

Departament de Medicina Universitat Autònoma de Barcelona

AUTOR: Patricia Moya Alvarado

TITOL: "PERFIL Y GRADO DE LA HIPERGLUCEMIA TRAS LA INFILTRACIÓN DE CORTICOESTEROIDES INTRA-ARTICULAR EN PACIENTES CON Y SIN DIABETES TIPO 2".

LINEA DE RECERCA: Dany Multiorgànic.

TITULACIÓ: Llicenciat

DEPARTAMENT: Departament de Medicina Universitat Autònoma de Barcelona

PARAULES CLAU:

- Català: Diabetis, Infiltració, Corticosteroides
- Castellà: Diabetes, Infiltración, Corticoesteroides

CO-DIRECTORS DEL TREBALL DE RECERCA:

- Dr. Rodríguez de la Serna, Arturo. Metge Adjunt de Reumatología, Servei de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
- Dr. Pérez Pérez, Antonio. Director d'Unitat. Servei de Endocrinologia i Nutrició. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

**TREBALL DE RECERCA DE TERCER CICLE DEL DEPARTAMENT DE MEDICINA UNIVERSITAT
AUTÓNOMA DE BARCELONA. CURS 2010-2011, CONVONCATORIA DE SETEMBRE.**

PERFIL Y GRADO DE LA HIPERGLUCEMIA TRAS LA INFILTRACIÓN DE CORTICOESTEROIDES INTRA-ARTICULAR EN PACIENTES CON Y SIN DIABETES TIPO 2.

ÍNDICE

1.- RESUMEN.....	3
2.- INTRODUCCIÓN.....	5
3.- OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	10
4.-METODOLOGÍA.....	11
4.1- DISEÑO DEL ESTUDIO	11
4.2- POBLACIÓN A ESTUDIO.....	11
4.2.1-CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	11
4.2.2- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	11
4.3- MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
4.3.1 INTERVENCIÓN.....	11
4.3.2 MONITORIZACIÓN DE GLUCEMIA.....	12
4.3.3 ESTUDIO ESTADÍSTICO.....	12
5.-RESULTADOS.....	13
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	13
5.2 PATRÓN Y GRADO DE HIPERGLUCEMIA.....	15
6.- DISCUSIÓN.....	20
7.- CONCLUSIONES.....	24
8.- BIBLIOGRAFÍA.....	25
9.- ANEXOS.....	27
9.1 ANEXO 1.	27
9.2 ANEXO 2.....	28

PERFIL Y GRADO DE LA HIPERGLUCEMIA TRAS LA INFILTRACIÓN DE CORTICOESTEROIDES INTRA-ARTICULAR EN PACIENTES CON Y SIN DIABETES TIPO 2.

1. RESUMEN

Introducción: Los corticoesteroides (corticoides o glucocorticoides) son ampliamente utilizados en medicina para el tratamiento de múltiples procesos, entre los que se incluyen diversas enfermedades Reumáticas. Las infiltraciones intra-articulares con los mismos suelen indicarse como tratamiento coadyuvante en casos de presencia de dolor y limitación de la movilidad. Los efectos no deseables ejercidos por la terapia con corticoesteroides incluyen la hiperglucemia o exacerbación de la hiperglucemia ya existente. Sin embargo, la información existente sobre los efectos de la administración intra-articular de corticoesteroides sobre el metabolismo hidrocarbonado (HC) son muy escasos y dispares.

Objetivo: El objetivo de este estudio es definir el patrón y grado de la hiperglucemia después de la administración intra-articular de acetónido de triamcinolona en pacientes sin diabetes y con diabetes tipo 2.

Material y métodos: Estudio observacional y prospectivo en la práctica clínica habitual. Se estudiaron 14 pacientes (7 con diabetes tipo 2 y 7 sin diabetes previa) a quienes se les había indicado una infiltración intra-articular de 40 mg de acetónido de triamcinolona y 1 ml de mepivacaína en la rodilla o el hombro. A todos los pacientes se les facilitó un medidor de glucemia y las tiras reactivas para la determinación de las glucemias preprandiales y 2 horas postprandiales, el día previo y los 6 días posteriores a la infiltración intra-articular de acetónido de triamcinolona.

Resultados: En los pacientes sin diabetes hay un incremento de las glucemias las 48 h oras siguientes a la infiltración, mientras que no se observa en los pacientes con diabetes. En los pacientes sin diabetes, únicamente las glucemias medias el día de la infiltración ($126,97 \pm 24,68$ vs $107,61 \pm 9,74$ mg/dl; $p=0.016$) y el siguiente ($124,69 \pm 22,67$ vs $107,61 \pm 9,74$ mg/dl; $p=0.021$) fueron superiores a las del día previo a la infiltración. Así mismo, observamos un aumento significativo de la glucemia de la pre-cena ($119,5 \pm 17,54$ vs $98,50 \pm 15,21$ mg/dl; $p=0,024$) y post-cena ($190,86 \pm 62,21$ vs $135,00 \pm 24,41$ mg/dl; $p=0,022$) del día de la infiltración y

en las determinaciones pre-desayuno ($115,50 \pm 30,70$ vs $88,33 \pm 18,27$ mg/dl; $p= 0,011$) y post-comida ($158,29 \pm 30,59$ vs $124,57 \pm 30,97$ mg/dl; $p = 0,006$) del día siguiente.

Conclusión: El efecto hiperglucemiante de administración intra-articular de 40 mg de acetónido de triamcinolona en pacientes sin diabetes es moderado, se manifiesta el primer día de la administración y dura unas 48 horas. En pacientes sin diabetes no hemos hallado un efecto hiperglucemiante significativo tras administración intra-articular de 40 mg de acetónido de triamcinolona.

2. INTRODUCCIÓN

Los corticoesteroides (CE) son ampliamente utilizados en medicina para el tratamiento de múltiples procesos, entre los que se incluyen diversas enfermedades reumáticas.

