en los pacientes con antecedente de diabetes, fue inferior en el Grupo 1 (Control) (6,57 % vs. 12,12 %), aunque sin resultar estadísticamente significativo ( $p=0,356$ ).

- Diferencia en HbA1c

Los pacientes del Grupo 1 (Control) presentaron un incremento promedio de 0,52 (DE 1,44) mmol/mol en su valor de HbA1c a los tres meses de la hospitalización, mientras que los pacientes del Grupo 2 (Protocolo), promediaron un incremento de 0,92 (DE 1,26) mmol/mol;  $p=0,191$ .

#### 4.8.1.3 Pacientes con antecedente de GBA

- Media de glucemia:

La media de glucemia fue prácticamente idéntica en ambos grupos 160,67 (DE 10,06) mg/dL vs. 160,04 (DE 17,56) mg/dL.

Se observa una tendencia a la hiperglucemia en periodo vespertino. Las determinaciones de glucemia previas a desayuno, comida y cena, presentan un valor medio superior en el Grupo 1 (Control), salvo en la determinación pre-cena siendo las diferencias entre grupos significativas en la determinación de glucemia previa al desayuno: 148,96 (DE 21,95) mg/dL vs. 148,96 (DE 21,95) mg/dL;  $p=0,004$  (Figura 34).

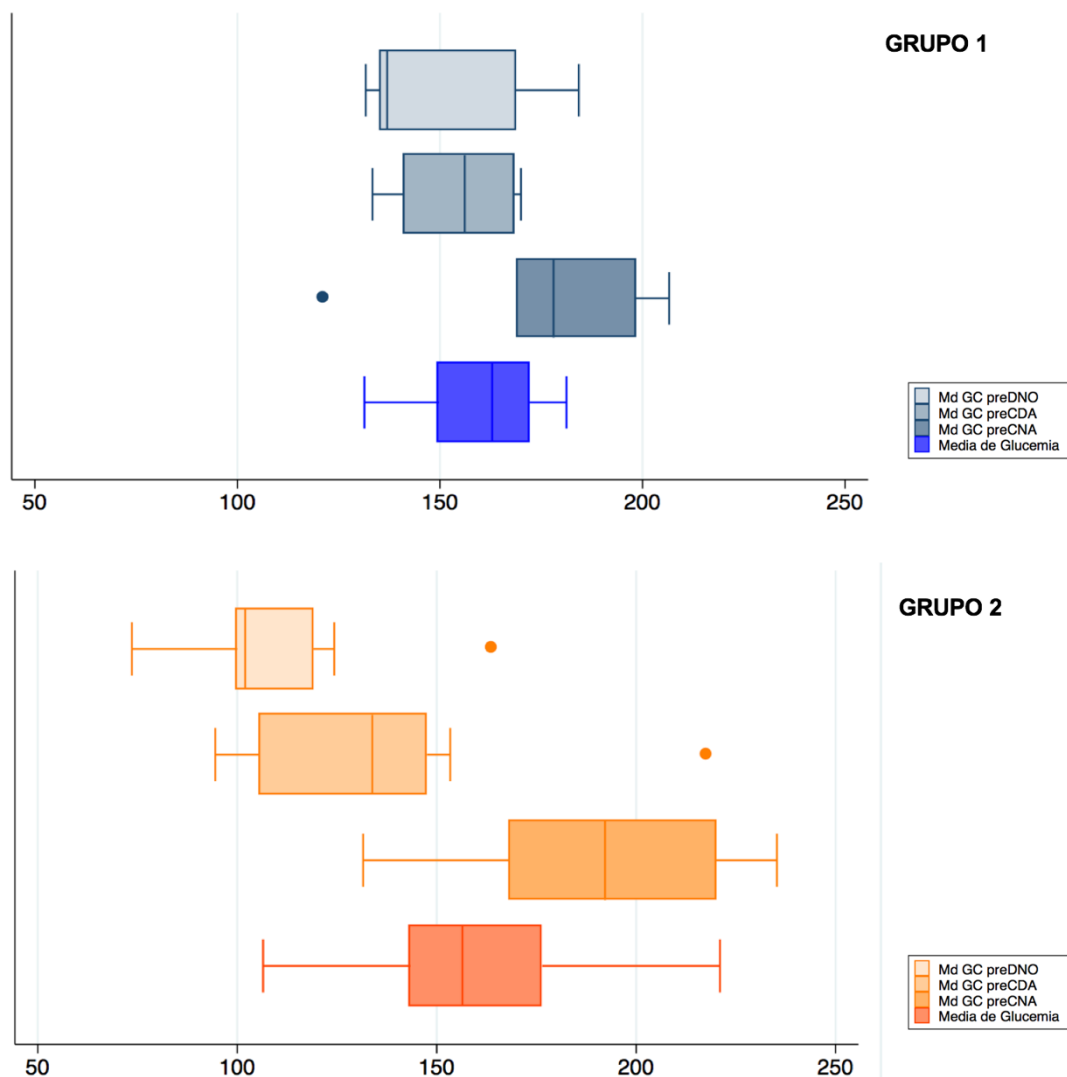
- Variabilidad glucémica:

La variabilidad glucémica medida como la desviación típica de las mediciones de glucemia en cada paciente fue superior en el Grupo 1 (Control) [54,74 (DE 26,72 vs. 35,33 (DE 10,98)], aunque sin resultar estadísticamente significativo ( $p=0,057$ ).

Expresada como coeficiente de variación, los valores fueron de nuevo superiores en el Grupo 1 (Control) [54,74% (DE 26,72) vs. 35,33% (DE 10,98)], sin diferencias significativas ( $p=0,634$ ).

- Tiempo en hiperglucemia:

No existen diferencias significativas entre ambos grupos en el tiempo en hiperglucemia que es de 2,20 (DE 2,39) días en el Grupo 1 (Control) vs. 2,52 (DE 3,27) días en el Grupo 2 (Protocolo). Tampoco se observan diferencias en la proporción de días en hiperglucemia respecto al total de la hospitalización 31,28% en el Grupo 1 (Control) vs. 25,52% en el Grupo 2 (Protocolo).



**Figura 34.** Media de glucemia por grupo en pacientes con GBA previa, se desglosa según el periodo horario.

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

- Hipoglucemia:

No se aprecian diferencias significativas entre grupos en la tasa de aparición de hipoglucemia, en el Grupo 1 (Control) no se registraron eventos, mientras que en el Grupo 2 (Protocolo), la tasa de hipoglucemia fue del 8,33%;  $p=0,467$ .

- Diferencia en HbA1c

No se disponen de datos suficientes.

#### 4.8.1.4 Pacientes sin antecedente de DM2

- Media de glucemia

La media de glucemia fue superior en el Grupo 1 (Control), aunque las diferencias entre grupos no alcanzaron significación estadística: 162,60 (DE 29,03) mg/dL vs. 153,59 (DE 24,10) mg/dL;  $p=0,146$ .

Se observa una tendencia a la hiperglucemia en periodo vespertino. Las determinaciones de glucemia previas a desayuno, comida y cena presentan un valor medio superior en el Grupo 1 (Control), siendo las diferencias entre grupos significativas en la determinación de glucemia previa a la comida: 165,86 (DE 35,03) mg/dL vs. 140,54 (DE 35,03) mg/dL;  $p=0,026$  (Figura 35).

- Variabilidad glucémica

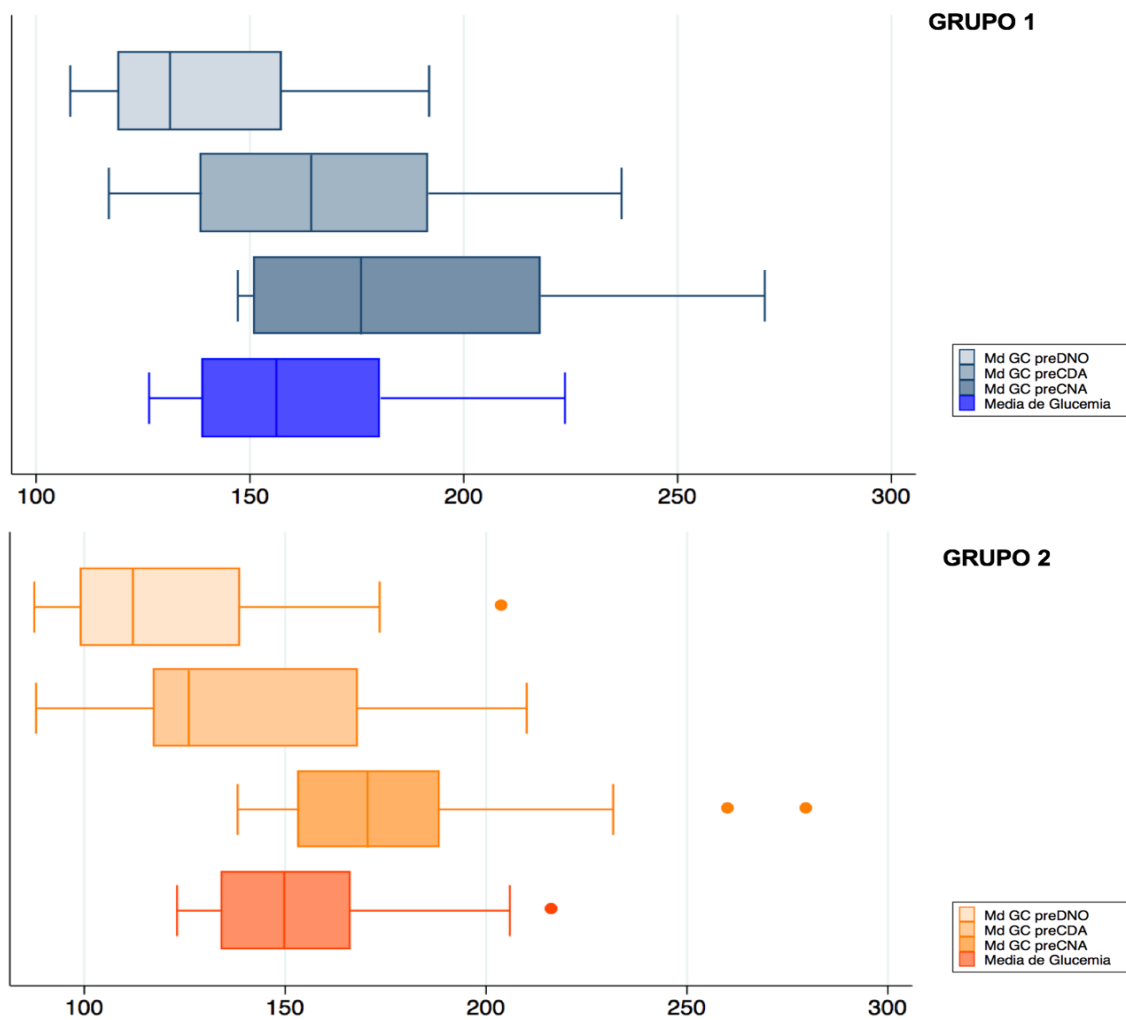
La variabilidad glucémica medida como la desviación típica de las mediciones de glucemia en cada paciente fue superior en el Grupo 1 (Control) [37,38 (DE 13,18) vs. 41,37 (DE 15,86)], aunque sin resultar estadísticamente significativo,  $p=0,057$ .

Analizada por coeficiente de variación, la variabilidad glucémica fue superior en el Grupo 1 aunque sin ser diferencias significativas, [26,93% (DE 8,96) vs. 22,82% (DE 6,88);  $p=0,072$ ], el 17,86% de los pacientes del Grupo 1 (Control), presentó valores de CV superiores al 36%, por ningún paciente en el Grupo 2,  $p=0,092$ .

- Tiempo en hiperglucemia:

Los pacientes del Grupo 2 (Protocolo) estuvieron menos tiempo en hiperglucemia 1,67 (DE 2,54) días vs. 3,81 (DE 4,37) días en el Grupo 1 (Control);  $p=0,004$ .

Esto se traduce en una menor proporción de días en hiperglucemia respecto al total de los días de hospitalización 15,68 % en el Grupo 2 (Protocolo) vs. 37,82% en el Grupo 1 (Control);  $p=0,001$ .



**Figura 35.** Media de glucemia por grupo en pacientes sin antecedente de diabetes, se desglosa según el periodo horario.

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

- Hipoglucemia

La tasa de hipoglucemia resulta idéntica en ambos grupos (7,14%), en aquellos pacientes sin antecedente de diabetes al ingreso.

No se registraron hipoglucemias severas.

- Diferencia en HbA1c

No se disponen de datos suficientes.

## 4.8.2 RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

### 4.8.2.1 Total de pacientes

- Insulina Total

En el Grupo 1 (Control) la media de insulina acumulada durante la hospitalización fue de 108,78 (DE 167,79) UI, mientras que en el Grupo 2 (Protocolo) fue de 125,94 (DE 214,55) UI;  $p=0,290$ .

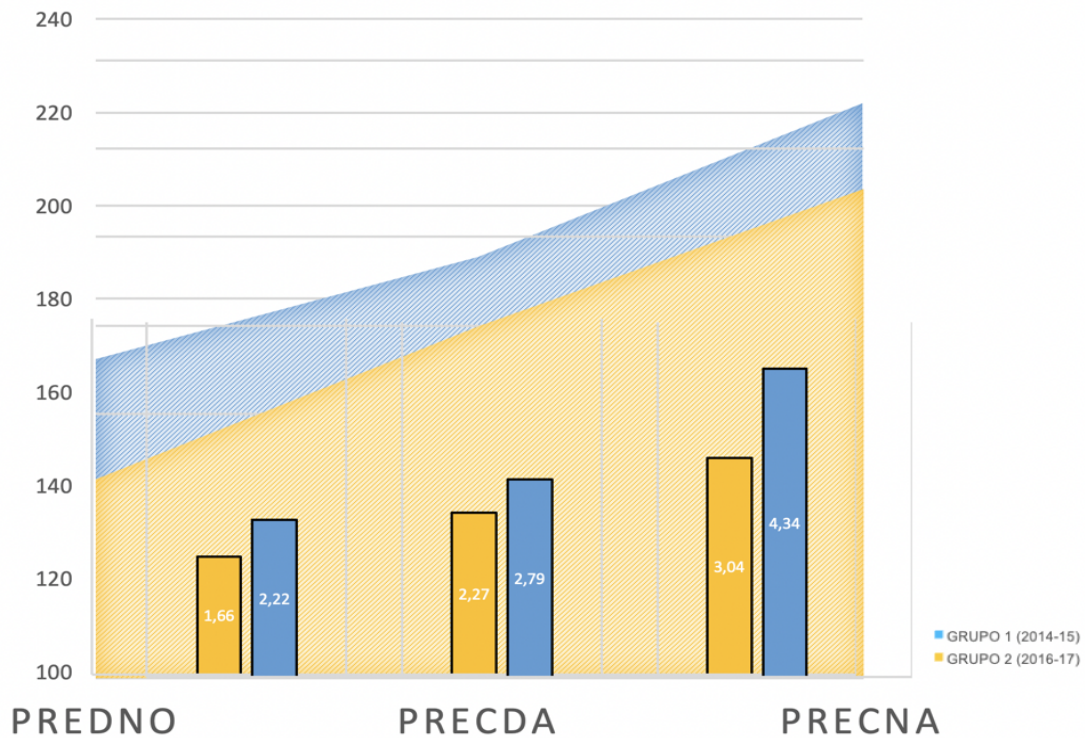
En cuanto a la media por día de hospitalización, fue estadísticamente inferior en el Grupo 1 (Control) [10,14 (DE 10,69) UI vs. 15,17 (DE 21,53) UI;  $p=0,034$ ].

- Insulina Rápida

En el Grupo 1 (Control), la media de insulina rápida acumulada durante la hospitalización fue de 74,90 (DE 81,16) UI por 56,07 (DE 95,64) UI en el Grupo 2 (Protocolo), aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p=0,340$ ). La media diaria de insulina rápida, fue superior aunque sin diferencia significativa en el Grupo 1 [7,17 (DE 5,50) UI vs. 6,25 (DE 9,21) UI;  $p=0,223$ ].

La distribución horaria fue desigual, con mayor dosis en el periodo vespertino en relación con la cifra de glucemia más elevada, previa a la administración de la dosis de insulina rápida (sombreada en la Figura 36).

Así, la media de insulina rápida fue superior en todos los periodos en el Grupo 1, aunque únicamente se alcanzó la significación estadística en el periodo de la cena: 4,34 (DE 2,656) UI vs. 3,04 (DE 3,08);  $p=0,004$  (Figura 36).



**Figura 36.** Distribución de la administración de insulina rápida por grupo.

Sombreado se representa la media de glucemia. PREDNO, pre-desayuno; PRECDA, pre-comida; PRECNA, pre-cena.

- Insulina Basal

En el Grupo 1 (Control), la media de insulina basal acumulada durante la hospitalización fue de 49,10 (DE 111,89) UI, mientras que en el Grupo 2 (Protocolo) fue de 77,60 (DE 120,52) UI;  $p=0,078$ .

En cuanto a la media por día de hospitalización, fue estadísticamente inferior en el Grupo 1 (Control) [3,75 (DE 8,50) UI vs. 9,90 (DE 13,28) UI;  $p<0,001$ ].

#### 4.8.2.2 Pacientes con DM2 previa al ingreso

- Insulina Total

En los pacientes con antecedente de diabetes, se observa una menor media de insulina acumulada durante la hospitalización en el Grupo 1 (Control), 134,19 (DE 186,08) UI, mientras que en el Grupo 2 (Protocolo) fue de 210,25 (DE 286,62) UI; resultando las diferencias casi significativas,  $p=0,06$ .

En cuanto a la media por día de hospitalización, fue estadísticamente inferior en el Grupo 1 (Control) [12,04 (DE 11,59) UI vs. 26,40 (DE 26,93) UI;  $p<0,001$ ].



- Insulina Rápida:

En el Grupo 1 (Control), la media de insulina rápida acumulada durante la hospitalización fue de 85,90 (DE 88,80) por 103,90 (DE 123,51) UI.

Se utilizó una media diaria de 8,15 (DE 5,76) UI de insulina rápida en el Grupo 1, mientras que en el Grupo 2 (Protocolo), se utilizó una media de 11,59 (DE 11,11) UI;  $p=0,035$ .

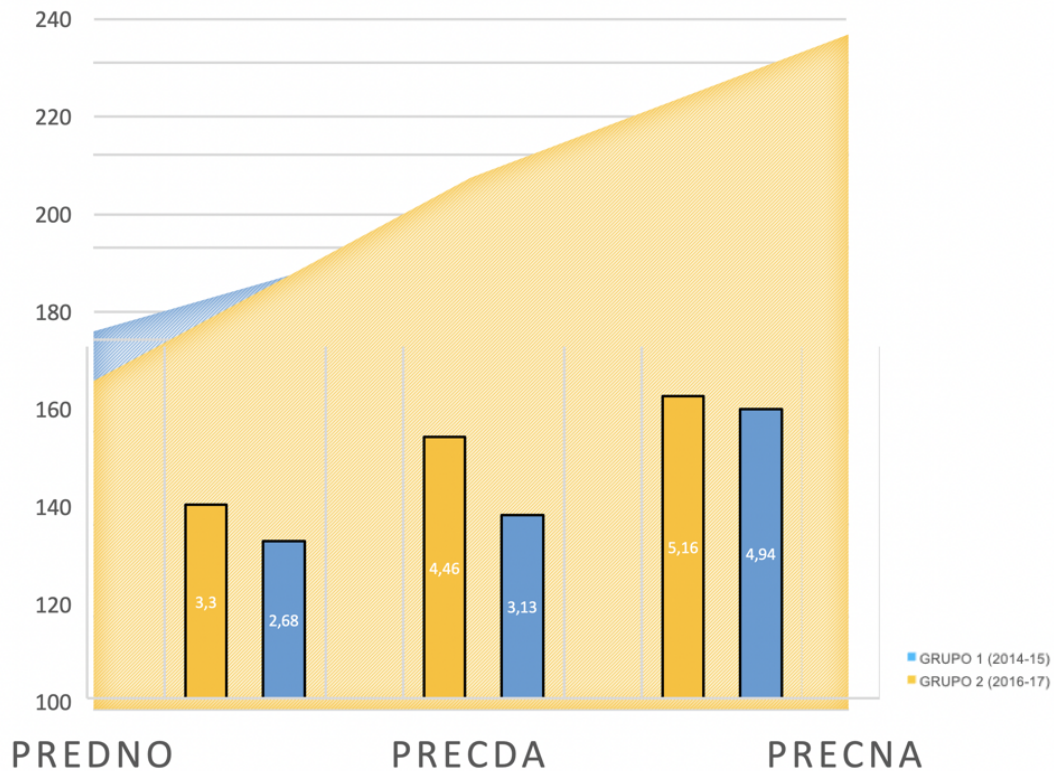
La dosis de insulina administrada en ambos grupos fue superior en el periodo vespertino (precena) en relación con la cifra de glucemia más elevada, previa a la administración de la dosis de insulina rápida (sombreada en la Figura).

