



REVISIÓN

Manejo de la hiperglucemia en el paciente con enfermedad oncológica avanzada (EOA)



Elena Valassi^a, Matteo Fabbi^b y Antonio Pascual López^{c,*}

^a Centro de Investigación sobre Enfermedades de Hipófisis, IIB-Sant Pau, Hospital Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

^c Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

Recibido el 30 de marzo de 2016; aceptado el 8 de junio de 2016

Disponible en Internet el 24 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Hiperglucemia;
Hipoglucemia;
Enfermedad
oncológica avanzada

Resumen Las alteraciones glucémicas ocurren frecuentemente en pacientes con enfermedad oncológica avanzada (EOA), incluso en los que nunca recibieron diagnóstico de diabetes, como consecuencia tanto de una diabetes preexistente como de tratamientos y/o condiciones clínicas que afectan la homeostasis glucídica. La gestión de la hiperglucemia en enfermos con EOA es compleja debido a la falta de acuerdo con respecto a la frecuencia de los controles, la intensidad del tratamiento, y los objetivos glucémicos. La ausencia de estudios prospectivos dificulta ulteriormente la formulación de recomendaciones basadas en la evidencia. Sin embargo, la actualidad y la relevancia del problema imponen un esfuerzo de revisión de los datos disponibles con el objetivo de facilitar la colaboración entre profesionales y mejorar la atención a los enfermos.

Esta revisión hará hincapié en los datos más recientes sobre el manejo de la glucemia en pacientes con EOA y tratará de destacar los aspectos clínicos más relevantes que deberían dirigir las elecciones terapéuticas.

© 2017 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hyperglycaemia;
Hypoglycaemia;
Advanced cancer

Management of hyperglycaemia in patients with advanced cancer

Abstract Glycaemic disorders frequently occur in patients with advanced cancer, even in those who have never been diagnosed as having diabetes, due to treatments and/or clinical conditions that affect glycaemic homeostasis. Hyperglycaemia management in patients with advanced cancer is complex, due to the lack of consensus on frequency of controls, intensity of treatment and glycaemic targets. The absence of prospective studies further hampers evidence-based recommendations. However, the topicality of this important clinical issue merits a comprehensive

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: APascual@santpau.cat (A. Pascual López).

revision of the available literature, aimed at improving communication between health professionals and, ultimately, ameliorating patient care. This review will focus on the most recent data on the management of blood glucose in patients with advanced cancer, and will try to highlight the most relevant clinical aspects which should guide treatment choices.

© 2017 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La gestión de la hiperglucemia en pacientes con enfermedad oncológica avanzada (EOA) es compleja debido, principalmente, a la escasez de estudios prospectivos. De hecho, faltan datos que, por un lado, describan el impacto de la diabetes en la calidad de vida y, por otro lado, indiquen cuál es el manejo más realizable y eficaz de esta comorbilidad en los enfermos con EOA. Los documentos de guía clínica enfocados en la gestión de la diabetes en EOA, la mayoría de los cuales se basan en el consenso, recomiendan alcanzar, como objetivo principal, la prevención de los episodios de hipoglucemia y la reducción de los posibles efectos agudos de la hiperglucemia (deshidratación y efectos osmóticos)¹.

Esta revisión hará hincapié en la evidencia más reciente sobre el manejo de la glucemia en pacientes con EOA y tratará de destacar los aspectos clínicos más relevantes que deberían dirigir las elecciones terapéuticas.

Métodos

Hemos consultado los artículos listados en Pubmed, en EMBASE y en el Cochrane Database of Systematic Review durante el periodo 1996-2015, buscando las siguientes palabras clave: «hyperglycemia and cancer/advanced/chronic illness», «diabetes and cancer/advanced/chronic illness», «glycemia and cancer/advanced/chronic illness», «glucocorticoids, glycemia and cancer/advanced/chronic illness», «hyperglycemia and hospice», «hyperglycemia and terminally ill». Además, hemos revisado todas las guías más recientes sobre el manejo de la glucemia en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas y hemos seleccionado aquellas con el mayor número de expertos involucrados.