Existen multitud de compuestos de corticoesteroides con diferente farmacocinética y farmacodinámica, así como diferentes vías y pautas de dosificación, dependiendo del proceso por el cual han sido indicados. Las infiltraciones intra-articulares de corticoesteroides suelen emplearse como tratamiento coadyuvante en casos de presencia de dolor y limitación de la movilidad. Existe una gran cantidad de procesos susceptibles de ser tratados con esta técnica, como las artritis inflamatorias (artritis reumatoide, gota, pseudogota, espondilitis anquilosante), las patologías articulares no inflamatorias (artrosis o artropatías postraumáticas) y la patología de partes blandas (Tabla 1).

Tabla 1. Enfermedades susceptibles a ser tratadas con infiltración articular.

Artritis reumatoide
Artritis por cristales
Sinovitis
Capsulitis adhesiva del hombro
Artropatías traumáticas
Artritis inflamatoria
Artropatías seronegativas
Artrosis
Artropatía hemofílica

El objetivo de la administración intra-articular de corticoesteroides es mantener altas concentraciones a nivel del líquido sinovial, permaneciendo los niveles sistémicos en plasma lo suficientemente bajos como para no suprimir la producción de endógena de corticoesteroides¹ y reducir los efectos adversos relacionados con la administración por otras vías.

Las limitaciones de la administración intra-articular de CE están relacionadas con las contraindicaciones (Tabla 2) para su administración y las complicaciones locales y sistémicas (Tablas 3 y 4).

Tabla 2. Contraindicaciones absolutas para la infiltración intra-articular

Infección peri-articular establecida (celulitis, bursitis)
Alteraciones y disrupciones de la piel (psoriasis)
Artritis séptica
Antecedentes de alergia a los fármacos que se deben inyectar
Fractura
Bacteriemia
Presencias de prótesis

La complicación local más grave es la infección local, poco frecuente y en la mayoría de los casos se asocia a estados de inmunosupresión, que debe prevenirse mediante el seguimiento de las estrictas normas de asepsia durante la aplicación del método. La complicación más habitual es la irritación (evidencia de sinovitis inducida por cristales) producida por la presencia de conservantes en la suspensión inyectable, se manifiesta dentro de las primeras 48 horas y responde al tratamiento con hielo local. La atrofia y la despigmentación de la piel se producen con más frecuencia en las regiones más superficiales.

Tabla 3. Complicaciones locales de la infiltración intra-articular

Infección iatrogénica
Irritación postinyección
Atrofia y despigmentación de la piel
Rotura tendinosa
Lesión nerviosa local
Daño del cartílago
Necrosis avascular

Tabla 4. Complicaciones sistémicas de la infiltración intra-articular

Supresión hipotálamo-hipofisaria
Síndrome vasovagal
Rubor facial
Hiperglicemia
Alteración del gusto
Linfopenia, eosinopenia

La hiperglucemia es una de las complicaciones sistémicas descritas (Tabla 4), siendo probablemente la más relevante y conocida. Los efectos ejercidos por la terapia con CE incluyen exacerbación de la hiperglucemia en la práctica totalidad de los pacientes con diabetes previa^{2,3} o precipitando la “diabetes esteroidea” en los pacientes sin diabetes previa. El efecto hiperglucemiante de los CE depende del preparado la dosis utilizada, y la vía de administración. Existen diversas preparaciones de corticoesteroides disponibles, que varían en potencia y solubilidad. La potencia se compara con la hidrocortisona, y la duración del efecto es inversamente proporcional a la solubilidad. Así los preparados con mayor solubilidad son los que tienen menor duración de la acción (Tabla 5).

Tabla 5. Tipos de corticoesteroides según solubilidad y potencia

NOMBRE GENÉRICO	POTENCIA RELATIVA (hidrocortisona =1)
Muy soluble	
Fosfato sódico de betametasona	25
Soluble	
Fosfato sódico de dexametasona	25
Fosfato sódico de prednisona	4
Levemente soluble	
Acetato de metilprednisolona	5
Diacetato de triamcinolona	5
Tebutato deprednisolona	4
Relativamente insoluble	
Acetónido de triamcinolona	5
Hexacetónido de triamcinolona	5
Acetato de hidrocortisona	1
Acetato de dexametasona	25
Combinaciones	
Fosfato sódico de betametasona	-
Acetato de betametasona	25

En la administración intra-articular de corticoesteroides, la función es disminuir la inflamación, la respuesta inmunitaria y el dolor de la región infiltrada a través de diferentes mecanismos. Considerando este aspecto, en general para la infiltración articular se prefieren las preparaciones de menor solubilidad debido a su mayor tiempo de acción. En nuestro medio, el acetónido de triamcinolona es el preparado más utilizado.

El efecto hiperglucemiante de los glucocorticoides administrados por vía intra-articular en pacientes con diabetes se ha descrito que puede prolongarse hasta los 5 días después de la administración⁴. Sin embargo, la información es muy escasa y el conocimiento del perfil de

hiperglucemia es claramente insuficiente. Teniendo en cuenta que el conocimiento del patrón de hiperglucemia es esencial para establecer la estrategia más adecuada para el diagnóstico y para seleccionar las medidas terapéuticas de la diabetes esteroidea, diseñamos el presente estudio con el objetivo de conocer el patrón de la hiperglucemia después de la administración intra-articular de acetónido de triamcinolona en pacientes con y sin diabetes.

3. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo del estudio es definir el patrón y grado de la hiperglucemia después de la administración intra-articular de acetónido de triamcinolona en pacientes sin diabetes y con diabetes tipo 2.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, observacional desarrollado en la práctica clínica habitual

4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se recogieron los datos de un total de 14 pacientes (7 sin diabetes y 7 con diabetes tipo 2 previa) a quienes se les indicó una infiltración intra-articular de rodilla u hombro.