Así, la media de insulina rápida fue superior en todos los periodos en el Grupo 2, aunque las diferencias no fueron significativas (Figura 37).

- Insulina Basal:

La media de insulina basal acumulada durante la hospitalización fue estadísticamente inferior en el Grupo 1: 67,02 (DE 126,89) UI, mientras que en el Grupo 2 fue de 121,71 (DE 160,88) UI;  $p=0,048$ .

En cuanto a la media por día de hospitalización, fue estadísticamente inferior en el Grupo 1 [5,05 (DE 9,65) UI vs. 16,27 (DE 16,53) UI;  $p<0,001$ ].



**Figura 37.** Distribución de la administración de insulina rápida por grupo en pacientes con diabetes previa al ingreso.

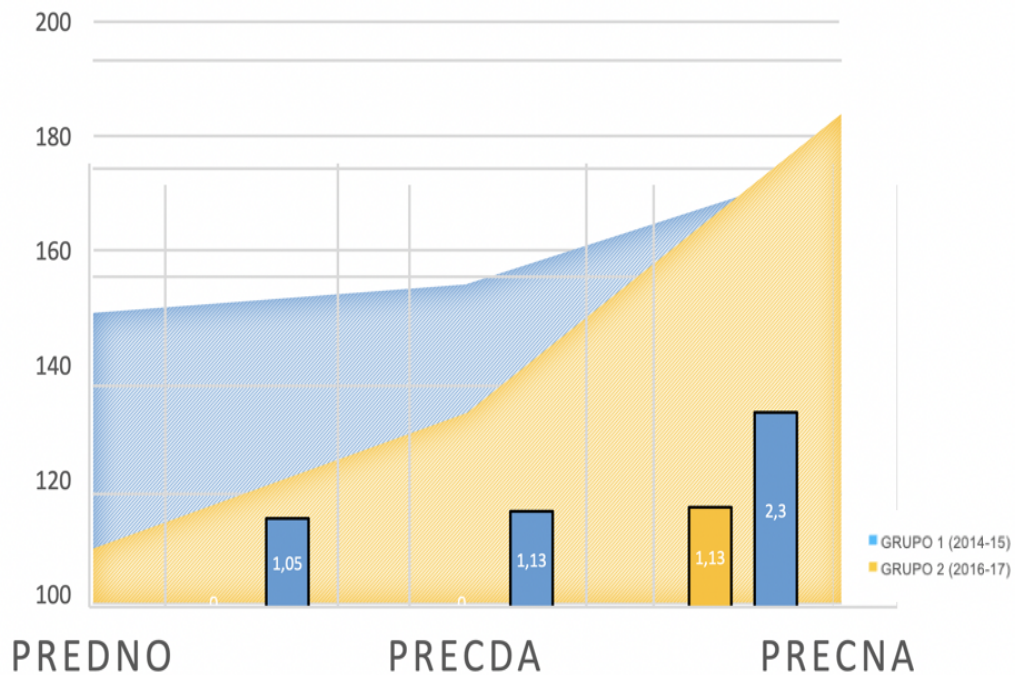
Sombreado se representa la media de glucemia. PREDNO, pre-desayuno; PRECDA, pre-comida; PRECNA, pre-cena.

#### 4.8.2.3 Pacientes con GBA previa al ingreso

- Insulina Total

La media de insulina durante la hospitalización fue inferior en el Grupo 1 (Control), aunque no se alcanzó la significación estadística [29,67 (DE 10,91) UI vs. 66,67 (DE 15,93) UI;  $p=0,072$ ].

La media diaria de insulina durante la hospitalización fue inferior en el Grupo 1, sin diferencias significativas [3,96 (DE 4,22) UI vs. 6,59 (DE 4,28) UI;  $p=0,117$ ].



**Figura 38.** Distribución de la administración de insulina rápida por grupo en pacientes con glucemia basal alterada previa al ingreso.

Sombreado se representa la media de glucemia. PREDNO, pre-desayuno; PRECDA, pre-comida; PRECNA, pre-cena.

- Insulina Rápida:

La dosis de insulina rápida acumulada durante la hospitalización en pacientes con antecedente de glucemia basal alterada fue superior en el Grupo 1 (Control) [25,67 (DE 23,20) UI vs. 11,33 (DE 13,00) UI;  $p=0,050$ ].

La media diaria de insulina durante la hospitalización resultó asimismo superior en el Grupo 1 (Control) [3,96 (DE 2,65) UI vs. 1,23 (DE 1,12) UI;  $p=0,021$ ].

La dosis de insulina administrada en ambos grupos fue superior en el periodo vespertino (precena) en relación con la cifra de glucemia más elevada, previa a la administración de la dosis de insulina rápida (sombreada en la Figura).

Así, la media de insulina rápida fue superior en todos los periodos en el Grupo 1 (Control), siendo las diferencias significativas en el periodo previo al desayuno (1,05 UI vs. 0,04 UI;  $p<0,001$ ) y en el previo a la comida (1,13 UI vs. 0,10 UI;  $p<0,001$ ) (Figura 38).

- Insulina Basal:

La media de insulina basal durante la hospitalización fue claramente inferior en el Grupo 1 (Control) [4,8 (DE 1073) UI vs. 55,33 (DE 12,9) UI;  $p=0,014$ ]. Asimismo, la

media diaria de insulina basal fue inferior en el Grupo 1 [0,96 (DE 2,15) UI vs. 5,54 (DE 4,24) UI;  $p=0,019$ ].

#### 4.8.2.4 Pacientes sin antecedente de DM2 previa al ingreso

- Insulina Total:

En los pacientes sin antecedente de diabetes previa al ingreso, la media de insulina acumulada durante la hospitalización en el Grupo 1 (Control) fue de 31,92 (DE 29,88) UI, mientras que en el Grupo 2 (Protocolo) fue de 51,68 (DE 90,09) UI;  $p=0,216$ .

En cuanto a la media por día de hospitalización, fue de 4,67 (DE 3,48) UI en el Grupo 1 y de 6,09 (DE 10,75) UI en el Grupo 2;  $p=0,317$ .

- Insulina Rápida:

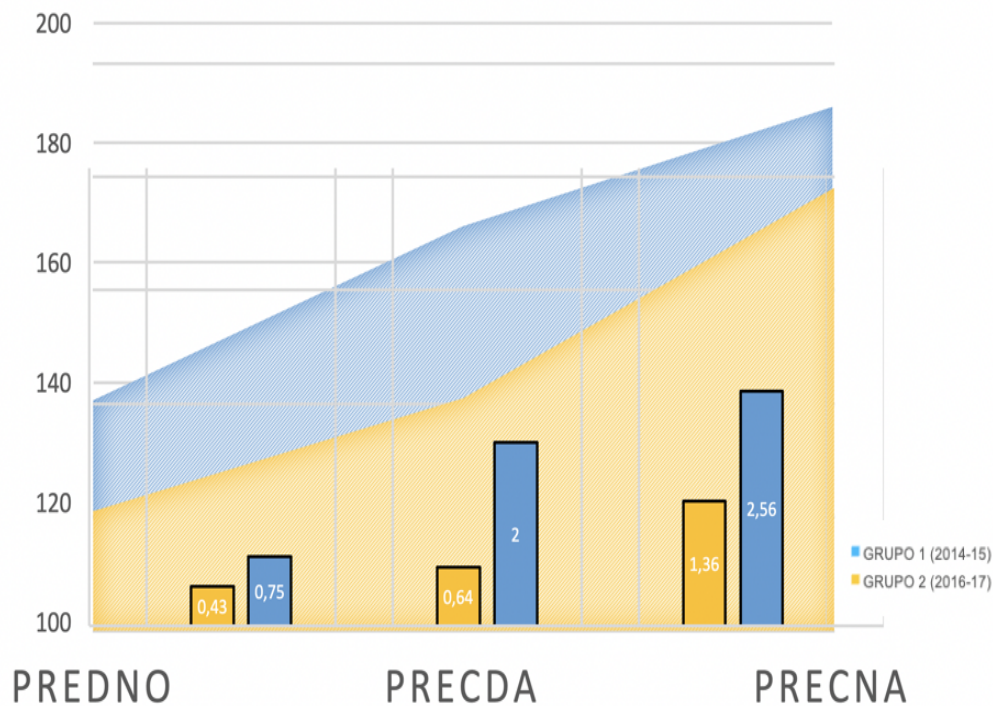
La dosis media acumulada de insulina rápida fue superior en el Grupo 1 (Control) [48,07 (DE 38,46) UI vs. 18,86 (DE 33,50) UI;  $p=0,007$ ]. La dosis media diaria de insulina rápida resultó también superior en el Grupo 1 (Control) [4,71 (DE 3,45) UI vs. 2,10 (DE 4,01) UI;  $p=0,021$ ].

La dosis de insulina administrada en ambos grupos fue superior en el periodo vespertino (precena) en relación con la cifra de glucemia más elevada, previa a la administración de la dosis de insulina rápida (sombreada en la Figura).

Así, la media de insulina rápida fue superior en todos los periodos en el Grupo 1, siendo las diferencias significativas en el periodo previo a la comida (2,00 UI vs. 0,64 UI;  $p=0,003$ ) y en el previo a la cena (2,56 UI vs. 1,37 UI;  $p=0,024$ ) (Figura 39).

- Insulina Basal:

Ningún paciente del Grupo 1 (Control) sin antecedente de diabetes recibió tratamiento con insulina basal, mientras en el Grupo 2 (Protocolo) la media acumulada durante la hospitalización fue de 36,85 (DE 59,63) UI, mientras que la diaria fue de 4,47 (DE 7,45) UI.



**Figura 39.** Distribución de la administración de insulina rápida por grupo en pacientes sin antecedente de diabetes previa al ingreso.

Sombreado se representa la media de glucemia. PREDNO, pre-desayuno; PRECDA, pre-comida; PRECNA, pre-cena.

### 4.8.3 RELACIONADAS CON LA MORBIMORTALIDAD

#### 4.8.3.1 Estancia

##### 4.8.3.1.1 Total de pacientes

La estancia media en los pacientes que presentaron hiperglucemia resultó similar en ambos grupos: Grupo 1 (Control): 9,32 (DE 5,99) días por los 10,01 (DE 5,22) días en el Grupo 2 (Protocolo) ( $p=0,224$ ).

##### 4.8.3.1.2 Pacientes con DM2 previa al ingreso

La estancia media en los pacientes que presentaron hiperglucemia y presentaban diabetes previa a la hospitalización resultó prácticamente idéntica en ambos grupos: Grupo 1 (Control): 8,80 (DE 5,57) días por los 8,81 (DE 4,35) días en el Grupo 2 (Protocolo) ( $p=0,505$ ).

#### 4.8.3.1.3 Pacientes con GBA previa al ingreso

La estancia media en los pacientes que presentaron hiperglucemia y presentaban glucemia basal alterada previa a la hospitalización resultó superior en el Grupo 2 (Protocolo), aunque sin diferencias estadísticamente significativas: Grupo 1 (Control): 7,67 (DE 4,03) días por los 10,58 (DE 6,76) días en el Grupo 2 (Protocolo) ( $p=0,174$ ).

#### 4.8.3.1.4 Pacientes sin antecedente de DM2 previa al ingreso

La estancia media en los pacientes sin antecedente de diabetes que presentaron hiperglucemia resultó similar en ambos grupos: Grupo 1 (Control): 12,28 (DE 7,70) días por los 11,18 (DE 5,31) días en el Grupo 2 (Protocolo) ( $p=0,294$ ).

### 4.8.3.2 Reingresos

#### 4.8.3.2.1 Total de pacientes

La tasa de reingresos fue similar en ambos grupos: Grupo 1: 36,00%, mientras que en los pacientes del Grupo 2 (Protocolo) fue del 40,84% ( $p=0,547$ ). Tras análisis logístico multivariante ajustado por Edad, Sexo, Antecedente de diabetes, Dosis equivalente media diaria de GC e Índice de Charlson, no se observaron diferencias significativas entre grupos sobre la tasa de reingresos.

#### 4.8.3.2.2 Pacientes con DM2 previa al ingreso

La tasa de reingresos fue similar en ambos grupos en los pacientes con antecedente de diabetes: Grupo 1 (Control): 38,60%, mientras que en los pacientes del Grupo 2 (Protocolo) fue del 39,40% ( $p=0,5940$ ). Tras análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, Dosis equivalente media diaria de GC e Índice de Charlson, no se observaron diferencias significativas entre grupos sobre la tasa de reingresos.

#### 4.8.3.2.3 Pacientes con GBA previa al ingreso

La tasa de reingresos fue superior en el Grupo 2 (Protocolo) en los pacientes con glucemia basal alterada previa al ingreso, aunque las diferencias no resultaron

estadísticamente significativas: Grupo 1 (Control): 33,33%, mientras que en los pacientes del Grupo 2 (Protocolo) fue del 75,00% ( $p=0,087$ ). Tras análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, Dosis equivalente media diaria de GC e Índice de Charlson, no se observaron diferencias significativas entre grupos sobre la tasa de reingresos.

#### 4.8.3.2.4 Pacientes sin antecedente de DM2 previa al ingreso

La tasa de reingresos fue similar en ambos grupos: Grupo 1 (Control): 25,00%, mientras que en los pacientes del Grupo 2 (Protocolo) fue del 26,92% ( $p=0,900$ ). Tras análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, Antecedente de diabetes, Dosis equivalente media diaria de GC e Índice de Charlson, no se observaron diferencias significativas entre grupos sobre la tasa de reingresos.

### 4.8.3.3 Mortalidad

#### 4.8.3.3.1 Total de pacientes

La tasa de mortalidad fue superior en el Grupo 1 (Control), aunque sin diferencias significativas: Grupo 1: 8,64%, mientras que en los pacientes del Grupo 2 (Protocolo) fue del 2,74% ( $p=0,119$ ). Tras análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, Dosis equivalente media diaria de GC, Antecedente de diabetes e Índice de Charlson, no se observaron diferencias significativas entre grupos sobre la tasa de mortalidad.

#### 4.8.3.3.2 Pacientes con DM2 previa al ingreso

La tasa de mortalidad fue superior en el Grupo 1 (Control), aunque sin diferencias significativas: Grupo 1: 8,19%, mientras que en los pacientes del Grupo 2 (Protocolo) fue del 0% ( $p=0,091$ ). Tras análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, Dosis equivalente media diaria de GC e Índice de Charlson, no se observaron diferencias significativas entre grupos sobre la tasa de mortalidad.

#### 4.8.3.3.3 [Pacientes con GBA previa al ingreso](#)

No se registraron defunciones en este subgrupo de pacientes.

#### 4.8.3.3.4 [Pacientes sin antecedente de DM2 previa al ingreso](#)

La tasa de mortalidad fue superior en el Grupo 1 (Control), aunque sin diferencias significativas: Grupo 1: 14,28 %, mientras que en los pacientes del Grupo 2 (Protocolo) fue del 7,24 % ( $p=0,457$ ).

Tras análisis de regresión logística multivariante ajustado por Edad, Sexo, Dosis equivalente media diaria de GC e Índice de Charlson, no se observaron diferencias significativas entre grupos sobre la tasa de mortalidad.



#### **4.9 PRINCIPALES RESULTADOS DE LA TESIS DOCTORAL:**

- Prácticamente la totalidad (93,07%) de los pacientes con diabetes previa y más de la mitad de los pacientes no diabéticos (54,54%) tratados con corticoterapia sistémica durante su hospitalización por patología respiratoria presentan hiperglucemia secundaria.
- Aquellos pacientes sin antecedente conocido de diabetes que presentan hiperglucemia secundaria a los glucocorticoides durante la hospitalización muestran peores resultados clínicos con un incremento de la estancia media de más de 2 días (11,54 vs. 9,17 días) y una tendencia al aumento de la tasa de mortalidad (9,52% vs. 2,86%).
- La práctica habitual tiende a infradiagnosticar la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes sin antecedente de diabetes, como se refleja de la ausencia de control glucémico en el 86,07% de los pacientes no diabéticos tratados con corticoides previamente a la implantación del protocolo.
- La implantación de un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides se ha mostrado como una herramienta útil para mejorar el abordaje de esta entidad.



## 5. DISCUSIÓN

---



## 5.1 DISCUSIÓN GENERAL

Desde que en 1949 Hench *et al*<sup>297</sup>. reportaran beneficio clínico en el tratamiento con corticoides de la artritis reumatoide, los glucocorticoides se han convertido en el tratamiento principal en multitud de procesos inflamatorios, puesto del que a día de hoy no han sido desbancados a pesar del desarrollo de nuevos fármacos y agentes biológicos y con uso que se hace más prevalente cada día<sup>298</sup>.

Pronto se empezaron a observar efectos secundarios en relación al tratamiento con glucocorticoides por vía sistémica, siendo la hiperglucemia, uno de los primeros eventos declarados<sup>299</sup>.

La hiperglucemia secundaria a glucocorticoides es una constante en los pacientes con diabetes previamente conocida<sup>114,300</sup> y se presenta también habitualmente en pacientes sin antecedentes de diabetes<sup>117, 118</sup> con una prevalencia que oscila entre el 50 y el 70%. Esta hiperglucemia es el resultado de alteraciones en múltiples vías que afectan al metabolismo de los carbohidratos, predominando la insulín-resistencia periférica a nivel musculoesquelético y hepático.

La importancia de abordar el diagnóstico y tratamiento de esta situación de hiperglucemia secundaria al uso de corticoterapia ha sido motivo frecuente de discusión. Por una parte su carácter generalmente autolimitado en el tiempo, la dificultad en la instrucción de pautas de tratamiento a los pacientes y el desconocimiento de las consecuencias que pueda desencadenar han hecho decantarse por una actitud expectante, apoyada por la falta de protocolos de tratamiento validados específicamente para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a corticoides.

En el medio hospitalario, el objetivo del control glucémico es tratar de mejorar la morbimortalidad incrementada que se observa en relación con la glucemia elevada<sup>116</sup>, además la hiperglucemia en pacientes sin antecedente conocido de diabetes, que se asocia frecuentemente con la utilización de corticoides, se ha relacionado con una mayor mortalidad intrahospitalaria en comparación con los pacientes con diabetes previa<sup>14</sup>. La hiperglucemia genera también una preocupación por los posibles efectos

de incremento en el riesgo cardiovascular que pudiera favorecer en estos pacientes, aunque la evidencia científica actual no aclara la magnitud de este efecto.