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes sin diabetes y con diabetes tipo 2
2. Acepten participar y firmen consentimiento informado
3. Ausencia de criterios de exclusión

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Estuvieran o hubieran estado durante los 15 días previos a la infiltración en tratamiento con CE, ya fueran orales o endovenosos.
2. Pacientes que presentaran un mal control glucémico.
3. Pacientes que durante el estudio precisaran de CE u otros fármacos hiperglucemiantes.
4. Pacientes que estuvieran en tratamiento con anticoagulantes orales en el momento de la infiltración.
5. Proceso o situación que impidiera llevar a cabo el estudio.

4.3. MATERIAL Y MÉTODOS

En todos los pacientes se registraron las variables epidemiológicas, antropométricas y clínicas relacionadas con el proceso reumático y la diabetes (Anexo 1).

4.3.1 INTERVENCIÓN

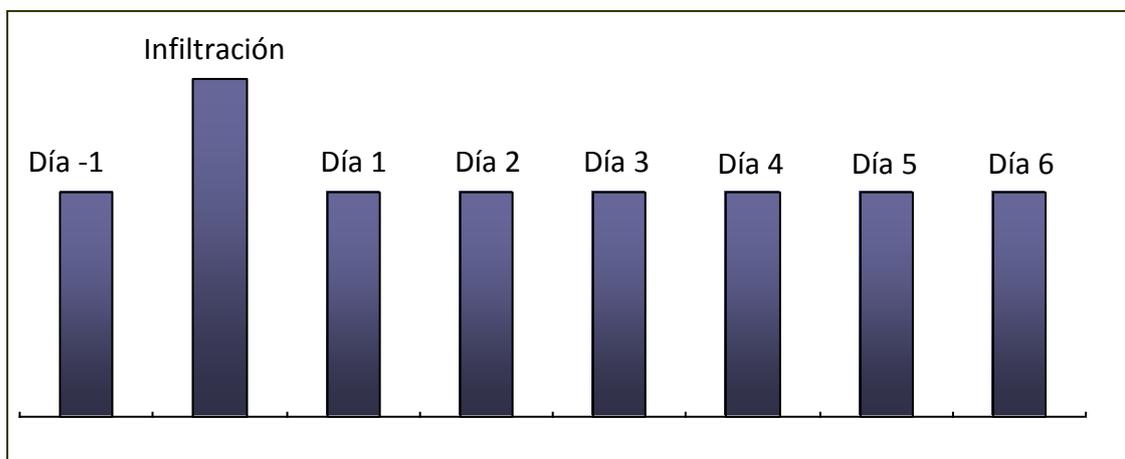
Administración intra-articular de 40 mg de acetónido de triamcinolona y 1 ml de mepivacaína. Todos los pacientes fueron infiltrados por la misma persona, accediendo a la articulación por la misma vía.

4.3.2- MONITORIZACIÓN DE LAS GLUCEMIAS

Todas las determinaciones de las glucemias capilares se realizaron mediante el medidor de glucosa Accu-check (Aviva nano). Para ello se instruyó a los pacientes para la determinación de a glucemia y se les facilitó un medidor, las tiras reactivas y un cuaderno para el registro de las glucemias, los alimentos ingeridos y medicación hipoglucemiante (Anexo 2). Las determinaciones se realizaron durante el día previo y los 6 días posteriores a la infiltración intra-articular de acetónido de triamcinolona (Figura 1). Los perfiles diarios incluían:

- Glucemias capilares pre-prandiales
- Glucemias capilares post-prandiales (2 horas después de la ingesta).

Figura 1: Esquema de la monitorización de las glucemias el día previo y post- infiltración intra-articular de acetónido de triamcinolona.



4.3.3- ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables antropomórficas y clínicas de la muestra, y un análisis comparativo los dos grupos de estudio, mediante las pruebas ANOVA y de la t de Student para las variables continuas. En todas las pruebas se consideró significativa una $p < 0,05$. Los resultados se analizaron mediante el paquete estadístico Statistics de SPSS versión 19.0.

5. RESULTADOS

5.1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

Se incluyeron un total de 14 pacientes (6 hombres y 8 mujeres). La edad media era de $71,57 \pm 13,16$ años (rango entre 43 y 86 años).

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban artralgias de características mecánicas con predominio de grandes articulaciones, 3 pacientes presentaban artrosis con afectación en rodillas y 11 pacientes padecían de artrosis escapulo-humeral asociado a un síndrome del manguito de los rotadores.

Todos los pacientes con diabetes tenían diabetes tipo 2 y el tiempo de evolución conocido de la misma era de $14,0 \pm 12,68$ años (Rango de 3 a 35 años desde el diagnóstico de la enfermedad). Cinco pacientes estaban en tratamiento con hipoglucemiantes orales (3 pacientes en monoterapia con Metformina, 1 paciente con Metformina y Acarbosa, y 1 paciente con Glibenclamida) y dos con insulina NPH.

Los parámetros demográficos, antropomórficos y las características de la diabetes se muestran en la tabla 6. Los pacientes con diabetes tenían mayor IMC y perímetro de la cintura. El grado de control medio de la diabetes, valorado por la Hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la glucemia basal, era aceptable.

Se realizó la infiltración de rodilla u hombro con corticoides y anestesia sin presentar ninguna incidencia, tanto durante la intervención como a corto plazo.

Tabla 6: Variables epidemiológicas, antropométricas y fisiológicas de los pacientes incluidos en el estudio. Datos expresados como

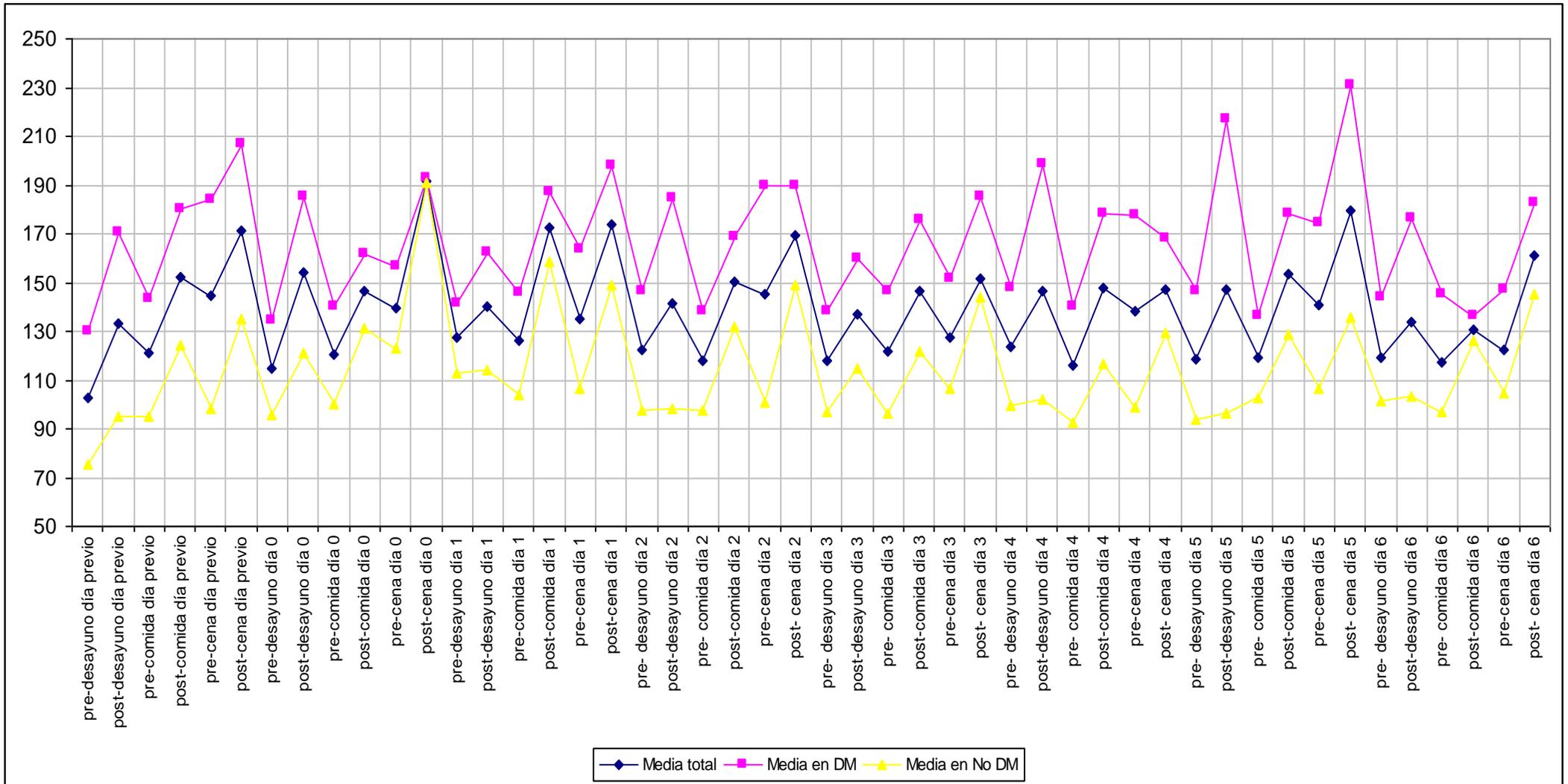
VARIABLES	DISCRETAS Frecuencia (Porcentaje)	CONTINUAS Media (Desviación Estándar)
- Sexo (Varones/ Mujeres)	6 (42,8%) / 8 (57,1%)	
- Edad (años)		71,57 ± 13,16
- Diabetes		77,29 ± 8,71
- No diabetes		65,86 ± 14,93
- Peso (Kg)		70,75 ± 16,30
- Diabetes		76,95 ± 19,45
- No diabetes		65,43 ± 12,02
- Talla (cm)		162,36 ± 8,20
- Diabetes		163,57 ± 6,40
- No diabetes		161,14 ± 10,17
- IMC (Kg/m ²)		27,34 ± 6,17
- Diabetes		29,14 ± 5,80
- No diabetes		25,53 ± 6,41
- Perímetro de cintura (cm)		103,43 ± 13,24
- Diabetes		110,43 ± 12,08
- No diabetes		96,43 ± 10,93
- Hba1c (%)		6,91 ± 1,90
- Diabetes		7,73 ± 2,037
- No diabetes		5,68 ± 0,79
- Glucemia basal (mg/dL)		113,11 ± 39,09
- Diabetes		130,09 ± 50,85
- No diabetes		96,13 ± 7,23
- Tiempo evolución de la diabetes (años)		14,0 ± 12,68

5.2 Patrón y grado de hiperglucemia

En la Figura 2 se muestra el perfil diario de las glucemias (glucemias medias pre-desayuno, post-desayuno, pre-comida, post-comida, pre-cena y post-cena) del día previo y los 6 días posteriores a la infiltración, en todos los pacientes y en los pacientes con y sin diabetes previa.