Existe una escasa evidencia en el beneficio clínico obtenido del tratamiento hipoglucemiante en la hiperglucemia secundaria a corticoides sin embargo, se ha demostrado beneficio clínico con mejoría en la morbilidad en otras situaciones de hiperglucemia intrahospitalaria<sup>41</sup>, lo que ha hecho que la *Endocrine Society* recomiende en sus guías de práctica clínica abordar el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides<sup>116</sup>.

A la hora del abordaje terapéutico con la intención de disminuir las cifras de glucemia en pacientes hospitalizados de forma rápida, segura y eficaz, la insulinización continua siendo la mejor opción, en el caso de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, es frecuente una rápida variabilidad en las cifras de glucemia lo que ha puesto de manifiesto la necesidad de plantear la elaboración de protocolos específicos para el tratamiento de esta entidad<sup>272</sup>.

De manera similar a lo observado en otras situaciones de hiperglucemia, el tratamiento con pautas móviles de insulina rápida, se ha demostrado ineficaz y claramente inferior a pautas basadas en la utilización de insulina basal<sup>269,301</sup>. El incremento de glucemia en relación al uso de corticoides, muestra un patrón circadiano con pico de hiperglucemia en el periodo vespertino. Esto ha hecho que se proponga el uso de insulinas de acción intermedia, con el objetivo de disminuir el riesgo de hipoglucemia nocturna. Sin embargo, los estudios disponibles no han demostrado por el momento una conclusión clara en favor del beneficio del uso de insulina intermedia en comparación con insulinas de acción prolongada en cuanto al control glucémico, si bien se tiende a precisar menor dosis de insulina para lograrlo<sup>112,275</sup>.

En base a estos antecedentes, se propuso la implantación de un protocolo específico para el tratamiento con insulina de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en el Complejo Asistencial Universitario de León, aprobado por la dirección del centro en Febrero de 2016.

El objetivo del estudio abordado en esta Tesis Doctoral fue incrementar la evidencia disponible sobre la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, en cuanto a sus posibles consecuencias y su abordaje terapéutico.

En primer lugar, el objetivo principal fue valorar la consecución de mejoría en el control glucémico en relación a la implantación del protocolo de tratamiento específico, así como las posibles implicaciones en reducción de la morbimortalidad asociada a la hiperglucemia. En segunda lugar se pretendió conocer la prevalencia en de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, concretamente en población ingresada por patología respiratoria. Otro de los objetivos secundarios fue identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de hiperglucemia asociada al uso de glucocorticoides, así como conocer la relación de la situación de hiperglucemia con peores resultados clínicos (incremento de morbimortalidad). Por último, se planteó evaluar la aplicabilidad del protocolo diseñado, considerando si se modificó el tratamiento hipoglucemiante empleado y la tasa de diagnóstico de hiperglucemia secundaria a corticoides.

## 5.2 PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO. Determinar la prevalencia de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes ingresados en el Servicio de Neumología en nuestro medio hospitalario

Los glucocorticoides se utilizan en una amplia variedad de situaciones clínicas que van desde exacerbaciones de patología respiratoria a patología cutánea. Se sabe desde hace décadas la posibilidad de desencadenar hiperglucemia, incluso en pacientes sin antecedente conocido de alteración del metabolismo hidrocarbonado.

A pesar de esto, el control glucémico a los pacientes en tratamiento con estos fármacos, se realiza de una forma desigual. Existiendo diversidad de criterios para la definición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, además de una lógica variedad en las poblaciones estudiadas y en la dosis de glucocorticoides empleadas derivadas de la diversidad de patologías subyacentes.

154 de los 207 (74,40%) pacientes estudiados presentaron hiperglucemia (81 + 73).

Prácticamente todos los pacientes con antecedente de diabetes tratados con glucocorticoides por vía sistémica en estudios previos, acaban desarrollando hiperglucemia<sup>114,284</sup>, lo que resulta concluyente con nuestros resultados (93,07%), similares a los referidos en pacientes EPOC con diabetes conocida que ingresan por exacerbación que precisa ventilación mecánica (89%)<sup>194</sup>.

En pacientes hospitalizados sin antecedente de diabetes, la incidencia de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides oscila entre el 40 y el 80%. Así en un estudio prospectivo de pacientes no diabéticos con nefropatía tratados con altas dosis de prednisolona se observó una incidencia de hiperglucemia (>200 mg/dl) postprandial del 42%<sup>125</sup>, mientras otro estudio realizado en pacientes con patología neurológica, la prevalencia fue del 50%<sup>126</sup>. En pacientes con patología respiratoria como los de nuestro estudio, parece que la prevalencia referida en la bibliografía es algo superior, como muestran los resultados de Koskela *et al.*<sup>193</sup> que cifran en el 79% la prevalencia de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC sin antecedente de diabetes.



Los resultados del presente estudio, refieren una incidencia del 54,54% en pacientes sin antecedente de diabetes, haciendo la distinción de un subgrupo de pacientes con glucemia basal alterada, en los que la incidencia es ligeramente superior alcanzando el 62,07%, debe tenerse en cuenta que en el caso del estudio de Koskela, la definición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, incluyó la cifra de glucemia basal > 126 mg/dl, que no se valoró en la presente tesis doctoral, lo que podría explicar la diferencia observada en la incidencia.

### **5.3 SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO. Identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides**

Con la intención de mejorar los esfuerzos terapéuticos, se ha tratado de describir los factores de riesgo relacionados con la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.

Donihi *et al.*<sup>118</sup> en un estudio en 617 pacientes hospitalizados, identificaron el antecedente de diabetes como el principal factor de riesgo para presentar hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, así mismo la comorbilidad aumentada, el tratamiento prolongado con corticoides y la estancia prolongada se identificaron como posibles factores de riesgo para la aparición de hiperglucemia durante el ingreso.

Asimismo, el valor previo elevado de HbA1c, los valores altos de PCR y el hábito tabáquico también se han relacionado con la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes sin antecedente de diabetes<sup>192</sup>.

Otros factores como la edad elevada, la insulinresistencia o la raza afroamericana, también se han identificado como posibles factores de riesgo en el tratamiento crónico con glucocorticoides para el desarrollo posterior de diabetes esteroidea en la bibliografía previa<sup>139</sup>. El género no se ha identificado como factor de riesgo en ninguno de los estudios previos<sup>144</sup>.

En cuanto a los resultados del presente estudio, tras el ajuste en análisis multivariante por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, HbA1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente acumulada, dosis equivalente al ingreso y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo, únicamente el antecedente de diabetes, se mantuvo como factor de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia durante la hospitalización [OR 1,39 (IC 95% 0,46-2,33);  $p=0,003$ ].

En el análisis por subgrupos en función del antecedente de diabetes, ninguna de las variables que en análisis univariante se relacionaban con la aparición de hiperglucemia, como la edad, la comorbilidad elevada o las dosis altas de glucocorticoides empleadas, se mantuvieron como factor de riesgo tras el ajuste multivariante ajustado por grupo, edad, sexo, índice de Charlson, Hba1c previa, motivo de ingreso, dosis equivalente al

ingreso, dosis equivalente acumulada y media diaria de glucocorticoides y duración del tratamiento glucocorticoideo.

En conclusión, parece que el antecedente de diabetes es el factor más determinante para la aparición de hiperglucemia, aunque no debe perderse de perspectiva que la incidencia de aparición de hiperglucemia en pacientes sin antecedente de diabetes supera el ratio de 1 de cada 2 pacientes.

## 5.4 TERCER OBJETIVO SECUNDARIO. Valorar posible relación entre la presentación de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides y peores resultados clínicos

### 5.8.1 ESTANCIA HOSPITALARIA

Los pacientes que presentan hiperglucemia durante la hospitalización presentan mayor estancia hospitalaria que los pacientes normoglucémicos<sup>5,14</sup>.

En aquellos casos, en los que esta hiperglucemia, podría estar en relación con la utilización de glucocorticoides, se ha asociado también con un incremento en la tasa de infecciones y mala cicatrización de heridas quirúrgicas con el consiguiente incremento en la estancia hospitalaria<sup>103</sup>. En pacientes ingresados por neoplasias hematológicas<sup>151</sup>, los valores elevados de glucemia se asociaron con un incremento de la estancia hospitalaria, especialmente en el análisis por subgrupos en los pacientes sin antecedente conocido de diabetes.

En los pacientes ingresados por patología respiratoria tratados con corticoides sistémicos que presentan hiperglucemia durante la hospitalización, encontramos varios estudios previos, así Parapril *et al.*<sup>197</sup> valoraron la relación entre la aparición de hiperglucemia y el antecedente de diabetes mellitus con el incremento de estancia en 404 pacientes hospitalizados por reagudización de EPOC, observando tendencia al incremento pero sin significación estadística. Según Burt *et al.*<sup>200</sup>, el valor medio de glucemia es un posible factor de riesgo para el incremento de la estancia hospitalaria, cuantificándolo en un incremento del 10% en la estancia por cada incremento de 18 mg/dl en la glucemia media durante el ingreso. En la misma línea Kasirye *et al.*<sup>199</sup>, asociaron el incremento de 18 mg/dl en la glucemia media con un incremento del 15% en la aparición de mortalidad o incremento de estancia.

En el presente estudio, la presencia de hiperglucemia durante la hospitalización presentó una tendencia al incremento en la estancia hospitalaria, que resultó no significativo tras el ajuste por Edad, Sexo, Grupo, Índice de Charlson y Antecedente de diabetes. La glucemia media > 200 mg/dl durante la hospitalización se asoció con un

incremento en la estancia media tras el ajuste por Edad, Sexo, Grupo, Índice de Charlson y Antecedente de diabetes, sin diferencias sobre la estancia en el resto de variables, lo que resulta concordante con los resultados de los estudios previos.

En el análisis de subgrupos en función del antecedente de alteración del metabolismo hidrocarbonado, se encontró relación entre la aparición de hiperglucemia y el incremento en la estancia hospitalaria en el subgrupo sin antecedente conocido de diabetes, tras el ajuste por Edad, Sexo, Grupo e Índice de Charlson, sin otros resultados reseñables en cuanto los resultados sobre la estancia media.

### 5.8.2 REINGRESO

La influencia de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides durante la hospitalización sobre la tasa de reingresos no se ha valorado previamente. Únicamente los resultados de un estudio<sup>178</sup> que buscaba factores relacionados con la rehospitalización en pacientes con EPOC, identificó la presencia de diabetes previa al ingreso como un factor relacionado con una menor tasa de reingreso, por lo que cabría plantearse si la hiperglucemia, más frecuente en pacientes con este antecedente, podría relacionarse con una menor tasa de rehospitalización.

En el presente estudio se observó una circunstancia totalmente opuesta, ya que el antecedente de diabetes, así como la media de glucemia más elevada se asociaron con mayor tasa de reingresos tras ajuste multivariante, mientras que la hiperglucemia por sí sola durante la hospitalización presentaba tendencia al incremento en la tasa de rehospitalizaciones, aunque sin encontrarse diferencias significativas tras el ajuste multivariante.

En el análisis por subgrupos, los pacientes con antecedente de diabetes, presentaban mayor tasa de reingreso en los casos que no presentaban hiperglucemia durante la hospitalización, aunque sin diferencias significativas estadísticamente. Los pacientes con glucemia basal alterada y sin antecedente de diabetes, presentaron tendencia al incremento de la tasa de rehospitalización asociada a la hiperglucemia, de nuevo sin resultar significativo tras el ajuste multivariante.

### 5.8.3 MORTALIDAD

Existe una relación manifiesta entre hiperglucemia intrahospitalaria y mortalidad<sup>4-11</sup>. Existen mecanismos plausibles por los cuales la hiperglucemia a corto plazo podría aumentar la morbilidad y la mortalidad, como la inducción de disfunción endotelial y estrés oxidativo<sup>108</sup>. El incremento de mortalidad no sólo se produce en pacientes con antecedente de diabetes, sino también en pacientes con hiperglucemia sin antecedente de diabetes conocido. Incluso de acuerdo con los resultados del estudio de Umpierrez *et al.*<sup>14</sup>, la mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria se observa en pacientes con hiperglucemia sin diabetes previa, comparado con pacientes previamente diabéticos y aquellos que no desarrollan hiperglucemia (16%; 3% y 1,7%;  $p < 0,001$ ).

Existen pocos estudios que hayan valorado previamente la relación entre la aparición de hiperglucemia y mortalidad intrahospitalaria en relación con la utilización de glucocorticoides. Baker *et al.*<sup>198</sup>, asociaron la presencia de hiperglucemia en pacientes ingresados por reagudización de EPOC, con un incremento del riesgo de mortalidad del 10% por cada aumento de 18 mg/dl en la glucemia media durante el ingreso, aunque no se logró significación estadística después del ajuste por edad, sexo y diagnóstico previo de diabetes mellitus. La hiperglucemia al inicio de la hospitalización, también se ha asociado con un incremento en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados por patología infecciosa<sup>10</sup>.

En el estudio de esta Tesis Doctoral, la aparición de hiperglucemia presentó tendencia al incremento en la tasa de mortalidad, que resultó especialmente llamativo en el subgrupo de pacientes sin antecedente de diabetes, en cuyo caso presentaban una tasa de mortalidad del 9,52% claramente superior al 2,86% de los pacientes sin antecedente de diabetes que no presentaban hiperglucemia durante la hospitalización y también al 5,31% de los pacientes con diabetes previa que presentan hiperglucemia durante la hospitalización, algo que resulta análogo a los hallazgos del estudio ya comentado de Umpierrez *et al.*<sup>14</sup> aunque en el caso del estudio de esta Tesis, no se

alcanzaron diferencias significativas, probablemente en relación con la escasa muestra de cada subgrupo.

## **5.9 CUARTO OBJETIVO SECUNDARIO. Valorar la aplicabilidad del protocolo diseñado para el tratamiento de la HGSGC en nuestro medio hospitalario:**

### **5.9.1 AUMENTO DE LA TASA DE DIAGNÓSTICO DE LA HGSGC**

Pese a conocerse desde hace décadas que el uso de glucocorticoides tiene entre sus efectos secundarios el desarrollo de hiperglucemia, la práctica clínica habitual, tiende a obviar la necesidad de monitorización de la glucemia en pacientes bajo tratamiento con este tipo de fármacos, algo que resulta más frecuente en pacientes sin antecedente de diabetes conocido.

Así, en un estudio retrospectivo para valorar la incidencia de hiperglucemia en pacientes hospitalizados que reciben tratamiento con altas dosis de glucocorticoides, se encontró que en el 24% de los pacientes, no se realizaba una monitorización de la glucemia durante la hospitalización<sup>118</sup>.

En la primera parte de este estudio, que consistió en valorar de forma retrospectiva pacientes correspondientes al Grupo 1 (Control), hospitalizados en el servicio de Neumología entre Noviembre de 2014 y Marzo de 2015, se realizó control glucémico, definido como al menos 3 determinaciones de glucemia durante la hospitalización en tan solo el 32,23 % de los pacientes, siendo la mayoría de los mismos pacientes con diabetes previamente diagnosticada a la hospitalización. Valorando los resultados de la población sin antecedente de diabetes, tan sólo se realizaba control glucémico en el 12,7% de estos pacientes, mientras que en los pacientes con antecedente conocido de diabetes, prácticamente llegaba al 100%.

Una de las intenciones del protocolo implantado para el tratamiento de la HGSGC fue precisamente incrementar la tasa de diagnóstico de la HGSGC, incrementando el porcentaje de pacientes a los que se realizaba control glucémico. De esta forma, en el análisis de los pacientes correspondientes al Grupo 2 (Protocolo), encontramos un incremento de la tasa de pacientes a los que se realiza control glucémico, llegando al 57,98%, cifra que se rebaja en los pacientes sin antecedente conocido de diabetes hasta el 48,36%.



La incidencia de hiperglucemia fue ligeramente superior en el Grupo 1 (Control) (82,65%) que en el Grupo 2 (Protocolo) (66,97%), probablemente por el incremento en el porcentaje de pacientes sin antecedente de diabetes, mientras que la incidencia de diagnóstico de hiperglucemia fue de 81/304 pacientes en el Grupo 1 (Control) y de 73/188 en el Grupo 2 (Protocolo), lo que supone un incremento en el diagnóstico de hiperglucemia de **12,19 casos/100 pacientes**.

Aunque los resultados obtenidos tras la implantación del protocolo son mejores que previamente al mismo, distan mucho del objetivo de realizar control glucémico en el 100% de los pacientes hospitalizados que reciben tratamiento con glucocorticoides.

En este sentido existen barreras importantes, en primer lugar vencer la inercia de la práctica habitual siempre es una tarea difícil de superar, por otro lado la sobrecarga laboral del personal tanto médico como de enfermería y los cambios frecuentes de personal implicado en el cuidado del paciente por problema de inestabilidad de las plantillas, que pueden desconocer los protocolos existentes en cada servicio dificulta la aplicación sistemática de protocolos clínicos como el evaluado en esta tesis doctoral.

Extrapolando los resultados obtenidos en la incidencia de hiperglucemia en el Grupo 2 (Protocolo), podemos considerar que, de haberse realizado control glucémico en todos los pacientes el incremento en la tasa de incidencia respecto a los resultados del Grupo 1 (Control), sería de 36,43 casos/100 habitantes. Es decir, 43 de los 79 pacientes a los que no se realizó control glucémico, probablemente presentaron hiperglucemia durante la hospitalización, lo que manifiesta la necesidad de realizar nuevos esfuerzos orientados a incrementar el control glucémico en los pacientes que reciben glucocorticoides durante la hospitalización.

#### 5.9.2 INFLUENCIA SOBRE LAS INTERCONSULTAS A LA SECCIÓN DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

La alta prevalencia de la hiperglucemia secundaria a corticoides supone una alta carga asistencial, según datos previamente publicados, esta entidad llega a suponer hasta el 56%<sup>150</sup> de las interconsultas realizadas por otros especialistas a Servicios de Endocrinología por pacientes hospitalizados.

En el Complejo Asistencial Universitario de León el porcentaje de las interconsultas derivadas del mal control glucémico en relación con el tratamiento esteroideo es notablemente inferior, suponiendo entre el 10-15% de las interconsultas realizadas por otros especialistas.

La implantación del protocolo, no ha supuesto variaciones en significativas en la tasa de interconsultas derivadas de acuerdo a los resultados del estudio.

### 5.9.3 MODIFICACIONES EN PRÁCTICA CLÍNICA EN CUANTO AL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE EMPLEADO

El objetivo principal de abordar el tratamiento de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado es tratar de minimizar la morbimortalidad que se ha asociado de forma secundaria a esta situación. Sin embargo, el curso autolimitado de la hiperglucemia secundaria a corticoides, que suele revertirse tras la retirada del tratamiento, la duración corta de los ciclos de tratamiento y la escasez de evidencia científica previa y pautas de tratamiento, hace que en muchas ocasiones el tratamiento hipoglucemiante no se inicie, o se aborde forma inadecuada.

Hay pocos estudios previos que aporten información sobre cómo enfocar el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.

Existen opiniones diversas, sobre qué umbral de glucemia debe considerarse para iniciar el tratamiento hipoglucemiante. Por ejemplo, Radhakutty *et al.*<sup>302</sup> en un estudio comparativo de tratamiento de la HGSGC con insulina NPH vs. Insulina Glargina U100, iniciaban el tratamiento cuando se encontraba una glucemia > 270 mg/dl o dos glucemias > 180 mg/dl. Otros autores, apoyados en las recomendaciones para el control glucémico intrahospitalario, establecen el inicio del tratamiento hipoglucemiante con valores de glucemia preprandial >140 mg/dL o posprandial >180 mg/dL<sup>225</sup>.

En el medio hospitalario el uso de antidiabéticos orales se encuentra limitado, bien por el riesgo de hipoglucemia asociado, el retraso en su inicio de acción o posibles efectos secundarios que pueden aparecer asociados, lo que hace que mayoritariamente se apueste por la utilización de insulina y el uso muy limitado de otro tipo de antidiabéticos al menos durante la hospitalización<sup>259</sup>.