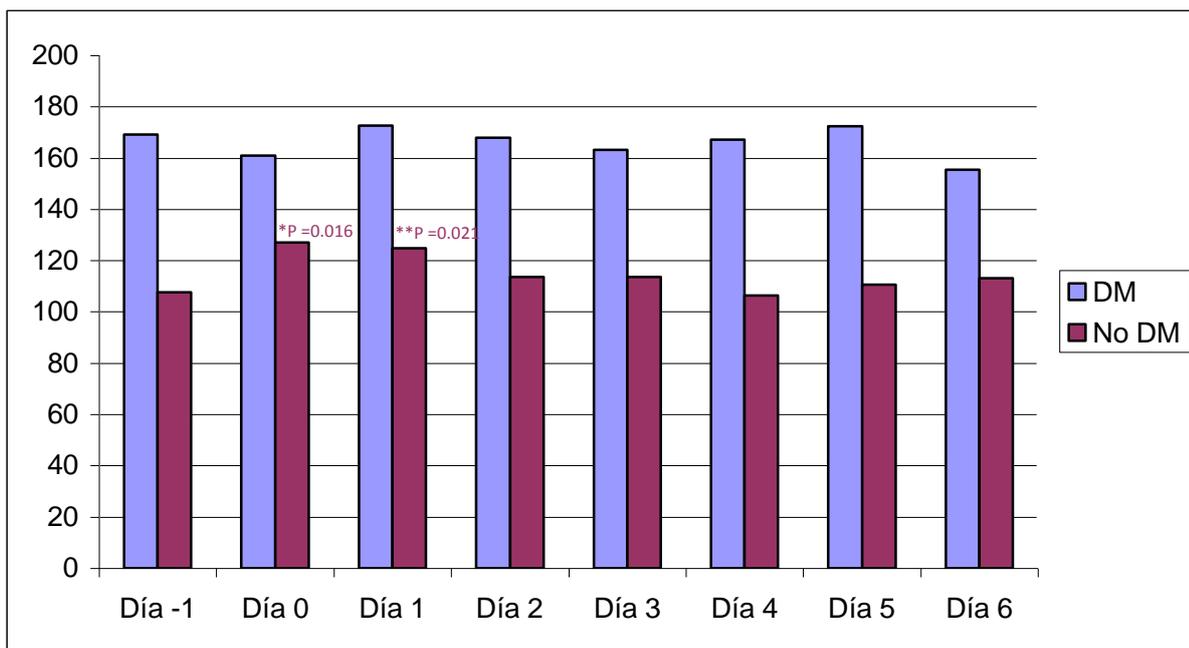
En los pacientes sin diabetes previa existe un incremento de todas las glucemias durante las 48 horas siguientes a la administración del acetónido de triamcinolona intra-articular, mientras que en los pacientes con diabetes previa no existe un patrón definido.

Figura 2: Glucemias medias (mg/dl) pre-desayuno, post-desayuno, pre-comida, post-comida, pre-cena y post-cena en pacientes diabéticos, no diabéticos y en el total de los pacientes, durante los 8 días del estudio.



Las glucemias medias diarias (media de 6 determinaciones) a lo largo del estudio en los pacientes con y sin diabetes previa se muestran en la Figura 3. Las glucemias medias eran superiores en los pacientes con diabetes y en estos no se modificaron significativamente durante el estudio. En los pacientes sin diabetes previa, las glucemias medias el día de la infiltración ($126,97 \pm 24,68$ vs $107,61 \pm 9,74$ mg/dl; $p=0.016$) y el siguiente ($124,69 \pm 22,67$ vs $107,61 \pm 9,74$ mg/dl; $p=0.021$) fueron superiores a las del día previo. A partir de las 48 horas las glucemias medias diarias no diferían significativamente, comparadas con las glucemia media del día previo a la infiltración.

Figura 3: Glucemias medias (mg/dl) durante los días del estudio en pacientes con diabetes (DM) y sin DM.



* Glucemias medias en pacientes no diabéticos el día de la infiltración vs el día previo de la misma ($126,97 \pm 24,68$ vs $107,61 \pm 9,74$ mg/dl; $p=0.016$).

**Glucemias medias en pacientes no diabéticos el día siguiente de la infiltración vs el día previo de la misma ($124,69 \pm 22,67$ vs $107,61 \pm 9,74$ mg/dl; $p=0.021$).

Al analizar por separado las glucemias medias diarias preprandiales y postprandiales (Figuras 4 y 5), los resultados son similares a los obtenidos con las glucemias medias diarias.

Figura 4: Glucemias medias preprandiales (pre-ingesta) en los pacientes con diabetes y sin diabetes.