Existen diversos protocolos que han tratado de abordar el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides. La *Endocrine Society*<sup>116</sup> recomienda en sus guías de práctica clínica la insulinización inicial con dosis de 0,3-0,5 UI/kg, mientras que otros autores<sup>272</sup> se guían por la pauta de corticoides, recomendando una dosis inicial de 0,1 U/kg por cada 10 mg de prednisona (o equivalente) hasta un máximo de 0,4 UI/kg.

La evidencia actualmente disponible<sup>41</sup> ha permitido demostrar que la utilización de las denominadas pautas móviles, basadas en insulina de acción rápida, generalmente insulina regular, en función de la glucemia preprandial se muestra ineficaz en el control glucémico en el paciente hospitalizado en comparación con la utilización de una insulina de acción prolongada, a pesar lo cual, siguen siendo hoy en día pautas muy implantadas en el medio hospitalario.

A la hora de valorar las pautas de tratamiento hipoglucemiante utilizadas en el medio hospitalario de este estudio, encontramos claras diferencias tras la introducción del protocolo.

Así, en el Grupo 1 (Control), previamente a la introducción del mismo, el tratamiento predominantemente utilizado era insulina regular según glucemia preprandial, en pauta móvil, que como ya se ha referido, ha demostrado ser ineficaz en el control glucémico. La introducción del protocolo de tratamiento ha modificado el enfoque terapéutico, de modo que en el Grupo 2 (Protocolo), en 7 de cada 10 pacientes insulinizados se utiliza insulina de acción prolongada, predominando el uso de NPH. Sin embargo, la utilización de pautas móviles de insulina regular según glucemia preprandial sigue muy presente en la práctica habitual del centro hospitalario del estudio, sobre todo en aquellos pacientes que presentan hiperglucemia secundaria a glucocorticoides y no tenían diabetes previa al ingreso, en los que 4 de cada 10 pacientes tratados con insulina lo hacen con insulina correctora. También es reseñable la ausencia de tratamiento en hasta el 14% de este subgrupo de pacientes.

Por otra parte, el protocolo diseñado desaconsejaba la utilización de antidiabéticos orales durante la hospitalización por los motivos que ya han sido expuestas

previamente. Los resultados demuestran una reducción en la utilización de antidiabéticos orales, pasando del 45% al 27% en pacientes con diabetes previa al ingreso, sin embargo este 27% sigue siendo una prevalencia muy elevada y totalmente desproporcionada respecto a los objetivos planteados.

En último término, debe reseñarse el retraso observado en el inicio del tratamiento hipoglucemiante, aunque no se planteó como variable en este estudio, con mucha frecuencia los pacientes pasaban 3-4 días en situación de hiperglucemia, antes de que se iniciara la insulinización, tanto en el Grupo 1 como en el Grupo 2.

### 5.10 QUINTO OBJETIVO SECUNDARIO. Comparar resultados de pacientes con antecedente de DM-2 tratados con NPH vs. Glargina U 100

En el caso de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides existen dudas sobre qué insulina de acción prolongada es más recomendable, dado que la insulina NPH presenta una farmacocinética superponible a la de los glucocorticoides de acción intermedia. Existen actualmente 4 estudios que han tratado de comparar la utilización de insulina NPH con insulina Glargina U 100, con resultados poco concluyentes. Parece que la utilización de NPH se asocia con menos requerimientos de insulina y en un estudio se logró mejoría en el control glucémico en el día 3 del grupo tratado con NPH.

**Tabla 29.** Estudios previos, que comparan los resultados en cuanto a control glucémico en hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, en función de la utilización de insulina NPH o insulina Glargina U 100.

| Estudio                                    | Diseño del estudio | Glucorticoide     | Grupo NPH               | Grupo Glargina              | Resultados                                       |
|--|--------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------------|--|
| <b>Dhital et al.</b> <sup>274</sup>        | Retrospectivo      | Prednisona        | NPH + insulina regular  | Glargina + insulina regular | No diferencias CG. -20% de insulina en grupo NPH |
| <b>Grommesh et al.</b> <sup>112</sup>      | Prospectivo RC     | Cualquiera        | NPH + Glargina + lispro | Glargina + Lispro           | Mejor CG al día 3 con NPH.                       |
| <b>Ruiz de Adana et al.</b> <sup>277</sup> | Prospectivo RC     | Metilprednisolona | NPH + glulisina         | Glargina + glulisina        | No diferencias en CG.                            |
| <b>Radhakutty et al.</b> <sup>285</sup>    | Prospectivo RC     | Prednisolona      | NPH + aspart            | Glargina + aspart           | No diferencias en CG.                            |

RC, randomizado y controlado. CG, Control Glucémico

Por estos motivos, el protocolo elaborado en el Complejo Asistencial de León, preponderó la utilización de insulina NPH como base del tratamiento, tal y como se recoge en el Anexo 3.

No obstante, en el periodo previo ya existían pacientes, sobre todo aquellos no insulinizados previamente que recibían tratamiento basado en la utilización de NPH, por lo que su uso no es exclusivo de los pacientes pertenecientes al Grupo 2 (Protocolo) del estudio de esta Tesis.

De acuerdo con los resultados del subanálisis de este estudio, la utilización de NPH, parece asociarse con un mejor control glucémico, que podría traducirse en mejores resultados clínicos en cuanto a la reducción de estancia hospitalaria y mortalidad, en relación a los mismos. Si bien, hay que considerar que la muestra es escasa ya que tan solo 8 pacientes recibieron tratamiento con insulina Glargina U 100 en el estudio y que se trata de un estudio retrospectivo y no apareado. En los resultados del presente estudio, no se evidenció menor necesidad de insulina en relación a la utilización de NPH, de nuevo con las mismas limitaciones anteriormente mencionadas.

### 5.11SEXTO OBJETIVO SECUNDARIO. Comparar resultados de pacientes sin antecedente de diabetes tratados con NPH vs. pauta móvil de insulina regular

Las consecuencias y estrategias terapéuticas en la HGSGC han sido especialmente poco valoradas en aquellos pacientes sin antecedente conocido de diabetes, debido al infradiagnóstico, reflejado en estudios previos que cifraban la ausencia de control glucémico en 1 de cada 4 pacientes no diabéticos tratados con corticoterapia sistémica<sup>163</sup>.

La primera fase de esta tesis doctoral, mostró unos resultados incluso peores, ya que en nuestro medio, la ausencia de control glucémico alcanzaba hasta el 87,06% de los pacientes sin antecedente de diabetes.

Esto otorga una especial relevancia a los objetivos y resultados de este estudio, ya que aunque la validez de los mismos está limitada dada la escasa muestra conseguida y el bajo número de eventos registrados, resulta relevante la reducción observada, aunque sin significación estadística de 2,1 días en la estancia media y especialmente la ausencia de defunciones de los pacientes no diabéticos que desarrollaban HGSGC y fueron tratados con el protocolo diseñado utilizando insulina NPH como insulina basal, frente a 4 de 21 pacientes fallecidos en los que se realizaba la práctica habitual de utilizar una estrategia pauta móvil de insulina rápida; lo cual podría ser clínicamente relevante.

### 5.12 OBJETIVO PRINCIPAL. Valorar la mejoría en el control glucémico tras la implantación del protocolo y sus implicaciones en variables clínicas

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados, con o sin un diagnóstico previo de diabetes mellitus (DM), es un problema frecuente. Que se asocia con prolongación de la estancia hospitalaria<sup>303</sup> y aumento de la morbimortalidad<sup>14</sup>.

Existen dudas sobre el beneficio en morbimortalidad del tratamiento intensivo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado no crítico, así los resultados de un metaanálisis de 19 estudios<sup>304</sup> en los que se realizaba control estricto de glucemia, no mostraban beneficio sobre la mortalidad pero sí en cuanto a reducción de la tasa de complicaciones.

Desde un punto de vista práctico, los objetivos de control y la necesidad de tratamiento farmacológico en el paciente hospitalizado pueden basarse en los objetivos de control recomendados para la mayoría de los pacientes diabéticos: glucemia preprandial <140 mg / dL, posprandial <180 mg / dL<sup>44</sup>. Resulta evidente que para lograr estos objetivos es necesario vencer la inercia terapéutica actual, ya que la pauta móvil basada en correcciones de glucemia con insulina rápida sigue estando muy extendida en la práctica clínica, llegando hasta el 35% de los pacientes diabéticos con insulinización domiciliaria previa<sup>305</sup> y siendo todavía superior en pacientes tratados con antidiabéticos orales o no diabéticos. Esto se traduce en que la media de glucemia durante la hospitalización es frecuentemente superior en la práctica clínica a lo marcado por las recomendaciones de guías clínicas<sup>306</sup>.

En el caso concreto de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, el curso autolimitado de la misma, la resolución frecuente tras la retirada de tratamiento corticoideo, la duración relativamente corta de los ciclos de tratamiento en los usos hospitalarios y sobre todo la falta de estudios adecuados sobre las consecuencias de la hiperglucemia secundaria a GC, hacen que incluso algunos autores<sup>219</sup> pongan en duda el beneficio del tratamiento hipoglucemiante.



En definitiva, la inercia terapéutica y la falta de protocolos estructurados para el tratamiento individualizado constituyen los principales escollos para lograr un adecuado control glucémico intrahospitalario en nuestro medio<sup>307</sup>.

Por este motivo, se planteó el presente proyecto con la intención de mejorar la calidad en la asistencia a los pacientes hospitalizados en el Complejo Asistencial Universitario de León.

La hipótesis principal fue que la realización de una intervención educativa a los médicos facultativos, en este caso del Servicio de Neumología, junto con el personal de enfermería, acompañado de la difusión de un protocolo de diagnóstico y manejo del paciente con hiperglucemia relacionada con el tratamiento corticoideo se asociaría con una mejora del control glucémico durante la hospitalización y consecuentemente podrían obtenerse beneficios clínicos relevantes en cuanto a reducción de estancia y morbimortalidad asociada.

Para conseguir el objetivo planteado, se siguieron las recomendaciones de la *Glycemic Control Task Force*<sup>308</sup> para plantear el diseño e implementación de un protocolo de insulina subcutánea, que se resume en lograr un formato resumido y la planificación de intervenciones educativas para facilitar su difusión, así como la monitorización de su aplicación y eficacia.

Existe cierto consenso en que la mejor herramienta para el tratamiento de la hiperglucemia consiste en administrar insulina basal con insulina correctora o en bolos fijos, no recomendándose, salvo en situaciones excepcionales la utilización de pautas móviles de insulina rápida<sup>309</sup>. Por este motivo, en el protocolo de actuación planteado se consideró el tratamiento con insulina basal, teniendo en cuenta las dosificaciones planteadas para el cálculo de dosis iniciales en experiencias previas en relación con la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides y que la utilización exclusiva de insulina basal ha demostrado ventajas frente a las pautas bolo-basales en el riesgo beneficio al presentar menor tasa de hipoglucemias<sup>310</sup>, lo que resulta de interés especialmente en poblaciones de edad y comorbilidad elevadas como la de este estudio.

### 5.12.1 RELACIONADAS CON EL CONTROL GLUCÉMICO

El control glucémico de los pacientes hospitalizados dista mucho de ser óptimo en la práctica clínica<sup>284, 285</sup>. Así encontramos estudios previos en pacientes hospitalizados no críticos con diabetes, que refieren unas medias de glucemia superiores a los 180 mg/dL y una desviación típica en torno a los 60 mg/dL<sup>291</sup>. En el caso de estudios referidos a situaciones de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, arrojan resultados aún superiores, con medias de glucemia en pacientes con antecedente de diabetes en general, superiores a los 200 mg/dL<sup>273</sup>. Las situaciones de hiperglucemia en pacientes sin antecedente de diabetes han sido escasamente valoradas en estudios previos, por lo que se carecen de datos válidos en este sentido.

La eficacia de una intervención se considera clínicamente significativa<sup>289</sup> si logra reducir la glucemia media en más de 18 mg/dl. Esto es algo que en el presente trabajo no se consiguió en ninguno de los subgrupos valorados, si bien es reseñable que los pacientes sin antecedente de diabetes estuvieron menos tiempo en hiperglucemia tras la implantación del 15,68 % vs. 37,82% en el grupo control;  $p=0,001$ .

Por el contrario, en los pacientes con antecedente de diabetes previo a la hospitalización, la implantación del protocolo parece presentar peores resultados sobre el control glucémico, en este caso debe considerarse que los pacientes con antidiabético oral durante la hospitalización presentaron mejor control glucémico, aunque las diferencias no alcanzaron la significación (203,74 mg/dL vs. 207,45 mg/dL;  $p=0,378$ ). Así como a unas menores necesidades de insulina: 13,32 UI vs. 18,45 UI;  $p=0,125$ ; diferencias que se observaron en ambos grupos; Grupo 1 (Control): 19,47 UI vs. 29,71 UI;  $p=0,165$ ; Grupo 2 (Protocolo): 9,70 UI vs. 12,96 UI;  $p=0,165$ , y que la tasa de pacientes con antidiabético oral durante la hospitalización se redujo drásticamente tras la implantación el protocolo, al ser una de las recomendaciones contempladas en el mismo. Así el uso de antidiabéticos orales alcanzaba al 43% de los pacientes con antecedente de diabetes previamente a la implantación del protocolo y disminuyó hasta el 27% en este subgrupo tras la aplicación del mismo, lo que puede explicar los resultados observados por el posible efecto que podrían tener los fármacos orales en el control de la glucemia.

Es probable que los resultados obtenidos tras la aplicación del protocolo sean insuficientes dado que la glucemia media obtenida tras la implantación del mismo es superior a la previa, aunque resulta similar a la de ensayos clínicos previos<sup>272,273</sup>. Otros estudios en situaciones distintas de hiperglucemia han demostrado que la intensificación con insulina puede conseguir mejoras significativas del control glucémico<sup>311</sup>. En este sentido hay que tener en cuenta las diferencias entre un ensayo clínico y la práctica habitual, así como el riesgo asociado de hipoglucemia, siendo importante reseñar que la intervención de este protocolo, no incrementó de forma reseñable el número de hipoglucemias, las cuales se asocian con el aumento de mortalidad intrahospitalaria, especialmente en población de edad y comorbilidad elevadas, como la de los pacientes incluidos en este trabajo.

#### 5.12.2 RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

La utilización insuficiente de insulina durante la hospitalización resulta frecuente en el día a día de la actividad clínica. Esto puede tener un origen multifactorial, por una parte la falta de familiarización de los profesionales sanitarios que atienden al paciente con el tratamiento insulínico, por otra el miedo de los mismos y de los propios pacientes a la hipoglucemia, también la inercia clínica ya comentada con la utilización de pautas antiguas y superadas de tratamiento insulínico y por último a considerar que el control glucémico no es una prioridad en el contexto de la enfermedad que motiva el ingreso.

En este estudio se demuestra que, mediante una intervención educativa y la elaboración de un protocolo simplificado de actuación, es posible incrementar la utilización de insulina durante la hospitalización. No obstante, los resultados obtenidos son claramente insuficientes, siendo probablemente necesario un incremento en las dosis iniciales de acuerdo a lo establecido en el protocolo, asimismo, aunque no se valoró en este estudio, se evidenció durante la recogida de datos la existencia de un retraso en el inicio del tratamiento insulínico tras el diagnóstico de la situación de

hiperglucemia que llegaba a varios días, por lo que queda un amplio margen de mejora.

### 5.12.3 RELACIONADAS CON LA MORBIMORTALIDAD

Aunque los resultados de estudios basados en el tratamiento intensivo con insulinización de la glucemia no han demostrado reducción de la mortalidad en el paciente ingresado<sup>312</sup>, existen datos epidemiológicos que relacionan diversos parámetros del control glucémico como la variabilidad glucémica<sup>313</sup> con el pronóstico del paciente hospitalizado, siendo destacable por su simplicidad de cálculo y facilidad a la hora de establecer comparaciones la media de glucemia<sup>314</sup>.

La eficacia de la intervención realizada resulta poco valorable dado el escaso número de eventos registrados, si bien, parece que los resultados sobre mortalidad pudieran resultar relevantes clínicamente, dada la reducción observada en las tasas de mortalidad quizás en relación con la mejoría de parámetros de control glucémico, siendo necesarios estudios clínicos diseñados con la finalidad de valorarlo.

### **5.13 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO**

El estudio de esta tesis doctoral trata de la validación en práctica clínica habitual de un protocolo diseñado para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides.

El enfocarse en la validación en práctica clínica diaria es una de las principales fortalezas del mismo. De nada sirve diseñar un protocolo de tratamiento perfecto en condiciones ideales, si luego este no consigue modificar la práctica diaria y no aporta unos beneficios en condiciones de vida real.

La metodología empleada nos conlleva no obstante una serie de debilidades del estudio:

- En cuanto al protocolo, si bien este no fue validado previamente a este estudio, el diseño del mismo se realizó de acuerdo a los protocolos de tratamiento de los escasos estudios publicados sobre el tema y la opinión de expertos con la mejor evidencia disponible en el momento de elaboración.
- Respecto al tamaño muestral, al tratarse de un estudio piloto, no disponíamos de referencias de resultados previos para poder usarlos a la hora de calcular el tamaño muestral necesario. En cualquier caso, se considera que el tamaño muestral alcanzado ha sido más que suficiente para detectar diferencias, si estas existieran.
- El reclutamiento se limitó a los picos de incidencia de patología respiratoria, que coinciden con los meses de invierno, esto por un lado facilitaba la incorporación de pacientes al estudio, pero por otro podría influir en la aplicación del protocolo diseñado, debido a la sobrecarga laboral del personal entre otras explicaciones ya expuestas anteriormente.
- La implantación del protocolo alcanzó a un número limitado de los sujetos del estudio ya que solo se realizó control glucémico al 48,40% de los pacientes sin diabetes previa y las modificaciones en las pautas de tratamiento hipoglucemiante de acuerdo a lo establecido en el protocolo alcanzaron también a un porcentaje limitado de pacientes, lo que a buen seguro ha

condicionado la pérdida de potencia en los resultados obtenidos respecto al análisis de la eficacia del protocolo diseñado.

- Los grupos no fueron homogéneos en cuanto al antecedente de diabetes, lo que obligó al análisis por subgrupos, algo que ya era esperable ya que uno de los objetivos del protocolo era ampliar el control glucémico (y tratamiento si se confirmaba la HGSGC) en los pacientes sin antecedente de diabetes.

### **5.14 CONSIDERACIONES FINALES:**

Después de 70 años utilizando glucocorticoides para el tratamiento de una amplia diversidad de patologías, continúan existiendo muchos interrogantes sin respuesta en cuanto a los efectos hiperglucemiantes relacionados con su utilización y sus consecuencias.

La identificación de los factores subyacentes que permitan anticipar aquellos pacientes que van a desarrollar hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, así como el conocimiento de las pautas más adecuadas para cada caso, son necesarias para abordar el tratamiento individualizado y mejorar el manejo del paciente.

A pesar de que la evidencia actual ha demostrado peores resultados en cuanto a la comorbilidad hospitalaria en relación con la aparición de hiperglucemia, especialmente tal y como parece evidenciarse en los últimos estudios, aquella relacionada con situaciones de hiperglucemia pospandrial y mayor variabilidad glucémica, ésta continua siendo con frecuencia infradiagnosticada e infratratada en la práctica clínica habitual, haciendo necesaria la labor informativa, divulgativa y educacional de profesionales dedicados a la diabetología.

Como factores que validan el presente trabajo, es reseñable la muestra amplia de pacientes, que resulta representativa de los pacientes ingresados por patología neumológica que reciben glucocorticoides como parte de su tratamiento, independientemente del antecedente de diabetes, en dos periodos distintos de tiempo separados por la difusión del protocolo elaborado, con la recogida sistemática de los valores de glucemia durante toda la hospitalización y la evaluación de factores determinantes del mismo y de su variabilidad.

Así mismo, este estudio presenta limitaciones importantes, siendo la principal, tratarse de un estudio retrospectivo observacional para evaluar la eficacia del protocolo, dependiendo en gran medida de la aplicación del mismo por parte de profesionales sanitarios; no obstante, al intencionalidad no era realizar un ensayo clínico, sino determinar el impacto de un protocolo en condiciones de práctica clínica habitual, sin las condiciones ideales de un estudio clínico al uso.

A pesar de ello, nos ha permitido obtener algunas conclusiones interesantes, en primer lugar, detectar que la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides no se valora suficientemente en la práctica habitual, con un porcentaje muy elevado de pacientes a los que no se realiza control glucémico pese al tratamiento corticoideo. La implantación de un protocolo de tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, parece haber mejorado la tasa de diagnóstico de esta situación, aunque de forma claramente insuficiente. a falta de adherencia completa a las indicaciones del protocolo, no permite definir con precisión la utilidad clínica del mismo.

Con los resultados obtenidos, se intuye que el desarrollo de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, tiene importancia en el pronóstico de los pacientes, especialmente en aquellos pacientes que no tienen antecedente de diabetes, algo que coincide con los datos de estudios previos en otras situaciones clínicas y que pone de manifiesto la necesidad de abordar el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado independientemente del antecedente de diabetes.

La mejoría del control glucémico tras la implantación de un protocolo de tratamiento específico para la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides, ha sido relevante especialmente en pacientes sin antecedente de diabetes conocido, siendo destacable la reducción en la tasa de mortalidad observada tras la implantación del protocolo de tratamiento en este subgrupo de pacientes.

No obstante, dadas las limitaciones de este estudio, son necesarias nuevas exploraciones en este sentido con la finalidad de reafirmar los hallazgos observados, asimismo los defectos observados en la adherencia a las indicaciones establecidas, hacen necesario insistir en la intensificación terapéutica durante la hospitalización en aquellos pacientes que no logran los objetivos glucémicos recomendados.

La pandemia del SARS-COV2 ha sometido a nuestros servicios de salud a una prueba de estrés como nunca se había vivido, haciendo que la superespecialización de los profesionales médicos se diluya ante una emergencia sanitaria. Un oftalmólogo, un alergólogo o un traumatólogo se han visto fuera de su espacio de confort y en



dificultades ante el manejo de de situaciones intercurrentes a las que el profesional no está acostumbrado, como puede ser el manejo de una hiperglucemia agravada por la utilización de glucocorticoides.

En medio de la incertidumbre del futuro próximo ante una posible nueva oleada epidémica de la COVID-19 en la segunda mitad del año 2020, la implantación de protocolos sencillos con pautas para el manejo eficaces como el evaluado en esta tesis doctoral, es una estrategia más prioritaria que nunca.



## 6. CONCLUSIONES

---



1. La incidencia de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides alcanza a prácticamente la totalidad de los pacientes con diabetes previa a la hospitalización y a más de la mitad de los pacientes no diabéticos.
2. La edad avanzada, la comorbilidad elevada y el tratamiento prolongado con glucocorticoides podrían ser factores de riesgo de la aparición de hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en pacientes sin antecedente de diabetes.
3. La hiperglucemia presentó tendencia a peores resultados clínicos en aquellos pacientes sin antecedente de diabetes, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.
4. La implantación de un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en el CAULE ha conseguido incrementar la tasa de pacientes tratados con corticoterapia a los que se realiza control glucémico durante la hospitalización.
5. La implantación de un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en el CAULE ha modificado de forma significativa la actitud terapéutica ante esta entidad.
6. La utilización de insulina NPH para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides podría suponer algunas ventajas frente a pautas basadas en insulina Glargina U100.
7. La implantación de un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en el CAULE ha conseguido

mejorar el control glucémico sobre todo en los pacientes sin antecedente de diabetes que presentan hiperglucemia.

8. Tras la implantación del protocolo los resultados clínicos en cuanto a mortalidad fueron mejores en el subgrupo de pacientes sin antecedente de diabetes, aunque sin resultados significativamente estadísticos. No se apreciaron diferencias relevantes en estancia, tasa de reingresos ni en el subgrupo de pacientes con antecedente de diabetes.

## 7. ANEXOS

---





### Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

|   |   |
|---|---|
| <b>Infarto de miocardio:</b> debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG   | 1 |
| <b>Insuficiencia cardíaca:</b> debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales | 1 |
| <b>Enfermedad arterial periférica:</b> incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro   | 1 |
| <b>Enfermedad cerebrovascular:</b> pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio   | 1 |
| <b>Demencia:</b> pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico  | 1 |
| <b>Enfermedad respiratoria crónica:</b> debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma  | 1 |
| <b>Enfermedad del tejido conectivo:</b> incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide   | 1 |
| <b>Úlcera gastroduodenal:</b> incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras   | 1 |
| <b>Hepatopatía crónica leve:</b> sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica  | 1 |
| <b>Diabetes:</b> incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta   | 1 |
| <b>Hemiplejía:</b> evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición  | 2 |
| <b>Insuficiencia renal crónica moderada/severa:</b> incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida   | 2 |
| <b>Diabetes con lesión en órganos diana:</b> evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar   | 2 |
| <b>Tumor o neoplasia sólida:</b> incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas   | 2 |
| <b>Leucemia:</b> incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas   | 2 |
| <b>Linfoma:</b> incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma   | 2 |
| <b>Hepatopatía crónica moderada/severa:</b> con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)  | 3 |
| <b>Tumor o neoplasia sólida con metástasis</b>  | 6 |
| <b>Sida definido:</b> no incluye portadores asintomáticos   | 6 |

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:

Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.

Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta  $\geq 3$  puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice  $\geq 5$ : (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.

**Anexo 1.** Puntuación de comorbilidad según el índice de Charlson (Adaptado de Charlson et al. *J Chron Dis* 1987).



C/ Altos de Nava, s/n - 24080 León  
Tel.: 987 24 60 74 / ceicleon@saludcastillayleon.es



### APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Armando Pérez de Prado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica de León,

#### CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el Estudio observacional-Tesis: 1687.- "Valoración del protocolo de tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en el paciente hospitalizado. El Comité acuerda por unanimidad su aprobación definitiva, y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.


La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados, tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado, como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en la investigación clínica.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y este Comité acepta que dicha investigación clínica sea realizada por Dr. David Emilio Barajas Galindo MIR Endocrinología como investigador principal.

Lo que firmo en León, a 27 de septiembre de 2016.

 Firmado digitalmente por  
NOMBRE PÉREZ DE PRADO  
ARMANDO - NIF 09757415X  
Fecha: 2016.09.29 18:55:25  
+02'00'



Fdo: Dr. Armando Pérez de Prado



**Anexo 2.** Resolución favorable del estudio "Valoración del protocolo de tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en el paciente hospitalizado" del CEIC del CAULE

### Paciente en tratamiento con corticoides

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

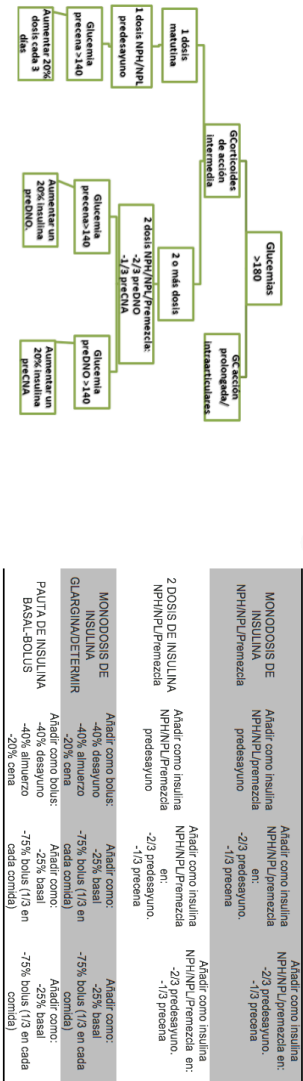
### Paciente no diabético conocido o diabético no insulinizado

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

| Dosis de prednisona/<br>metilprednisolona (mg/d) | Dosis de dexametasona (mg/d) | Dosis insulina<br>(U/ing) |
|--|------------------------------|---------------------------|
| 40   | 8                            | 0,2                       |
| 30   | 6                            | 0,2                       |
| 20   | 4                            | 0,1                       |
| 10   | 2                            | 0,1                       |

### Paciente con diabetes previa

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



| Pausa de insulina<br>Habitual                 | 1 dosis mañana de<br>GC de acción<br>intermedia        | 2 dosis de GC de<br>acción intermedia  | GC de acción<br>prolongada/intermitentes  |
|---|--|--|---|
| MONODOSIS DE<br>INSULINA<br>NPH/NP/Premezcla  | Añadir como insulina<br>NPH/NP/Premezcla<br>predeayuno | Añadir como insulina<br>NPH/NP/Premezcla<br>en:<br>-2/3 predeayuno<br>-1/3 preceña | Añadir como insulina<br>NPH/NP/Premezcla en:<br>-2/3 predeayuno<br>-1/3 preceña |
| MONODOSIS DE<br>INSULINA<br>GLARGINA/DE TEMIR | Añadir como bolus:<br>-40% desayuno<br>-20% cena       | Añadir como:<br>-25% basal<br>-75% bolus (1/3 en<br>cada comida)                   | Añadir como:<br>-25% basal<br>-75% bolus (1/3 en cada<br>comida)                |
| PAUTA DE INSULINA<br>BASAL-BOLUS              | Añadir como bolus:<br>-40% desayuno<br>-20% cena       | Añadir como:<br>-25% basal<br>-75% bolus (1/3 en<br>cada comida)                   | Añadir como:<br>-25% basal<br>-75% bolus (1/3 en cada<br>comida)                |

Anexo 3. Protocolo del CAULE para el diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia secundaria a glucocorticoides en el paciente hospitalizado.



## 8. BIBLIOGRAFÍA

---



- <sup>1</sup> International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 7th Edition. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. 2016.
- <sup>2</sup> Danaei, G., Finucane, M., Lu, Y., Singh, G., Cowan, M., & Paciorek, C. et al. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*, 378(9785), 31-40.
- <sup>3</sup> Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A. et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain; The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55:88-93.
- <sup>4</sup> Kanavos P, Van Den Aardweg S, Schurer W. Diabetes Expenditure, Burden of Disease and Management in 5 EU Countries, 2012. Disponible en <http://www.lse.ac.uk/business-and-consultancy/consulting/assets/documents/diabetes-expenditure-burden-of-disease-and-management-in-5-eu-countries.pdf> Último acceso, 6 de Junio de 2019.
- <sup>5</sup> Kim S, Boye KS. Excessive hospitalizations and its associated economic burden among people with diabetes in the United States. *Value Health*. 2009;12:267---72
- <sup>6</sup> De Berardis G, d'Ettore A, Graziano, G, Lucisano G, Pellegrini F, Cammarota S, et al. The burden of hospitalization Related to diabetes mellitus: A population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:605---12.
- <sup>7</sup> Rosenthal MJ, Fajardo M, Gilmore S, Morley JE, Naliboff BD. Hospitalization and mortality of diabetes in older adults. A 3-year prospective study. *Diabetes Care* 1998;21:231-235.
- <sup>8</sup> Zapatero-Gaviria A, et al. Análisis de las hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular en población diabética en España. *Rev Clin Esp*. 2018
- <sup>9</sup> Barajas-Galindo, D., Vidal-Casariago, A., Sierra-Vega, M., Cano-Rodríguez, I. and Ballesteros-Pomar, M., (2020). Valoración de hospitalizaciones en pacientes con diabetes con herramientas de sistemas de información clínica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*,.
- <sup>10</sup> Productos y Servicios / Publicaciones / Productos y Servicios / Publicaciones / Publicaciones de descarga gratuita. (2019). Último acceso 18 de Julio de 2019, [http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926692529&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayou&param1=PYSDetalle&param3=1259924822888](http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926692529&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayou&param1=PYSDetalle&param3=1259924822888)
- <sup>11</sup> Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (1997). *Diabetes Care*, 20(7), 1183-1197.
- <sup>12</sup> Valdes, S., Botas, P., Delgado, E., Alvarez, F., & Cadorniga, F. (2007). Population-Based Incidence of Type 2 Diabetes in Northern Spain: The Asturias Study. *Diabetes Care*, 30(9), 2258-2263.
- <sup>13</sup> Oliveira, G., Tapia, M., Ocon, J., Cabrejas-Gomez, C., Ballesteros-Pomar, M., & Vidal-Casariago, A. et al. (2012). Parenteral Nutrition-Associated Hyperglycemia in Non-Critically Ill Inpatients Increases the Risk of In-Hospital Mortality (Multicenter Study). *Diabetes Care*, 36(5), 1061-1066.
- <sup>14</sup> Moghissi, E., Korytkowski, M., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., & Hirsch, I. et al. (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care*, 32(6), 1119-1131.
- <sup>15</sup> Swanson, C., Potter, D., Kongable, G., & Cook, C. (2011). Update on Inpatient Glycemic Control in Hospitals in the United States. *Endocrine Practice*, 17(6), 853-861.

- 
- <sup>16</sup> Capes, S., Hunt, D., Malmberg, K., & Gerstein, H. (2000). Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet*, 355(9206), 773-778.
- <sup>17</sup> Capes, S., Hunt, D., Malmberg, K., Pathak, P., & Gerstein, H. (2001). Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients. *Stroke*, 32(10), 2426-2432.
- <sup>18</sup> McAlister, F., Majumdar, S., Blitz, S., Rowe, B., Romney, J., & Marrie, T. (2005). The Relation Between Hyperglycemia and Outcomes in 2,471 Patients Admitted to the Hospital With Community-Acquired Pneumonia. *Diabetes Care*, 28(4), 810-815.
- <sup>19</sup> Godar DA, Kumar DR, Schmelzer KM, et al. (2011) The impact of serum glucose on clinical outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *WJM*, 110(1):14-20.
- <sup>20</sup> Laird, A., Miller, P., Kilgo, P., Meredith, J., & Chang, M. (2004). Relationship of Early Hyperglycemia to Mortality in Trauma Patients. *The Journal Of Trauma: Injury, Infection, And Critical Care*, 56(5), 1058-1062.
- <sup>21</sup> Gandhi, G., Nuttall, G., Abel, M., Mullany, C., Schaff, H., & Williams, B. et al. (2005). Intraoperative Hyperglycemia and Perioperative Outcomes in Cardiac Surgery Patients. *Mayo Clinic Proceedings*, 80(7), 862-866.
- <sup>22</sup> Umpierrez, G., Isaacs, S., Bazargan, N., You, X., Thaler, L., & Kitabchi, A. (2002). Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(3), 978-982.
- <sup>23</sup> CDC National Diabetes fact sheet. 2007
- <sup>24</sup> Norhammar, A., Tenerz, Å., Nilsson, G., Hamsten, A., Efendic, S., Rydén, L., & Malmberg, K. (2002). Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *The Lancet*, 359(9324), 2140-2144.
- <sup>25</sup> Geerlings, S. (1999). Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunology And Medical Microbiology*, 26(3-4), 259-265.
- <sup>26</sup> Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research*, 107(9), 1058-1070.
- <sup>27</sup> Chung, S. (2003). Contribution of Polyol Pathway to Diabetes-Induced Oxidative Stress. *Journal Of The American Society Of Nephrology*, 14(90003), 233S-236.
- <sup>28</sup> Wautier, J., & Schmidt, A. (2004). Protein Glycation. *Circulation Research*, 95(3), 233-238.
- <sup>29</sup> Goldin, A., Beckman, J., Schmidt, A., & Creager, M. (2006). Advanced Glycation End Products. *Circulation*, 114(6), 597-605.
- <sup>30</sup> Kuboki, K., Jiang, Z., Takahara, N., Ha, S., Igarashi, M., & Yamauchi, T. et al. (2000). Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and In Vivo. *Circulation*, 101(6), 676-681.
- <sup>31</sup> Yerneni, K., Bai, W., Khan, B., Medford, R., & Natarajan, R. (1999). Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappaB in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*, 48(4), 855-864.
- <sup>32</sup> Du, X., Edelstein, D., Rossetti, L., Fantus, I., Goldberg, H., & Ziyadeh, F. et al. (2000). Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces



---

plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 97(22), 12222-12226.

<sup>33</sup> Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. (1988) Prevalence of IR in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*; 47 (6),1643–1649.

<sup>34</sup> DECODE Study Group; the European Diabetes Epidemiology Group (2001). vascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.*; 161 (8), 397–405.

<sup>35</sup> Yip, J., Facchini, F., & Reaven, G. (1998). Resistance to Insulin-Mediated Glucose Disposal as a Predictor of Cardiovascular Disease. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8), 2773-2776.

<sup>36</sup> Du, X., Edelstein, D., Obici, S., Higham, N., Zou,, M. and Brownlee, M. (2006). Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *Journal of Clinical Investigation*, 116(4), pp.1071-1080.

<sup>37</sup> Krishnamurti U, Steffes MW. Glycohemoglobin: a primary predictor of the development or reversal of complications of diabetes mellitus. (2001). *Clinical Chemistry*. 47 (8):1157–1165.

<sup>38</sup> Rahbar S. (2005) The discovery of glycated hemoglobin: a major event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. *Ann N Y Acad Sci.*;1043(10):9–19.

<sup>39</sup> Khaw, K., Wareham, N., Bingham, S., Luben, R., Welch, A., & Day, N. (2004). Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Annals Of Internal Medicine*, 141(6), 413.

<sup>40</sup> Orchard, T., Nathan, D., Zinman, B., Cleary, P., Brillon, D., Backlund, J. and Lachin, J. (2015). Association Between 7 Years of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes and Long-term Mortality. *JAMA*, 313(1), p.45.

<sup>41</sup> Holman, R., Paul, S., Bethel, M., Matthews, D. and Neil, H. (2008). 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(15), pp.1577-1589.

<sup>42</sup> Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. (2008). *Diabetes Care*. 31 (6):1473–1478.

<sup>43</sup> Hsu, C., Chen, Y., & Sheu, W. (2015). Glycemic variability and diabetes retinopathy: A missing link. *Journal Of Diabetes And Its Complications*, 29(2), 302-306.

<sup>44</sup> Sartore, G., Chilelli, N., Burlina, S., Stefano, P., Piarulli, F., & Fedele, D. et al. (2012). The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetologica*, 49(S1), 153-160.

<sup>45</sup> Rodbard, D. (2009). New and Improved Methods to Characterize Glycemic Variability Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 11(9), 551-565.

<sup>46</sup> Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., French, C., & Hart, G. (2006). Variability of Blood Glucose Concentration and Short-term Mortality in Critically Ill Patients. *Anesthesiology*, 105(2), 244-252.

<sup>47</sup> Rodbard, D. (2011). Clinical Interpretation of Indices of Quality of Glycemic Control and Glycemic Variability. *Postgraduate Medicine*, 123(4), 107-118.