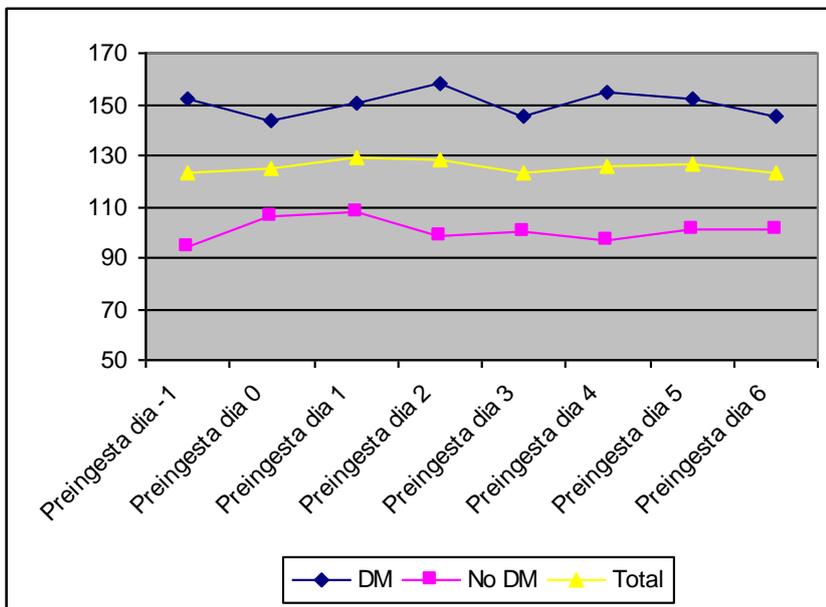
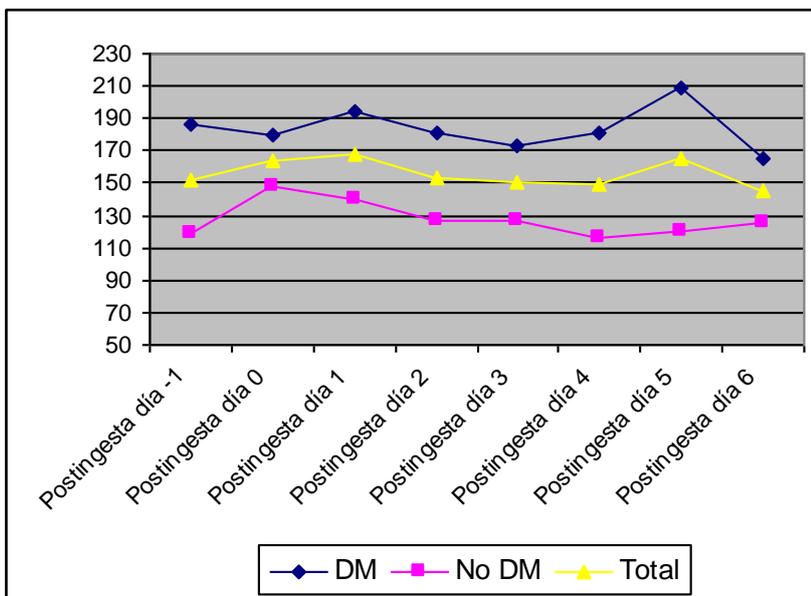
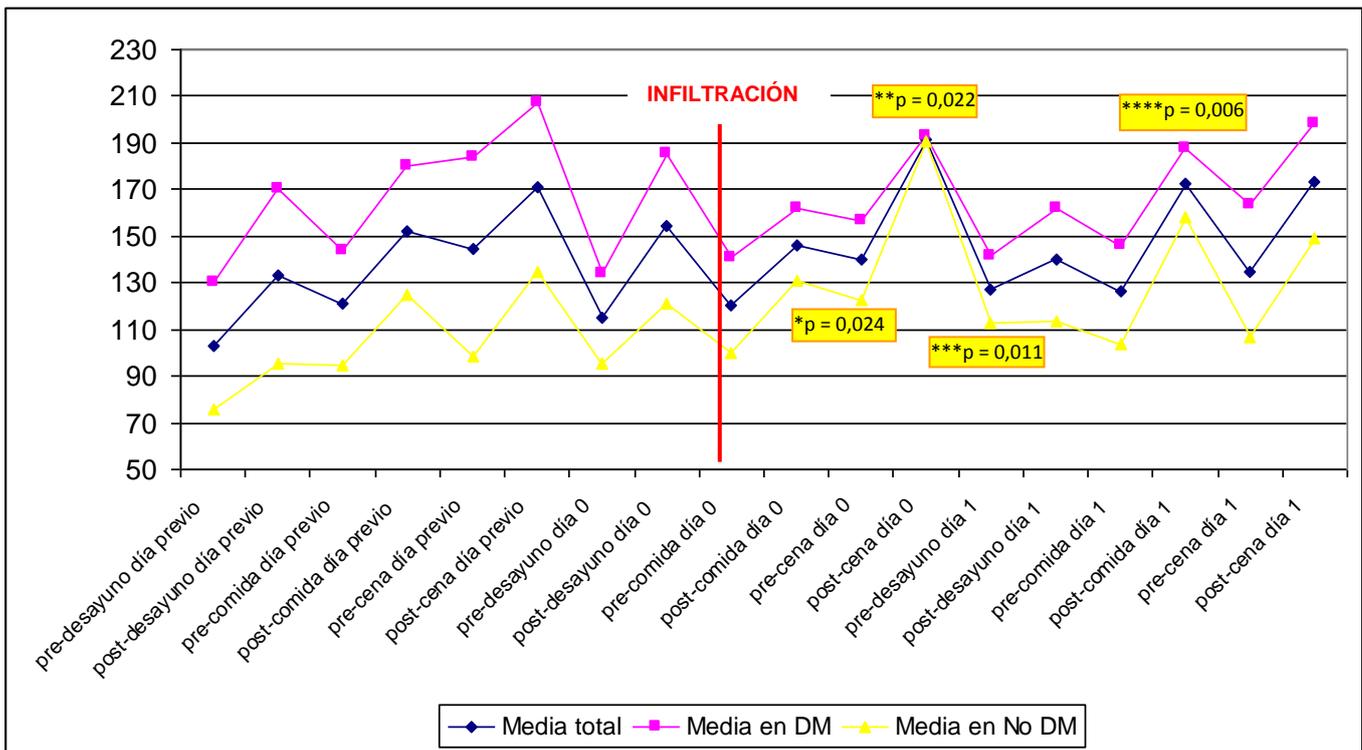


Figura 5: glucemias medias postprandiales (post-ingesta) en los pacientes con diabetes y sin diabetes



En los pacientes sin diabetes previa, al comparar las glucemias del día previo a la infiltración con las de los días de la infiltración (día 0) y el siguiente a la infiltración (día 1), observamos un aumento de glucemia estadísticamente significativo en las determinaciones de la pre-cena (119,5±17,54 vs 98,50±15,21 mg/dl; p= 0,024) y post-cena (190,86 ± 62,21 vs135,00 ± 24,41 mg/dl ; p=0,022) del día de la infiltración y en las determinaciones pre-desayuno (115,50 ± 30,70 vs 88,33 ± 18,27 mg/dl; p= 0,011) y post-comida (158,29 ± 30,59 vs 124,57 ± 30,97 mg/dl; p = 0,006) del día siguiente (Figura 6). En los pacientes con diabetes previa no existían diferencias significativas.

Figura 6. Comparación de las diferentes glucemias (pre y postprandiales de cada comida) entre el día previo a la infiltración y las del día de la infiltración (día 0) y del día posterior a la infiltración (día1) en los pacientes con diabetes (DM) y sin DM.