- <sup>48</sup> Akirov, A., Diker-Cohen, T., Masri-Iraqi, H., & Shimon, I. (2017). High Glucose Variability Increases Mortality Risk in Hospitalized Patients. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(7), 2230-2241.
- <sup>49</sup> Dungan, K., Braithwaite, S., & Preiser, J. (2009). Stress hyperglycaemia. *The Lancet*, 373(9677), 1798-1807.
- <sup>50</sup> Roberts, G., Quinn, S., Valentine, N., Alhawassi, T., O'Dea, H., Stranks, S., Burt, M. and Doogue, M. (2015). Relative Hyperglycemia, a Marker of Critical Illness: Introducing the Stress Hyperglycemia Ratio. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(12), pp.4490-4497.
- <sup>51</sup> Umpierrez, G., Smiley, D., Jacobs, S., Peng, L., Temponi, A., & Mulligan, P. et al. (2011). Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes Undergoing General Surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care*, 34(2), 256-261.
- <sup>52</sup> Phillips, V., Byrd, A., Adeel, S., Peng, L., Smiley, D., & Umpierrez, G. (2017). A Comparison of Inpatient Cost Per Day in General Surgery Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal-Bolus versus Sliding Scale Insulin Regimens. *Pharmacoeconomics - Open*, 1(2), 109-115.
- <sup>53</sup> Cieszyński, Ł., Obończyk, M., Szulc, M., & Sworczak, K. (2015). Zespół Cushinga w przebiegu ektopowego wydzielania ACTH. *Endokrynologia Polska*. doi: 10.5603/ep.a2016.0055
- <sup>54</sup> Bierry H, Malloizel, L. Hypoglycemic après décapsulation, effets de l'injection d'adrénaline sur les animaux décapsules. (1908) *Co Royal Society of Biology*.65: (3) 232-4.
- <sup>55</sup> Conn JW, Fajans SS. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. (1956) *Metabolism* 5 (7):114–127.
- <sup>56</sup> Van Raalte, D., Ouwens, D., & Diamant, M. (2009). Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options?. *European Journal Of Clinical Investigation*, 39(2), 81-93.
- <sup>57</sup> Morton NM, Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity (2008). *Frontiers of Hormone Research*. 36: (18) 146-64.
- <sup>58</sup> Schacke H, Berger M, Rehwinkel H, Asadullah K. Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): novel ligands with an improved therapeutic index. (2007). *Molecular and Cellular Endocrinology*. 275 (8):109-17.
- <sup>59</sup> Morgan, S., McCabe, E., Gathercole, L., Hassan-Smith, Z., Lerner, D., & Bujalska, I. et al. (2014). 11 - HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 111(24), E2482-E2491.
- <sup>60</sup> Barclay, J., Petersons, C., Keshvari, S., Sorbello, J., Mangelsdorf, B., & Thompson, C. et al. (2016). Thrombospondin-1 is a glucocorticoid responsive protein in humans. *European Journal Of Endocrinology*, 174(2), 193-201.
- <sup>61</sup> Karp, G., Blengio Pinto, J. and Pérez Tamayo Ruiz, A. (2014). *Biología celular y molecular*. México: McGraw-Hill.
- <sup>62</sup> Bressler P, De Fronzo RA. Drugs and diabetes. (1994) *Current Diabetes Reviews*. 2 (31): 53–84
- <sup>63</sup> Gulliford, M., Charlton, J., & Latinovic, R. (2006). Risk of Diabetes Associated With Prescribed Glucocorticoids in a Large Population. *Diabetes Care*, 29(12), 2728-2729.

- 
- <sup>64</sup> Exton JH. Regulation of gluconeogenesis by glucocorticoids. (1979) *Monographs of Endocrinology*. 12: (11) 535–46.
- <sup>65</sup> Kuo, T., Harris, C., & Wang, J. (2013). Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Molecular And Cellular Endocrinology*, 380(1-2), 79-88.
- <sup>66</sup> Pagano, G., Cavallo-Perin, P., Cassader, M., Bruno, A., Ozzello, A., & Masciola, P. et al. (1983). An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *Journal Of Clinical Investigation*, 72(5), 1814-1820.
- <sup>67</sup> Matsumoto, K. (1996). High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. *Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(7), 2621-2626.
- <sup>68</sup> Exton JH, Friedmann N, Wong EH, Brineaux JP, Corbin JD, Park CR. Interaction of glucocorticoids with glucagon and epinephrine in the control of gluconeogenesis and glycogenolysis in liver and of lipolysis in adipose tissue. (1972) *Journal of Biological Chemistry*. 247: (9) 3579–88.
- <sup>69</sup> Rafacho, A., Cestari, T., Taboga, S., Boschero, A., & Bosqueiro, J. (2009). High doses of dexamethasone induce increased  $\beta$ -cell proliferation in pancreatic rat islets. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 296(4).
- <sup>70</sup> Ranta, F., Avram, D., Berchtold, S., Dufer, M., Drews, G., Lang, F., & Ullrich, S. (2006). Dexamethasone Induces Cell Death in Insulin-Secreting Cells, an Effect Reversed by Exendin-4. *Diabetes*, 55(5), 1380-1390.
- <sup>71</sup> Hulkower, R., Pollack, R. and Zonszein, J. (2014). Understanding hypoglycemia in hospitalized patients. *Diabetes Management*, 4(2), pp.165-176.
- <sup>72</sup> Pilkis, S., & Granner, D. (1992). Molecular Physiology of the Regulation of Hepatic Gluconeogenesis and Glycolysis. *Annual Review Of Physiology*, 54(1), 885-909.
- <sup>73</sup> Rizza, R., Mandarino, I., & Gerich, J. (1982). Cortisol-Induced Insulin Resistance in Man: Impaired Suppression of Glucose Production and Stimulation of Glucose Utilization due to a Postreceptor Defect of Insulin Action\*. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 54(1), 131-138.
- <sup>74</sup> Tounian, P., Schneiter, P., Henry, S., Delarue, J., & Tappy, L. (1997). Effects of dexamethasone on hepatic glucose production and fructose metabolism in healthy humans. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 273(2), E315-E320.
- <sup>75</sup> Zinker, B., Mika, A., Nguyen, P., Wilcox, D., Öhman, L., & von Geldern, T. et al. (2007). Liver-selective glucocorticoid receptor antagonism decreases glucose production and increases glucose disposal, ameliorating insulin resistance. *Metabolism*, 56(3), 380-387.
- <sup>76</sup> Wang, P., & Harris, M. (2015). *Glucocorticoid Signaling*. New York, NY: Springer New York.
- <sup>77</sup> Saad, M., Folli, F., Kahn, J., & Kahn, C. (1993). Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats. *Journal Of Clinical Investigation*, 92(4), 2065-2072.

- 
- <sup>78</sup> DeFronzo, R., Jacot, E., Jequier, E., Maeder, E., Wahren, J., & Felber, J. (1981). The Effect of Insulin on the Disposal of Intravenous Glucose: Results from Indirect Calorimetry and Hepatic and Femoral Venous Catheterization. *Diabetes*, *30*(12), 1000-1007.
- <sup>79</sup> Saltiel, A., & Kahn, C. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, *414*(6865), 799-806.
- <sup>80</sup> Khaleeli, A., Edwards, R., Gohil, K., Mcphail, G., Rennie, M., Round, J., & Ross, E. (1983). Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clinical Endocrinology*, *18*(2), 155-166.
- <sup>81</sup> Kuo, T., Lew, M., Mayba, O., Harris, C., Speed, T., & Wang, J. (2012). Genome-wide analysis of glucocorticoid receptor-binding sites in myotubes identifies gene networks modulating insulin signaling. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, *109*(28), 11160-11165.
- <sup>82</sup> Bandyopadhyay, G., Yu, J., Ofrecio, J., & Olefsky, J. (2005). Increased p85/55/50 Expression and Decreased Phosphatidylinositol 3-Kinase Activity in Insulin-Resistant Human Skeletal Muscle. *Diabetes*, *54*(8), 2351-2359.
- <sup>83</sup> Abel, E., Peroni, O., Kim, J., Kim, Y., Boss, O., & Hadro, E. et al. (2001). Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*, *409*(6821), 729-733.
- <sup>84</sup> Ouchi, N., Parker, J., Lugus, J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(2), 85-97.
- <sup>85</sup> Rockall, A., Sohaib, S., Evans, D., Kaltsas, G., Isidori, A., & Monson, J. et al. (2003). Computed tomography assessment of fat distribution in male and female patients with Cushing's syndrome. *European Journal Of Endocrinology*, *149*(6), 561-567.
- <sup>86</sup> Peckett, A., Wright, D., & Riddell, M. (2011). The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*, *60*(11), 1500-1510.
- <sup>87</sup> Turnbow MA, Keller SR, Rice KM, Garner CW. (1994) Dexamethasone down-regulation of insulin receptor substrate-1 in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*.269: (4) 2516-20.
- <sup>88</sup> Hazlehurst JM, Gathercole LL, Nasiri M, Armstrong MJ, Borrowes S, Yu J, Wagenmakers AJ, Stewart PM, Tomlinson JW. (2013) Glucocorticoids fail to cause insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 98:1631-40.
- <sup>89</sup> Exton, J., Miller, T., Harper, S., & Park, C. (1976). Carbohydrate metabolism in perfused livers of adrenalectomized and steroid-replaced rats. *American Journal Of Physiology-Legacy Content*, *230*(1), 163-170.
- <sup>90</sup> Vanstapel, F., Doperé, F., & Stalmans, W. (1980). The role of glycogen synthase phosphatase in the glucocorticoid-induced deposition of glycogen in foetal rat liver. *Biochemical Journal*, *192*(2), 607-612.
- <sup>91</sup> Ruzzin, J., Wagman, A., & Jensen, J. (2005). Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia*, *48*(10), 2119-2130.
- <sup>92</sup> Puthanveetil, P., & Rodrigues, B. (2013). Glucocorticoid Excess Induces Accumulation of Cardiac Glycogen and Triglyceride: Suggested Role for AMPK. *Current Pharmaceutical Design*, *19*(27), 4818-4830.
- <sup>93</sup> Schwartz, M., Woods, S., Porte, D., Seeley, R., & Baskin, D. (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, *404*(6778), 661-671.

- <sup>94</sup> Sato I, Arima H, Ozaki N, Watanabe M, Goto M, Hayashi M, Banno R, Nagasaki H, Oiso Y (2005) Insulin inhibits neuropeptide Y gene expression in the arcuate nucleus through GABAergic systems. *Journal of Neuroscience* 25; (7) 8657–8664
- <sup>95</sup> Gromada, J., Franklin, I., & Wollheim, C. (2007).  $\alpha$ -Cells of the Endocrine Pancreas: 35 Years of Research but the Enigma Remains. *Endocrine Reviews*, 28(1), 84-116.
- <sup>96</sup> Quesada, I., Tudurí, E., Ripoll, C., & Nadal, Á. (2008). Physiology of the pancreatic  $\alpha$ -cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *Journal Of Endocrinology*, 199(1), 5-19.
- <sup>97</sup> Wise, J., Hendler, R., & Felig, P. (1973). Influence of Glucocorticoids on Glucagon Secretion and Plasma Amino Acid Concentrations in Man. *Journal Of Clinical Investigation*, 52(11), 2774-2782.
- <sup>98</sup> Van Raalte, D., Kwa, K., van Genugten, R., Tushuizen, M., Holst, J., & Deacon, C. et al. (2013). Islet-cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: potential role for altered sympathovagal balance?. *Metabolism*, 62(4), 568-577.
- <sup>99</sup> Kahn, S. (2003). The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 46(1), 3-19.
- <sup>100</sup> Van Raalte, D., & Diamant, M. (2011). Glucolipotoxicity and beta cells in type 2 diabetes mellitus: Target for durable therapy?. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 93, S37-S46.
- <sup>101</sup> Besse, C., Nicod, N., & Tappy, L. (2005). Changes in Insulin Secretion and Glucose Metabolism Induced by Dexamethasone in Lean and Obese Females. *Obesity Research*, 13(2), 306-311.
- <sup>102</sup> Fransson, L., Franzén, S., Rosengren, V., Wolbert, P., Sjöholm, Å., & Ortsäter, H. (2013).  $\beta$ -cell adaptation in a mouse model of glucocorticoid-induced metabolic syndrome. *Journal Of Endocrinology*, 219(3), 231-241.
- <sup>103</sup> Gremlich, S., Roduit, R., & Thorens, B. (1997). Dexamethasone Induces Posttranslational Degradation of GLUT2 and Inhibition of Insulin Secretion in Isolated Pancreatic  $\beta$  Cells. *Journal Of Biological Chemistry*, 272(6), 3216-3222.
- <sup>104</sup> Van Raalte, D., Nofrate, V., Bunck, M., van Iersel, T., Elassaiss Schaap, J., & Nässander, U. et al. (2010). Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of  $\beta$ -cell function in healthy men. *European Journal Of Endocrinology*, 162(4), 729-735.
- <sup>105</sup> Matsumoto, K., Yamasaki, H., Akazawa, S., Sakamaki, H., Ishibashi, M., & Abiru, N. et al. (1996). High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(7), 2621-2626.
- <sup>106</sup> Jeong IK, Oh SH, Kim BJ, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW. (2001) The effects of dexamethasone on insulin release and biosynthesis are dependent on the dose and duration of treatment. *Diabetes Research Clinical Practice*. 51 (4):163–71.
- <sup>107</sup> Jameson, J. (2018). *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill Education.
- <sup>108</sup> Drucker, D. (2002). Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology*, 122(2), 531-544.
- <sup>109</sup> Zhang, R., Packard, B., Tsuchi, M., D'Alessio, D., & Herman, J. (2009). Glucocorticoid regulation of preproglucagon transcription and RNA stability during stress. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 106(14), 5913-5918.

- <sup>110</sup> Hansen, K., Vilsbøll, T., Bagger, J., Holst, J., & Knop, F. (2011). Increased Postprandial GIP and Glucagon Responses, But Unaltered GLP-1 Response after Intervention with Steroid Hormone, Relative Physical Inactivity, And High-Calorie Diet in Healthy Subjects. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(2), 447-453.
- <sup>111</sup> Hansen, K., Vilsbøll, T., Bagger, J., Holst, J., & Knop, F. (2010). Reduced Glucose Tolerance and Insulin Resistance Induced by Steroid Treatment, Relative Physical Inactivity, and High-Calorie Diet Impairs the Incretin Effect in Healthy Subjects. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(7), 3309-3317.
- <sup>112</sup> Jensen, D., Aaboe, K., Henriksen, J., Vølund, A., Holst, J., Madsbad, S., & Krarup, T. (2012). 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*, *55*(5), 1406-1416.
- <sup>113</sup> Magee, M., Blum, R., Lates, C., & Jusko, W. (2001). Prednisolone Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Relation to Sex and Race. *The Journal Of Clinical Pharmacology*, *41*(11), 1180-1194.
- <sup>114</sup> Gustavson, S., Sandoval, D., Ertl, A., Bao, S., Raj, S., & Davis, S. (2008). Stimulation of both type I and type II corticosteroid receptors blunts counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in healthy man. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, *294*(3), E506-E512.
- <sup>115</sup> Tóth, G., Kloosterman, C., Uges, D., & Jonkman, M. (1999). Pharmacokinetics of High-dose Oral and Intravenous Dexamethasone. *Therapeutic Drug Monitoring*, *21*(5), 532.
- <sup>116</sup> Saigí, I., & Pérez, A. (2010). Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides. *Revista Clínica Española*, *210*(8), 397-403.
- <sup>117</sup> Weber-Carstens, S., Deja, M., Bercker, S., Dimroth, A., Ahlers, O., Kaisers, U., & Keh, D. (2007). Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Medicine*, *33*(4), 730-733.
- <sup>118</sup> Zarković, M., Beleslin, B., Ćirić, J., Penezić, Z., Stojković, M., & Trbojević, B. et al. (2008). Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: A time frame. *Journal Of Endocrinological Investigation*, *31*(3), 238-242.
- <sup>119</sup> Van Hooijdonk, R., Binnekade, J., Bos, L., Horn, J., Juffermans, N., Abu-Hanna, A. and Schultz, M. (2015). Associations between bolus infusion of hydrocortisone, glycemic variability and insulin infusion rate variability in critically ill patients under moderate glycemic control. *Annals of Intensive Care*, *5*(1).
- <sup>120</sup> Muggeo, M., Verlato, G., Bonora, E., Zoppini, G., Corbellini, M., & de Marco, R. (1997). Long-term Instability of Fasting Plasma Glucose, a Novel Predictor of Cardiovascular Mortality in Elderly Patients With Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Circulation*, *96*(6), 1750-1754.
- <sup>121</sup> Ceriello, A., Esposito, K., Piconi, L., Ihnat, M., Thorpe, J., & Testa, R. et al. (2008). Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, *57*(5), 1349-1354.
- <sup>122</sup> 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. (2016). *Diabetes Care*, *40*(Supplement 1), S11-S24.
- <sup>123</sup> Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2010). *Diabetes Care*, *34*(Supplement\_1), S62-S69.
- <sup>124</sup> Trence, D. (2003). Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Primary Care: Clinics In Office Practice*, *30*(3), 593-605.

- <sup>125</sup> Grommesh, B., Lausch, M., Vannelli, A., Mullen, D., Bergenstal, R., Richter, S., & Fish, L. (2016). Hospital insulin protocol aims for glucose control in glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocrine Practice*, 22(2), 180-189.
- <sup>126</sup> Angelopoulos TP, Tentolouris NK, Bertias GK, Boumpas DT. (2014). Steroid-induced diabetes in rheumatologic patients. *Clinical Experience in Rheumatology*; 32 (4) :126-130.
- <sup>127</sup> Burt, M., Roberts, G., Aguilar-Loza, N., Frith, P., & Stranks, S. (2011). Continuous Monitoring of Circadian Glycemic Patterns In Patients Receiving Prednisolone For COPD. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6), 1789-1796.
- <sup>128</sup> Kwon, S., Hermayer, K., & Hermayer, K. (2013). Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *The American Journal Of The Medical Sciences*, 345(4), 274-277.
- <sup>129</sup> Umpierrez, G., Hellman, R., Korytkowski, M., Kosiborod, M., Maynard, G., & Montori, V. et al. (2012). Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(1), 16-38.
- <sup>130</sup> Fong, A., & Cheung, N. (2013). The high incidence of steroid-induced hyperglycaemia in hospital. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 99(3), 277-280.
- <sup>131</sup> Donihi, A., Raval, D., Saul, M., Korytkowski, M., & DeVita, M. (2006). Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrine Practice*, 12(4), 358-362.
- <sup>132</sup> Imatoh, T., Sai, K., Hori, K., Segawa, K., Kawakami, J., Kimura, M., & Saito, Y. (2017). Development of a novel algorithm for detecting glucocorticoid-induced diabetes mellitus using a medical information database. *Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics*, 42(2), 215-220.
- <sup>133</sup> Fathallah, N., Slim, R., Larif, S., Hmouda, H., & Ben Salem, C. (2015). Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Safety*, 38(12), 1153-1168.
- <sup>134</sup> Perez, A., Jansen-Chaparro, S., Saigi, I., Bernal-Lopez, M., Miñambres, I., & Gomez-Huelgas, R. (2013). Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Journal Of Diabetes*, 6(1), 9-20.
- <sup>135</sup> Kasiske, B., Snyder, J., Gilbertson, D., & Matas, A. (2003). Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal Of Transplantation*, 3(2), 178-185.
- <sup>136</sup> Dhatariya, K. (2014). Inpatient glucocorticoid use: beneficence vs non-maleficence. *British Journal Of Hospital Medicine*, 75(5), 252-256.
- <sup>137</sup> Owen, O., & Cahill, G. (1973). Metabolic Effects of Exogenous Glucocorticoids in Fasted Man. *Journal Of Clinical Investigation*, 52(10), 2596-2605.
- <sup>138</sup> Uzu, T., Harada, T., Sakaguchi, M., Kanasaki, M., Isshiki, K., & Araki, S. et al. (2006). Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: Prevalence and Risk Factors in Primary Renal Diseases. *Nephron Clinical Practice*, 105(2), c54-c57.
- <sup>139</sup> Iwamoto, T., Kagawa, Y., Naito, Y., Kuzuhara, S., & Kojima, M. (2004). Steroid-Induced Diabetes Mellitus and Related Risk Factors in Patients with Neurologic Diseases. *Pharmacotherapy*, 24(4), 508-514.
- <sup>140</sup> Gurwitz, J. (1994). Glucocorticoids and the Risk for Initiation of Hypoglycemic Therapy. *Archives Of Internal Medicine*, 154(1), 97.