*Glicemia media de los pacientes no diabéticos en la determinación de la pre-cena del día de la infiltración vs las del día previo (119,5±17,54 vs 98,50±15,21 mg/dl; p= 0,024)

** Glicemia media de los pacientes no diabéticos en la determinación de la post-cena del día de la infiltración vs las del día previo (190,86 ± 62,21 vs135,00 ± 24,41 mg/dl ; p=0,022)

*** Glicemia media de los paciente no diabéticos en las determinaciones pre-desayuno del día posterior de la infiltración vs las del día previo (115,50 ± 30,70 vs 88,33 ± 18,27 mg/dl; p= 0,011)

****Glicemia media de los pacientes no diabéticos en las determinaciones post-comida del día posterior de la infiltración vs las del día previo (158,29 ± 30,59 vs 124,57 ± 30,97 mg/dl; p = 0,006)

6. DISCUSIÓN

Las infiltraciones intra-articulares de glucocorticoides son ampliamente utilizadas en diversas patologías articulares inflamatorias y no inflamatorias; sin embargo, la información existente acerca de los efectos de los mismos sobre el metabolismo hidrocarbonado es muy escasa y dispar, tanto en lo que se refiere al grado de la alteración, como a la duración de la misma.

En este estudio piloto demostramos que el efecto hiperglucemiante de administración intra-articular de 40 mg de triamcinolona acetónido en pacientes sin diabetes es moderado, se manifiesta el primer día de la administración y dura unas 48 horas.

Estos hallazgos son relevantes para establecer la estrategia más adecuada de cara al diagnóstico y para la selección de las medidas terapéuticas hipoglucemiantes.

La hiperglucemia es uno de los efectos adversos más conocidos de los glucocorticoides sistémicos, afectando a la práctica totalidad de los pacientes con diabetes previa o precipitando la «diabetes esteroidea» en los pacientes que no la tienen. El riesgo de desarrollar «diabetes esteroidea» varía entre diferentes estudios, con odds ratio que oscilan entre 1,36 y 2,31⁵⁻⁶. La prevalencia de la diabetes esteroidea varía también en diferentes estudios observacionales, oscilando entre el 5% y más del 25%^{7,8}, pero probablemente está infraestimada por los criterios diagnósticos utilizados.

El mecanismo predominante responsable de la hiperglucemia después de la administración de corticoesteroides es la reducción de la captación de glucosa por resistencia a la insulina hepática y periférica^{9,10}. También existe inhibición de la secreción de la insulina que contribuye en mayor o menor medida a la hiperglucemia¹¹. Ambos efectos son dosis-dependientes, es decir, a más dosis de corticoesteroides más resistencia a la insulina y mayor inhibición de la secreción de la misma. La incapacidad de secretar insulina para compensar la reducción de la sensibilidad a la misma, justifica la hiperglucemia desencadenada por los corticoesteroides en la práctica totalidad de pacientes con diabetes tipo 2 y el desarrollo de diabetes esteroidea en los pacientes sin diabetes previa¹². El grado de hiperglucemia se correlaciona con el grado de

intolerancia a la glucosa preexistente, siendo habitualmente muy marcada entre los pacientes con diabetes previa, pero no suele existir cetosis.

La información acerca de la duración de los efectos biológicos sobre el metabolismo de la glucosa ejercidos por los distintos preparados corticoesteroides es escasa, y deriva de estudios con voluntarios sanos. El efecto hiperglucemiante de los corticoesteroides de acción intermedia (prednisona, metilprednisolona y deflazacort) tiene un pico a las 4-8 horas y una duración de 12-16 horas¹³. Los corticoesteroides de acción prolongada como la dexametasona, tienen un efecto hiperglucemiante más prolongado, estimándose en unas 20 horas en voluntarios sanos¹⁴, pero en la práctica clínica parece ser superior y suele prolongarse hasta 24-36 horas.

El efecto hiperglucemiante de los glucocorticoides administrados por vía intra-articular es escasamente conocido, habiéndose descrito en pacientes con diabetes a partir de las 2 horas, con un pico de acción que va de las 2 a las 24 horas y una duración de 2-3 días que puede prolongarse hasta los 5 días⁵. Por el contrario, Habib y col.⁴, en pacientes diabéticos a los que se les practicó una infiltración con 35 mg de metilpredisona, no observaron aumentos significativos en la glucemia.

Nuestros resultados en los pacientes con diabetes corroboran los obtenidos por Habib y col.⁴. Sin embargo, en los pacientes sin diabetes previa, objetivamos un aumento moderado de las glucemias durante las primeras 48 horas después de la infiltración de 40 mg de acetónido de triamcinolona, siendo el perfil similar al descrito previamente en pacientes con diabetes previa¹.

Las dosis utilizadas y las técnicas de administración intra-articular de los glucocorticoides en los diferentes estudios no parecen justificar las diferencias observadas. Dado que el grado de hiperglucemia inducida por los corticoesteroides se correlaciona con el grado de intolerancia a la glucosa preexistente, resulta paradójica la ausencia de aumento de la glucemia en los pacientes con diabetes en nuestro estudio. Aunque no tenemos una explicación clara para las

diferencias observadas entre los pacientes con y sin diabetes, la ausencia de efecto hiperglucemiante significativo en los pacientes con diabetes podría estar relacionada con la mayor variabilidad de las glucemias en una muestra pequeña, la dependencia de la glucemia del tratamiento farmacológico y, aunque no previsto, el posible ajuste de la dieta o fármacos por el propio paciente ante hiperglucemia.

El efecto hiperglucemiante de los corticoesteroides es dosis-dependiente. Sin embargo, el grado de hiperglucemia provocado por los 40 mg de acetónido de triamcinolona vía intra-articular es muy moderado y claramente inferior al inducido por dosis similares administrados por vía oral. La diferente farmacocinética de la administración intra-articular consideramos que es un factor relevante y, al menos en parte, justifica estas diferencias.

El tiempo de semivida del acetónido de triamcinolona intra-articular varía entre 3,2 y 6,4 días, mientras que con la administración endovenosa se reduce a 1,5 horas, lo que indica que la diferencia entre una vía de administración y la otra se produce en la fase de absorción. El tiempo de aclaramiento de 40 mg de acetónido de triamcinolona vía intra-articular es de 62,9 +/- 8,3 L/h. Hartmut y Helmut¹ calcularon que después de 3 días de la administración intra-articular se había absorbido de un 58 a un 67%, permaneciendo en plasma por un periodo superior a 2 semanas. Teniendo en cuenta que los efectos sistémicos de los corticoesteroides dependen directamente de la concentración plasmática, y ésta a su vez de patrón de absorción, el menor efecto hiperglucemiante de los glucocorticoides administrados por vía intra-articular puede estar en relación con la menor absorción y exposición sistémica a los glucocorticoides y justifica el patrón de hiperglucemia observado con hiperglucemia moderada y prolongada durante 48 horas después de la infiltración. La confirmación de este patrón de hiperglucemia sería de gran utilidad de cara al cribado y diagnóstico de la hiperglucemia como para la planificación del tratamiento.

La monitorización de la glucemia durante las primeras 24 horas tras la infiltración permitiría identificar los pacientes que desarrollan hiperglucemia. Así mismo, la duración del tratamiento

hipoglucemiante debería ser de 48 horas y las medidas terapéuticas deberían tener efecto hipoglucemiante de inicio precoz y mantenido durante las 24 horas.

Dado que se trata de un estudio piloto, la principal limitación del mismo es el bajo número de pacientes estudiado. Es nuestra intención aumentar la muestra de pacientes con diabetes y sin diabetes.

7. CONCLUSIONES

El efecto hiperglucemiante de administración intra-articular de 40 mg de acetónido de triamcinolona en pacientes sin diabetes previa es moderado. La ausencia de efecto hiperglucemiante significativo de la administración intra-articular de 40 mg de acetónido de triamcinolona en pacientes con diabetes tipo 2 previa, podría deberse a la mayor variabilidad glucémica, la dependencia del tratamiento y los posibles ajustes del mismo.

El patrón de la hiperglucemia inducido por la administración intra-articular de 40 mg de triamcinolona acetónido se manifiesta el primer día de la administración y dura unas 48 horas. Si se confirmara este patrón de hiperglucemia la monitorización de la glucemia durante las primeras 24 horas tras la infiltración permitiría identificar los pacientes que desarrollan hiperglucemia; a duración del tratamiento hipoglucemiante debería ser de 48 horas y las medidas terapéuticas deberían tener efecto hipoglucemiante de inicio precoz y mantenido durante las 24 horas.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Derendorf H, Mollmann H, Gruner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986;39: 313–317
- 2.- Conn JW, Fajans SS. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism.* 1956;52:114-127.
- 3.- Owen OE, Cahill GF Jr. Metabolic effects of exogenous glucocorticoids in fasted man. *J Clin Invest.* 1973;52:2596-2605
- 4.- Habib GS, Abu-Ahmad R. Lack of effect of corticosteroid injection at the shoulder joint on blood glucose levels in diabetic patients. *Clin Rheumatol.*2007;26:566–8.
- 5.- Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 1994;236:619–32.
- 6.- Blackburn D, Hux J, Mamdani M. Quantification of the risk of corticosteroid induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med.* 2002;17:717–20.
- 7.- Arner P, Gunnarsson R, Blomdahl S, Groth CG. Some characteristics of steroid diabetes: a study in renal-transplant recipients receiving high-dose corticosteroid therapy. *Diabetes Care.* 1983;6:23–5.
- 8.- Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J.* 2004;49:139–41.
- 9.- McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev.* 1988;4:17–30.

- 10.- Midvedt K, Hjelmessaeth J, Hartman A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:3233–9.
- 11.- Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, Sakamaki H, Ishibashi M, Abiru N, et al. High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2621–6.
- 12.- Saigí Ullastre I, Pérez Pérez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011. doi:10.1016/j.semreu.2011.04.004
- 13.- Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:1180–94.
- 14.- Gustavson SM, Sandoval DA, Ertl AC, Bao S, Raj SR, Davis SN. Stimulation of both type I and type II corticosteroid receptors blunts counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in healthy man. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294:E506–12.
- 15.- Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2009;28:749–56

ANEXO 1. Hoja de recogida de datos

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

- Nombre:
- Apellidos:
- Fecha de nacimiento:
- Edad actual:
- Ciudad de nacimiento:
- NHC:

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

- Antecedentes Patológicos:

- Enfermedad de base:

- Tratamiento de la enfermedad de base:

- Diabetes: SI NO Tipo: Edad de diagnóstico:

- Tratamiento de la Diabetes:

 Dieta (nº de tomas)

 Fármacos: tipo y dosis

- Última HbA1c (Cifra y fecha):

- Peso: Talla: IMC: Cintura: Glicemia basal:

ANEXO 2. Diario del paciente (1/2)

Nombre y Apellidos:

Nº:

1.- OBJETIVOS DEL CONTROL

- Medir glucemia antes y 2 horas después de acabar de comer
- Anotar incidencias o comentarios respecto las tomas
- En caso de ser diabético en tratamiento con insulina subcutánea anotar las unidades de insulina inyectadas al día

2.- TÉCNICA PARA MEDIR GLICEMIAS:

- Lavarse las manos
- Utilizar el lápiz para obtener la muestra
- Colocar la tira en el glucometer
- Acercar gota de al sensor
- Anotar en la tabla de recogida de datos

- Día de la infiltración:

- Día de recogida de resultados:

ANEXO 2. Diario del paciente (2/2)

	Pre-desayuno	Post-desayuno	Pre-comida	Post-comida	Pre-cena	Post-cena
Día ...						
Comentarios						
Día ... INFILTRACIÓN						
Comentarios						
Día ...						
Comentarios						
Día ...						
Comentarios						
Día ...						
Comentarios						
Día ...						
Comentarios						
Día ...						
Comentarios						
Día ...						
Comentarios						