- <sup>141</sup> Liu, X., Zhu, X., Miao, Q., Ye, H., Zhang, Z. and Li, Y. (2014). Hyperglycemia Induced by Glucocorticoids in Nondiabetic Patients: A Meta-Analysis. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 65(4), pp.324-332.
- <sup>142</sup> Kasiske, B., Snyder, J., Gilbertson, D., & Matas, A. (2003). Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal Of Transplantation*, 3(2), 178-185.
- <sup>143</sup> Dean PG, Kudva YC, Larson TS, Kremers WK, Stegall MD. (2008) Posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *American Journal Of Transplantation*;8 (1): 175–182
- <sup>144</sup> Anderson, A., Lewis, D., Steinke, D., Ranjan, D., Smith, K., & Clifford, T. (2009). Effects of hyperglycemia on the development of new-onset diabetes after liver transplantation. *Progress In Transplantation*, 19(4), 298-303.
- <sup>145</sup> Belle-van Meerkerk, G., van de Graaf, E., Kwakkel-van Erp, J., van Kessel, D., Lammers, J., Biesma, D., & de Valk, H. (2012). Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabetic Medicine*, 29(8), e159-e162.
- <sup>146</sup> Mills E, Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care. *London J Prim Care (Abingdon)* 2015;7:1036
- <sup>147</sup> Conn, H., & Poynard, T. (1994). Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *Journal Of Internal Medicine*, 236(6), 619-632.
- <sup>148</sup> Gulliford, M., Charlton, J., & Latinovic, R. (2006). Risk of Diabetes Associated With Prescribed Glucocorticoids in a Large Population. *Diabetes Care*, 29(12), 2728-2729.
- <sup>149</sup> Blackburn, D., Hux, J., & Mamdani, M. (2002). Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *Journal Of General Internal Medicine*, 17(9), 717-720.
- <sup>150</sup> Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. (1997) *Transplantation*;64 (7): 979–983
- <sup>151</sup> Besse, C., Nicod, N., & Tappy, L. (2005). Changes in Insulin Secretion and Glucose Metabolism Induced by Dexamethasone in Lean and Obese Females. *Obesity Research*, 13(2), 306-311.
- <sup>152</sup> Wajngot, A., Giacca, A., Grill, V., Vranic, M., & Efendic, S. (1992). The diabetogenic effects of glucocorticoids are more pronounced in low- than in high-insulin responders. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 89(13), 6035-6039.
- <sup>153</sup> Depczynski, B., Daly, B., Campbell, L., Chisholm, D., & Keogh, A. (2000). Predicting the occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabetic Medicine*, 17(1), 15-19.
- <sup>154</sup> Frazier, B., Hsiao, C., Deuster, P., & Poth, M. (2010). African Americans and Caucasian Americans: Differences in Glucocorticoid-Induced Insulin Resistance. *Hormone And Metabolic Research*, 42(12), 887-891.
- <sup>155</sup> Katsuyama, T., Sada, K., Namba, S., Watanabe, H., Katsuyama, E., Yamanari, T., Wada, J. and Makino, H. (2015). Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108(2), pp.273-279.
- <sup>156</sup> Walczak, D., Calvert, D., Jarzembowski, T., Testa, G., Sankary, H., & Thielke, J. et al. (2005). Increased risk of post-transplant diabetes mellitus despite early steroid discontinuation in Hispanic kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*, 19(4), 527-531.



- 
- <sup>157</sup> Binnert, C., Ruchat, S., Nicod, N., & Tappy, L. (2004). Dexamethasone-induced insulin resistance shows no gender difference in healthy humans. *Diabetes & Metabolism*, *30*(4), 321-326.
- <sup>158</sup> Van Laecke, S., Van Biesen, W., Verbeke, F., De Bacquer, D., Peeters, P., & Vanholder, R. (2009). Posttransplantation Hypomagnesemia and Its Relation with Immunosuppression as Predictors of New-Onset Diabetes after Transplantation. *American Journal Of Transplantation*, *9*(9), 2140-2149.
- <sup>159</sup> Baid, S., Cosimi, A., Lin Farrell, M., Schoenfeld, D., Feng, S., & Chung, R. et al. (2001). Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis c virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation*, *72*(6), 1066-1072. doi: 10.1097/00007890-200109270-00015
- <sup>160</sup> Vesco, L., Busson, M., Bedrossian, J., Bitker, M., Hiesse, C., & Lang, P. (1996). Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation*, *61*(10), 1475-1478. doi: 10.1097/00007890-199605270-00011
- <sup>161</sup> Jaber, J., Feustel, P., Elbahloul, O., Conti, A., Gallichio, M., & Conti, D. (2007). Early steroid withdrawal therapy in renal transplant recipients: a steroid-free sirolimus and CellCept-based calcineurin inhibitor-minimization protocol. *Clinical Transplantation*, *21*(1), 101-109.
- <sup>162</sup> Chan, H., Cheung, C., Liu, Y., Chan, Y., Wong, H., & Chak, W. et al. (2008). Prevalence of abnormal glucose metabolism in Chinese renal transplant recipients: a single centre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *23*(10), 3337-3342.
- <sup>163</sup> Healy, S., Nagaraja, H., Alwan, D., & Dungan, K. (2017). Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine*, *56*(1), 90-97.
- <sup>164</sup> Stauber, M., Aberer, F., Oulhaj, A., Mader, J., Zebisch, A., & Pieber, T. et al. (2017). Early Hyperglycemia after Initiation of Glucocorticoid Therapy Predicts Adverse Outcome in Patients with Acute Graft-versus-Host Disease. *Biology Of Blood And Marrow Transplantation*, *23*(7), 1186-1192.
- <sup>165</sup> Hjelmæsæth, J., Hartmann, A., Leivestad, T., Holdaas, H., Sagedal, S., Olstad, M., & Jenssen, T. (2006). The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney International*, *69*(3), 588-595.
- <sup>166</sup> Ha, Y., Lee, K., Jung, S., Lee, S., Lee, S., & Park, Y. (2011). Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus treated with high-dose glucocorticoid therapy. *Lupus*, *20*(10), 1027-1034.
- <sup>167</sup> Tatsuno, I., & Sugiyama, T. (2011). Glucocorticoid-induced diabetes mellitus is a risk for vertebral fracture during glucocorticoid treatment. *Diabetes Research And Clinical Practice*, *93*(1), e18-e20.
- <sup>168</sup> Philips, B., Meguer, J., Redman, J., & Baker, E. (2003). Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Medicine*, *29*(12), 2204-2210. doi: 10.1007/s00134-003-1961-2
- <sup>169</sup> Wood, D., Brennan, A., Philips, B., & Baker, E. (2004). Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions. *Clinical Science*, *106*(5), 527-533. doi: 10.1042/cs20030333
- <sup>170</sup> Philips, B. (2005). Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. *Thorax*, *60*(9), 761-764.

- <sup>171</sup> Breakey, S., Sharp, S., Adler, A., & Challis, B. (2016). Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, *18*(12), 1274-1278.
- <sup>172</sup> Breakey, S., Sharp, S., Adler, A., & Challis, B. (2016). Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, *18*(12), 1274-1278.
- <sup>173</sup> Meijvis, S., Hardeman, H., Remmelts, H., Heijligenberg, R., Rijkers, G., & van Velzen-Blad, H. et al. (2011). Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, *377*(9782), 2023-2030.
- <sup>174</sup> Torres, A., Sibila, O., Ferrer, M., Polverino, E., Menendez, R., & Mensa, J. et al. (2015). Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response. *JAMA*, *313*(7), 677.
- <sup>175</sup> Abroug, F., Ouanes-Besbes, L., Fkih-Hassen, M., Ouanes, I., Ayed, S., & Dachraoui, F. et al. (2013). Prednisone in COPD exacerbation requiring ventilatory support: an open-label randomised evaluation. *European Respiratory Journal*, *43*(3), 717-724.
- <sup>176</sup> Dendukuri, N., Blais, L., & LeLorier, J. (2002). Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes among the elderly. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, *54*(1), 59-64.
- <sup>177</sup> O'Byrne, P., Rennard, S., Gerstein, H., Radner, F., Peterson, S., & Lindberg, B. et al. (2012). Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respiratory Medicine*, *106*(11), 1487-1493.
- <sup>178</sup> Suissa, S., Kezouh, A., & Ernst, P. (2010). Inhaled Corticosteroids and the Risks of Diabetes Onset and Progression. *The American Journal Of Medicine*, *123*(11), 1001-1006.
- <sup>179</sup> Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio Epidemiológico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España (IBERPOC): prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y limitación del flujo aéreo. (1999) *Archivos de Bronconeumología*, *35* (1999), pp. 159-66
- <sup>180</sup> Patil, S., Krishnan, J., Lechtzin, N., & Diette, G. (2003). In-Hospital Mortality Following Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Archives Of Internal Medicine*, *163*(10), 1180.
- <sup>181</sup> Beaglehole, R., & Yach, D. (2003). Globalisation and the prevention and control of non-communicable disease: the neglected chronic diseases of adults. *The Lancet*, *362*(9387), 903-908.
- <sup>182</sup> Leuppi, J., Schuetz, P., Bingisser, R., Bodmer, M., Briel, M., & Drescher, T. et al. (2013). Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*, *309*(21), 2223.
- <sup>183</sup> Cheng, T., Gong, Y., Guo, Y., Cheng, Q., Zhou, M., Shi, G., & Wan, H. (2012). Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Clinical Respiratory Journal*, *7*(4), 305-318.
- <sup>184</sup> Rana, J., Mittleman, M., Sheikh, J., Hu, F., Manson, J., & Colditz, G. et al. (2004). Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, and Risk of Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*, *27*(10), 2478-2484.
- <sup>185</sup> Kerr, E., Heisler, M., Krein, S., Kabeto, M., Langa, K., Weir, D., & Piette, J. (2007). Beyond Comorbidity Counts: How Do Comorbidity Type and Severity Influence Diabetes Patients' Treatment Priorities and Self-Management?. *Journal Of General Internal Medicine*, *22*(12), 1635-1640.

- 
- <sup>186</sup> Incalzi, R., Fuso, L., De Rosa, M., Forastiere, F., Rapiti, E., Nardecchia, B., & Pistelli, R. (1997). Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*, *10*(12), 2794-2800.
- <sup>187</sup> Miller J, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Crim C, Lomas DA, Miller BE, et al: Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. (2013) *Respiratory Medicine*; *107* (8): 1376– 1384.
- <sup>188</sup> Singanayagam, A., Schembri, S., & Chalmers, J. (2013). Predictors of Mortality in Hospitalized Adults with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals Of The American Thoracic Society*, *10*(2), 81-89.
- <sup>189</sup> McGhan, R., Radcliff, T., Fish, R., Sutherland, E., Welsh, C., & Make, B. (2007). Predictors of Rehospitalization and Death After a Severe Exacerbation of COPD. *Chest*, *132*(6), 1748-1755.
- <sup>190</sup> Young, J. and Sin, D.(2012) Lung inflammation in COPD: Why does it matter? *F1000 Med. Rep.* *4*, 23.
- <sup>191</sup> Park, S., & Larson, J. (2014). The Relationship Between Physical Activity and Metabolic Syndrome in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Journal Of Cardiovascular Nursing*, *29*(6), 499-507.
- <sup>192</sup> Akpınar, E., Akpınar, S., Ertek, S., Sayın, E., & Gülhan, M. (2012). Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Tuberkuloz Ve Toraks*, 230-237.
- <sup>193</sup> Schmidt, M., Duncan, B., Sharrett, A., Lindberg, G., Savage, P., & Offenbacher, S. et al. (1999). Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *The Lancet*, *353*(9165), 1649-1652.
- <sup>194</sup> Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RH, Dunseath G, Luzio SD, Owens DR, Shale DJ: Insulin resistance and inflammation— a further systemic complication of COPD. (2007) *COPD*; *4*: 121–126
- <sup>195</sup> Hsia, C., & Raskin, P. (2007). Lung Function Changes Related to Diabetes Mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics*, *9*(s1), S-73-S-82.
- <sup>196</sup> Kinney, G.L. et al. (2014) Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes Care* *37*, 389–395
- <sup>197</sup> Zaigham, S. et al. (2016) The temporal relationship between poor lung function and the risk of diabetes. *BMC Pulm.Med.* *16*, 75
- <sup>198</sup> Cazzola, M., Rogliani, P., Calzetta, L., Lauro, D., Page, C., & Matera, M. (2017). Targeting Mechanisms Linking COPD to Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends In Pharmacological Sciences*, *38*(10), 940-951.
- <sup>199</sup> Forno, E. et al. (2015) Insulinresistance, metabolic syndrome, and lung function in US adolescents with and without asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* *136*, 304–311
- <sup>200</sup> Isotani, H., Nakamura, Y., Kameoka, K., Tanaka, K., Furukawa, K., Kitaoka, H., & Ohsawa, N. (1999). Pulmonary diffusing capacity, serum angiotensin-converting enzyme activity and the angiotensin-converting enzyme gene in Japanese non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Diabetes Research And Clinical Practice*, *43*(3), 173-177.
- <sup>201</sup> Forgiarini Junior, L., Kretzmann, N., Porawski, M., Dias, A., & Marroni, N. (2009). Estresse oxidativo e alterações estruturais pulmonares no diabetes mellitus experimental. *Jornal Brasileiro De Pneumologia*, *35*(8), 788-791.

- <sup>202</sup> Guazzi, M., Oreglia, I., & Guazzi, M. (2002). Insulin Improves Alveolar-Capillary Membrane Gas Conductance in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 25(10), 1802-1806.
- <sup>203</sup> Jansen, S.R. et al. (2010) b-Catenin regulates airway smooth muscle contraction. *Am.J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 299, L204–L214
- <sup>204</sup> Koskela, H., Salonen, P. and Niskanen, L. (2013). Hyperglycaemia during exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Clinical Respiratory Journal*, 7(4), pp.382-389.
- <sup>205</sup> Edriss, H., Selvan, K., Sigler, M., & Nugent, K. (2016). Glucose Levels in Patients With Acute Respiratory Failure Requiring Mechanical Ventilation. *Journal Of Intensive Care Medicine*, 32(10), 578-584.
- <sup>206</sup> Walters JAE, Gibson PG, Wood-Baker R et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (2009). *Cochrane Database Systematic Review* 2009; (1): Art. No.: CD001288.
- <sup>207</sup> Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. (2005). *Cochrane Database Systematic Review*; (1):CD001288.
- <sup>208</sup> Habib, G., Dar-Esaif, Y., Bishara, H., Artul, S., Badarny, S., Chernin, M. and Jabbour, A. (2014). The impact of corticosteroid treatment on hemoglobin A1C levels among patients with type-2 diabetes with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respiratory Medicine*, 108(11), pp.1641-1646.
- <sup>209</sup> Parappil, A., Depczynski, B., Collett, P., & Marks, G. (2010). Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology*, 15(6), 918-922.
- <sup>210</sup> Baker, E. (2006). Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 61(4), 284-289.
- <sup>211</sup> Kasirye Y, Simpson M, Mamillapalli CK, Epperla N, Liang H, Yale SH: Association between blood glucose level and outcomes in patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. (2013) *Wisconsin Medical Journal*; 112 (5): 244-249;
- <sup>212</sup> Burt, M., Roberts, G., Aguilar-Loza, N., Quinn, S., Frith, P. and Stranks, S. (2013). Relationship between glycaemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Internal Medicine Journal*, 43(6), pp.721-724.
- <sup>213</sup> Loukides, S., & Polyzogopoulos, D. (1996). The Effect of Diabetes mellitus on the Outcome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbated due to Respiratory Infections. *Respiration*, 63(3), 170-173. doi: 10.1159/000196539
- <sup>214</sup> Moretti, M. (2000). Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax*, 55(10), 819-825.
- <sup>215</sup> Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL, Philips BJ, Geddes DM, Hodson ME, Baker EH: Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. (2007). *Journal of Cystic Fibrosis*. (6): 101–109.
- <sup>216</sup> Hunt, W., Zughaier, S., Guentert, D., Shenep, M., Koval, M., McCarty, N., & Hansen, J. (2014). Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *American Journal Of Physiology-Lung Cellular And Molecular Physiology*, 306(1), L43-L49.

- <sup>217</sup> Kim, S., Yoo, C., Lee, C., Chung, H., Kim, Y., Han, S., Shim, Y. and Yim, J. (2011). Incidence and Risk Factors of Steroid-induced Diabetes in Patients with Respiratory Disease. *Journal of Korean Medical Science*, 26(2), p.264.
- <sup>218</sup> Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. (2012). *Lancet*. 380: 2095–2128.
- <sup>219</sup> World Health Organization. The top 10 causes of death 2011. Secondary The top 10 causes of death 2011 2013. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (access 16 May 2014).
- <sup>220</sup> Chalmers JD, Pletz MW, Aliberti S, eds. Community-Acquired Pneumonia (ERS Monograph). (2014). Sheffield, European Respiratory Society.
- <sup>221</sup> Simpson, S., Marrie, T., & Majumdar, S. (2005). Do Guidelines Guide Pneumonia Practice? A Systematic Review of Interventions and Barriers to Best Practice in the Management of Community-acquired Pneumonia. *Respiratory Care Clinics*, 11(1), 1-13.
- <sup>222</sup> Stern, A., Skalsky, K., Avni, T., Carrara, E., Leibovici, L. and Paul, M. (2017). Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- <sup>223</sup> Popovic, M., Blum, C., Nigro, N., Mueller, B., Schuetz, P. and Christ-Crain, M. (2016). Benefit of adjunct corticosteroids for community-acquired pneumonia in diabetic patients. *Diabetologia*, 59(12), pp.2552-2560.
- <sup>224</sup> Aliberti S, Amir A, Peyrani P, Mirsaeidi M, Allen M, Moffett BK, et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. (2008). *Chest*. 134:955-62
- <sup>225</sup> Abourizk, N., Vora, C., & Verma, P. (2004). Inpatient diabetology. *Journal Of General Internal Medicine*, 19(5), 466-471.
- <sup>226</sup> Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus. Pneumonia. (1995) *Infectious Disease Clinics of North Aemerica*. 9:65-96.
- <sup>227</sup> Joshi, N., Caputo, G., Weitekamp, M., & Karchmer, A. (1999). Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *New England Journal Of Medicine*, 341(25), 1906-1912.
- <sup>228</sup> Fine, M. (1996). Prognosis and Outcomes of Patients With Community-Acquired Pneumonia. *JAMA*, 275(2), 134.
- <sup>229</sup> Jensen, A., Egelund, G., Andersen, S., Trier Petersen, P., Benfield, T., & Faurholt-Jepsen, D. et al. (2017). The impact of blood glucose on community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *ERJ Open Research*, 3(2), 00114-2016.
- <sup>230</sup> Lepper, P., Ott, S., Nuesch, E., von Eynatten, M., Schumann, C., Pletz, M., Mealing, N., Welte, T., Bauer, T., Suttorp, N., Juni, P., Bals, R. and Rohde, G. (2012). Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ*, 344(may28 4)..
- <sup>231</sup> Koskela, H., Salonen, P., Romppanen, J. and Niskanen, L. (2014). Long-term mortality after community-acquired pneumonia--impacts of diabetes and newly discovered hyperglycaemia: a prospective, observational cohort study. *BMJ Open*, 4(8).

- <sup>232</sup> Gamble, J., Eurich, D., Marrie, T. and Majumdar, S. (2010). Admission Hypoglycemia and Increased Mortality in Patients Hospitalized with Pneumonia. *The American Journal of Medicine*, 123(6), pp.556.e11-556.e16.
- <sup>233</sup> Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. (2015) *Lancet*.385:1511-8
- <sup>234</sup> Who.int. 2020. [online] Available at: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>> [Acceso 22 de Julio 2020].
- <sup>235</sup> Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., & Zhang, J. et al. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061.
- <sup>236</sup> Wang, S., Ma, P., Zhang, S., Song, S., Wang, Z., Ma, Y., Xu, J., Wu, F., Duan, L., Yin, Z., Luo, H., Xiong, N., Xu, M., Zeng, T. and Jin, Y., (2020). Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study. *Diabetologia*,.
- <sup>237</sup> Cheung, N. (2016). Steroid-induced hyperglycaemia in hospitalised patients: does it matter?. *Diabetologia*, 59(12), 2507-2509.
- <sup>238</sup> Pichardo-Lowden, A., Fan, C., & Gabbay, R. (2011). Management of Hyperglycemia in the Non-Intensive Care Patient: Featuring Subcutaneous Insulin Protocols. *Endocrine Practice*, 17(2), 249-260.
- <sup>239</sup> 14. Diabetes Care in the Hospital. (2016). *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S120-S127.
- <sup>240</sup> Kasayama, S., Tanaka, T., Hashimoto, K., Koga, M., & Kawase, I. (2002). Efficacy of Glimepiride for the Treatment of Diabetes Occurring During Glucocorticoid Therapy. *Diabetes Care*, 25(12), 2359-2360.
- <sup>241</sup> Vidler, J., Rogers, C., Yallop, D., Devereux, S., Wellving, E., & Stewart, O. et al. (2017). Outpatient management of steroid-induced hyperglycaemia and steroid-induced diabetes in people with lymphoproliferative disorders treated with intermittent high dose steroids. *Journal Of Clinical & Translational Endocrinology*, 9, 18-20.
- <sup>242</sup> Türk, T., Pietruck, F., Dolff, S., Kribben, A., Janssen, O., & Mann, K. et al. (2006). Repaglinide in the Management of New-Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation. *American Journal Of Transplantation*, 6(4), 842-846.
- <sup>243</sup> Tanaka, K., Okada, Y., Mori, H., Torimoto, K., Arao, T. and Tanaka, Y. (2018). The Effects of Mitiglinide and Repaglinide on Postprandial Hyperglycemia in Patients Undergoing Methylprednisolone Pulse Therapy. *Internal Medicine*, 57(1), pp.65-70.
- <sup>244</sup> Saltiel, A., & Olefsky, J. (1996). Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes*, 45(12), 1661-1669.
- <sup>245</sup> Willi, S., Kennedy, A., Wallace, P., Ganaway, E., Rogers, N., & Garvey, W. (2002). Troglitazone Antagonizes Metabolic Effects of Glucocorticoids in Humans: Effects on Glucose Tolerance, Insulin Sensitivity, Suppression of Free Fatty Acids, and Leptin. *Diabetes*, 51(10), 2895-2902. doi: 10.2337/diabetes.51.10.2895
- <sup>246</sup> Willi, S., Kennedy, A., Brant, B., Wallace, P., Rogers, N., & Garvey, W. (2002). Effective use of thiazolidinediones for the treatment of glucocorticoid-induced diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 58(2), 87-96.

- <sup>247</sup> Willi, S., Kennedy, A., Wallace, P., Ganaway, E., Rogers, N., & Garvey, W. (2002). Troglitazone Antagonizes Metabolic Effects of Glucocorticoids in Humans: Effects on Glucose Tolerance, Insulin Sensitivity, Suppression of Free Fatty Acids, and Leptin. *Diabetes*, *51*(10), 2895-2902.
- <sup>248</sup> Morita, H., Oki, Y., Ito, T., Ohishi, H., Suzuki, S., & Nakamura, H. (2001). Administration of Troglitazone, but Not Pioglitazone, Reduces Insulin Resistance Caused by Short-Term Dexamethasone (DXM) Treatment by Accelerating the Metabolism of DXM. *Diabetes Care*, *24*(4), 788-789.
- <sup>249</sup> Werzowa, J., Hecking, M., Haidinger, M., Lechner, F., Döller, D., & Pacini, G. et al. (2013). Vildagliptin and Pioglitazone in Patients With Impaired Glucose Tolerance After Kidney Transplantation. *Transplantation Journal*, *95*(3), 456-462.
- <sup>250</sup> Vu, K., Busaidy, N., Cabanillas, M., Konopleva, M., Faderl, S., & Thomas, D. et al. (2012). A Randomized Controlled Trial of an Intensive Insulin Regimen in Patients With Hyperglycemic Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma And Leukemia*, *12*(5), 355-362.
- <sup>251</sup> Meier, C., Kraenzlin, M., Bodmer, M., Jick, S., Jick, H., & Meier, C. (2008). Use of Thiazolidinediones and Fracture Risk. *Archives Of Internal Medicine*, *168*(8), 820.
- <sup>252</sup> Seelig, E., Meyer, S., Timper, K., Nigro, N., Bally, M., & Pernicova, I. et al. (2017). Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *European Journal Of Endocrinology*, *176*(3), 349-358.
- <sup>253</sup> Isoda, K., Young, J., Zirlik, A., MacFarlane, L., Tsuboi, N., & Gerdes, N. et al. (2006). Metformin Inhibits Proinflammatory Responses and Nuclear Factor-κB in Human Vascular Wall Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, *26*(3), 611-617.
- <sup>254</sup> Haffner, S. et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance (2005). *Diabetes* *54*. 1566–1572
- <sup>255</sup> Hitchings, A., Lai, D., Jones, P., & Baker, E. (2016). Metformin in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*, *71*(7), 587-593.
- <sup>256</sup> Bostrom, B., Uppal, P., Chu, J., Messinger, Y., Gandrud, L., & McEvoy, R. (2013). Safety and Efficacy of Metformin for Therapy-induced Hyperglycemia in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal Of Pediatric Hematology/Oncology*, *35*(7), 504-508.
- <sup>257</sup> Seelig, E., Meyer, S., Timper, K., Nigro, N., Bally, M., & Pernicova, I. et al. (2017). Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *European Journal Of Endocrinology*, *176*(3), 349-358.
- <sup>258</sup> Hitchings, A., Archer, J., Srivastava, S. and Baker, E. (2014). Safety of Metformin in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *12*(2), pp.126-131.
- <sup>259</sup> Seelig, E., Meyer, S., Timper, K., Nigro, N., Bally, M., Pernicova, I., Schuetz, P., Müller, B., Korbonits, M. and Christ-Crain, M. (2017). Metformin prevents metabolic side effects during systemic glucocorticoid treatment. *European Journal of Endocrinology*, *176*(3), pp.349-358.
- <sup>260</sup> Strain, W., & Smith, C. (2016). Cardiovascular Outcome Studies in Diabetes: How Do We Make Sense of These New Data?. *Diabetes Therapy*, *7*(2), 175-185.
- <sup>261</sup> Vella, A. (2012). Mechanism of Action of DPP-4 Inhibitors—New Insights. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *97*(8), 2626-2628.

- <sup>262</sup> Van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? (2014). *The Netherlands journal of medicine*, 72:62-72
- <sup>263</sup> Nguyen, D., Linderholm, A., Haczku, A., & Kenyon, N. (2017). Glucagon-like peptide 1: A potential anti-inflammatory pathway in obesity-related asthma. *Pharmacology & Therapeutics*, 180, 139-143.
- <sup>264</sup> Katsuyama, H., Sako, A., Adachi, H., Hamasaki, H., & Yanai, H. (2015). Effects of 6-Month Sitagliptin Treatment on Metabolic Parameters in Diabetic Patients Taking Oral Glucocorticoids: A Retrospective Cohort Study. *Journal Of Clinical Medicine Research*, 7(6), 479-484.
- <sup>265</sup> Van Genugten, R., van Raalte, D., Muskiet, M., Heymans, M., Pouwels, P., & Ouwens, D. et al. (2014). Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial. *European Journal Of Endocrinology*, 170(3), 429-439.
- <sup>266</sup> Fujigaki, Y. (2014). Alogliptin improves steroid-induced hyperglycemia in treatment-naïve Japanese patients with chronic kidney disease by decrease of plasma glucagon levels. *Medical Science Monitor*, 20, 587-593.
- <sup>267</sup> Yata, Y., Hosojima, M., Kabasawa, H., Ishikawa, T., Kaseda, R., Iino, N., Suzuki, Y., Saito, A. and Narita, I. (2017). The Assessment of the Efficacy of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients with Glucocorticoid-induced Diabetes by Continuous Glucose Monitoring. *Internal Medicine*, 56(19), pp.2555-2562.
- <sup>268</sup> Tai, H., Wang, M., Zhao, Y., Li, L., Dong, Q., Liu, X. and Kuang, J. (2016). The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Medicine*, 95(33), p.e4541.
- <sup>269</sup> DeFronzo, R., Okerson, T., Viswanathan, P., Guan, X., Holcombe, J., & MacConell, L. (2008). Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. *Current Medical Research And Opinion*, 24(10), 2943-2952.
- <sup>270</sup> Ranta, F., Avram, D., Berchtold, S., Dufer, M., Drews, G., Lang, F. and Ullrich, S. (2006). Dexamethasone Induces Cell Death in Insulin-Secreting Cells, an Effect Reversed by Exendin-4. *Diabetes*, 55(5), pp.1380-1390.
- <sup>271</sup> Van Raalte, D., van Genugten, R., Linssen, M., Ouwens, D., & Diamant, M. (2011). Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment Prevents Glucocorticoid-Induced Glucose Intolerance and Islet-Cell Dysfunction in Humans. *Diabetes Care*, 34(2), 412-417.
- <sup>272</sup> Gerards, M., Venema, G., Patberg, K., Kross, M., Potter van Loon, B., Hageman, I., Snijders, D., Brandjes, D., Hoekstra, J., Vriesendorp, T. and Gerdes, V. (2018). Dapagliflozin for prednisone-induced hyperglycemia in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*.
- <sup>273</sup> Tamez-Pérez, H. (2015). Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World Journal Of Diabetes*, 6(8), 1073.
- <sup>274</sup> ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. (2006). *Diabetes Care*. 29:1955-1962.



- <sup>275</sup> Garg, S., Carmain, J., Braddy, K., Anderson, J., Vignati, L., Jennings, M., & Chase, H. (1996). Pre-meal Insulin Analogue Insulin Lispro vs Humulin® R Insulin Treatment in Young Subjects with Type 1 Diabetes. *Diabetic Medicine*, 13(1), 47-52.
- <sup>276</sup> Lucidi, P., Porcellati, F., Rossetti, P., Candeloro, P., Cioli, P., & Marzotti, S. et al. (2011). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Therapeutic Doses of Basal Insulins NPH, Glargine, and Detemir After 1 Week of Daily Administration at Bedtime in Type 2 Diabetic Subjects: A randomized cross-over study. *Diabetes Care*, 34(6), 1312-1314.
- <sup>277</sup> Pieber, T., Eugene-Jolchine, I., & Derobert, E. (2000). Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 23(2), 157-162.
- <sup>278</sup> Lepore, M., Pampanelli, S., Fanelli, C., Porcellati, F., Bartocci, L., & Di Vincenzo, A. et al. (2000). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*, 49(12), 2142-2148.
- <sup>279</sup> Hirsch, I. (2009). Sliding Scale Insulin—Time to Stop Sliding. *JAMA*, 301(2), 213.
- <sup>280</sup> Umpierrez, G., Hellman, R., Korytkowski, M., Kosiborod, M., Maynard, G., & Montori, V. et al. (2012). Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(1), 16-38.
- <sup>281</sup> Dailey, G. (2004). New strategies for basal insulin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics*, 26(6), 889-901.
- <sup>282</sup> King, A., & Armstrong, D. (2005). Basal Bolus Dosing: A Clinical Experience. *Current Diabetes Reviews*, 1(2), 215-220.
- <sup>283</sup> Gosmanov, A., Goorha, S., Stelts, S., Peng, L., & Umpierrez, G. (2013). Management of Hyperglycemia in Diabetic Patients with Hematologic Malignancies During Dexamethasone Therapy. *Endocrine Practice*, 19(2), 231-235.
- <sup>284</sup> Low Wang, C. and Draznin, B. (2016). Use of NPH insulin for glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocrine Practice*, 22(2), pp.271-273.
- <sup>285</sup> Agudo-Tabuenca, A., Gimeno-Orna, J., & Sáenz-Abad, D. (2019). Evaluación de la eficacia y la seguridad de un protocolo de manejo de pacientes con diabetes descompensada por glucocorticoides durante la hospitalización. *Endocrinología, Diabetes Y Nutrición*, 66(6), 353-360.
- <sup>286</sup> Umpierrez, G., Hor, T., Smiley, D., Temponi, A., Umpierrez, D., & Ceron, M. et al. (2009). Comparison of Inpatient Insulin Regimens with Detemir plus Aspart Versus Neutral Protamine Hagedorn plus Regular in Medical Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(2), 564-569.
- <sup>287</sup> Burt, M., Drake, S., Aguilar-Loza, N., Esterman, A., Stranks, S. and Roberts, G. (2015). Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Internal Medicine Journal*, 45(3), pp.261-266.
- <sup>288</sup> Clore, J., & Thurby-Hay, L. (2009). Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *Endocrine Practice*, 15(5), 469-474.
- <sup>289</sup> Perez, A., Jansen-Chaparro, S., Saigi, I., Bernal-Lopez, M., Miñambres, I., & Gomez-Huelgas, R. (2013). Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Journal Of Diabetes*, 6(1), 9-20.

- <sup>290</sup> Dhital, S., Shenker, Y., Meredith, M. and Davis, D. (2012). A Retrospective Study Comparing Neutral Protamine Hagedorn Insulin with Glargine as Basal Therapy in Prednisone-Associated Diabetes Mellitus in Hospitalized Patients. *Endocrine Practice*, 18(5), pp.712-719.
- <sup>291</sup> Radhakutty, A., Stranks, J., Mangelsdorf, B., Drake, S., Roberts, G., Zimmermann, A., Stranks, S., Thompson, C. and Burt, M. (2017). Treatment of prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalized patients: Insights from a randomized, controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4), pp.571-578.
- <sup>292</sup> Lakhani, O., Kumar, S., Tripathi, S., Desai, M. and Seth, C. (2017). Comparison of two protocols in the management of glucocorticoid-induced hyperglycemia among hospitalized patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(6), p.836.
- <sup>293</sup> Ruiz de Adana, M., Colomo, N., Maldonado-Araque, C., Fontalba, M., Linares, F., García-Torres, F., Fernández, R., Bautista, C., Olveira, G., de la Cruz, J., Rojo-Martínez, G. and Valdés, S. (2018). 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 respiratory disease.
- <sup>294</sup> 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. (2018). *Diabetes Care*, 42(Supplement 1), S173-S181.
- <sup>295</sup> Braithwaite, S., Barr, W., Rahman, A., & Quddusi, S. (1998). Managing diabetes during glucocorticoid therapy. *Postgraduate Medicine*, 104(5), 163-176.
- <sup>296</sup> Sechterberger, M., van Steen, S., Boerboom, E., van der Voort, P., Bosman, R., Hoekstra, J., & DeVries, J. (2017). Higher glucose variability in type 1 than in type 2 diabetes patients admitted to the intensive care unit: A retrospective cohort study. *Journal Of Critical Care*, 38, 300-303.
- <sup>297</sup> Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH & Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis (1949). *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*;24 181–197.
- <sup>298</sup> Bénard-Larivière, A., Pariente, A., Pambrun, E., Bégaud, B., Fardet, L., & Noize, P. (2017). Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. *BMJ Open*, 7(7)
- <sup>299</sup> Ward, L. (1953). Cortisone in treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA: The Journal Of The American Medical Association*, 152(2), 119.
- <sup>300</sup> Yuen, K., McDaniel, P., & Riddle, M. (2012). Twenty-four-hour profiles of plasma glucose, insulin, C-peptide and free fatty acid in subjects with varying degrees of glucose tolerance following short-term, medium-dose prednisone (20 mg/day) treatment: evidence for differing effects on insulin secreti. *Clinical Endocrinology*, 77(2), 224-232.
- <sup>301</sup> Roberts, G., Aguilar-Loza, N., Esterman, A., Burt, M., & Stranks, S. (2012). Basal–bolus insulin versus sliding-scale insulin for inpatient glycaemic control: a clinical practice comparison. *The Medical Journal Of Australia*, 196(4), 266-269.
- <sup>302</sup> Radhakutty, A., Stranks, J., Mangelsdorf, B., Drake, S., Roberts, G., & Zimmermann, A. et al. (2017). Treatment of prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalized patients: Insights from a randomized, controlled study. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, 19(4), 571-578.
- <sup>303</sup> Pérez Pérez, A., Conthe Gutiérrez, P., Aguilar Diosdado, M., Bertomeu Martínez, V., Galdos Anuncibay, P., & García de Casasola, G. et al. (2009). Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Medicina Clínica*, 132(12), 465-475.

- 
- <sup>304</sup> Murad, M., Coburn, J., Coto-Yglesias, F., Dzyubak, S., Hazem, A., & Lane, M. et al. (2012). Glycemic Control in Non-Critically Ill Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(1), 49-58.
- <sup>305</sup> Wexler, D., Meigs, J., Cagliero, E., Nathan, D., & Grant, R. (2007). Prevalence of Hyper- and Hypoglycemia Among Inpatients With Diabetes: A national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care*, 30(2), 367-369.
- <sup>306</sup> Cook, C., Kongable, G., Potter, D., Abad, V., Leija, D., & Anderson, M. (2009). Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *Journal Of Hospital Medicine*, 4(9), E7-E14.
- <sup>307</sup> Sáenz-Abad, D., Gimeno-Orna, J., Sierra-Bergua, B., & Pérez-Calvo, J. (2015). Factores predictores del control glucémico promedio y de su variabilidad en pacientes diabéticos ingresados en el hospital. *Endocrinología Y Nutrición*, 62(6), 257-263.
- <sup>308</sup> Maynard, G., Wesorick, D., O'Malley, C., & Inzucchi, S. (2008). Subcutaneous insulin order sets and protocols: Effective design and implementation strategies. *Journal Of Hospital Medicine*, 3(S5), 29-41.
- <sup>309</sup> Clement, S., Braithwaite, S., Magee, M., Ahmann, A., Smith, E., Schafer, R., & Hirsch, I. (2004). Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitals. *Diabetes Care*, 27(2), 553-591.
- <sup>310</sup> Umpierrez, G., Smiley, D., Hermayer, K., Khan, A., Olson, D., & Newton, C. et al. (2013). Randomized Study Comparing a Basal-Bolus With a Basal Plus Correction Insulin Regimen for the Hospital Management of Medical and Surgical Patients With Type 2 Diabetes: Basal Plus Trial. *Diabetes Care*, 36(8), 2169-2174.
- <sup>311</sup> Carral-San Laureano, F., Cayón Blanco, M., Baena Nieto, G., Torres Barea, I., López Tinoco, C., & Aguilar Diosdado, M. (2012). Efectividad y seguridad de un modelo protocolizado de control glucémico en el medio hospitalario. *Avances En Diabetología*, 28(6), 136-143.
- <sup>312</sup> Kansagara, D., Fu, R., Freeman, M., Wolf, F., & Helfand, M. (2011). Intensive Insulin Therapy in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Annals Of Internal Medicine*, 154(4), 268.
- <sup>313</sup> Mendez, C., Mok, K., Ata, A., Tanenberg, R., Calles-Escandon, J., & Umpierrez, G. (2013). Increased Glycemic Variability Is Independently Associated With Length of Stay and Mortality in Noncritically Ill Hospitalized Patients. *Diabetes Care*, 36(12), 4091-4097.
- <sup>314</sup> Kosiborod, M., Inzucchi, S., Krumholz, H., Xiao, L., Jones, P., & Fiske, S. et al. (2008). Glucometrics in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 117(8), 1018-1027.