Prevalencia de diabetes en personas con enfermedad oncológica avanzada

Los estudios que han sido publicados hasta ahora sobre prevalencia e incidencia de diabetes en personas con EOA son retrospectivos y se llevaron a cabo tanto en ámbito hospitalario como en atención domiciliar. Además, algunos datos retrospectivos se han publicado también sobre la prevalencia de diabetes por corticoides. En pacientes hospitalizados, la prevalencia parece variar del 14,6 a casi el 30%. Una auditoría de 287 pacientes en un hospital de Reino Unido² detectó una prevalencia de diabetes del 14,6%, de los cuales el 81% tenía diabetes tipo 2. En un estudio italiano, se estimó una prevalencia del 27% en una muestra de 563 pacientes. El

80% de ellos tenían una EOA y el 20% una enfermedad avanzada no oncológica³. La prevalencia de diabetes en personas con EOA atendidas en el domicilio resultó ser del 20% en un estudio polaco que incluía 453 enfermos⁴. Hay que resaltar que en estos estudios no se especificó ni la prevalencia de diabetes preexistente a la enfermedad oncológica, ni la proporción de pacientes con diabetes inducida por corticoides.

Determinantes de la estrategia terapéutica

Desde el punto de vista clínico, la hiperglucemia puede ser preexistente al diagnóstico de cáncer, o bien puede desarrollarse después del diagnóstico (por factores relacionados con la enfermedad) o como consecuencia de tratamientos (p. ej., corticoides).

A partir de estos tres escenarios clínicos, hay algunos factores que se deberían tener en cuenta para planificar el tratamiento de la hiperglucemia de la forma más individualizada y eficaz que sea realizable.

El factor fundamental es la expectativa de vida. Personas que sean todavía activas y que tengan una calidad de vida razonablemente satisfactoria pueden necesitar un control más estricto de los niveles glucémicos para evitar interferencias con las actividades diarias. En la fase terminal de la enfermedad, el objetivo es minimizar las intervenciones no estrictamente necesarias y aumentar el bienestar. En este sentido es admisible reducir la frecuencia de controles y plantear unos objetivos glucémicos menos estrictos⁵.

Otros factores a considerar son:

- 1) Tipo y duración de diabetes. En particular, las personas con diabetes tipo 1 no pueden suspender nunca el tratamiento insulínico, salvo en la fase agónica, debido a que existe un riesgo muy elevado de desarrollar cetoacidosis y coma hiperosmolar. En cambio, aunque los pacientes con diabetes tipo 2 pueden necesitar tratamiento con insulina o con hipoglucemiantes orales, la probabilidad de que presenten cetosis y coma hiperosmolar tras suspender el tratamiento es menos predecible.
- 2) Coexistencia de complicaciones crónicas de la diabetes que puedan verse afectadas por importantes alteraciones de la glucemia (p. ej., fluctuaciones muy amplias de la glucemia pueden exacerbar algunos tipos de dolor neuropático, empeorando así el sufrimiento del enfermo)⁶.
- 3) Factores relacionados con la propia enfermedad. En particular, el síndrome anorexia/caquexia que se traduce en un conjunto de características clínicas, como la reducción de la ingesta, el aumento del metabolismo basal y la disminución de la sensibilidad a la insulina.

Tabla 1 Factores relacionados con el control glucémico en pacientes con enfermedad oncológica avanzada

Factores relacionados con el control glucémico		Efecto
Factores relacionados con la propia enfermedad	Caquexia	Aumento metabolismo basal
	Anorexia Náuseas/vómitos Diarrea Insuficiencia hepática Insuficiencia renal	Reducción sensibilidad a la insulina Reducción ingesta, riesgo de hipoglucemia Reducción ingesta, riesgo de hipoglucemia Malabsorción Riesgo de hipoglucemia, ineficacia glucagón Riesgo de hipoglucemia, toxicidad AOs
Comorbilidades	Neuropatía Nefropatía	Hipoglucemia desapercibida Riesgo de hipoglucemia
Iatrogenicos ⁷	Corticoides	Hiperoglucemia
	Antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone)	Hiperoglucemia
	diuréticos tiazídicos	Hiperoglucemia
	Interferón	Hiperoglucemia
	Megestrol	Hiperoglucemia
	Fenitoina	Hiperoglucemia

- 4) Alteraciones de la función hepática o renal. Mientras que la afectación hepática puede conllevar una reducción de la capacidad gluconeogénica con la consecuente dificultad en responder eficazmente a una hipoglucemia, la coexistencia de insuficiencia renal puede aumentar, por un lado, el riesgo de hipoglucemia (en personas en tratamiento con sulfonilureas o insulina) y, por otro lado, la toxicidad de algunos fármacos hipoglucemiantes (metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y tiazolidinedionas).
- 5) Factores relacionados con los tratamientos (sobre todo con corticoides), que pueden afectar al control glucémico y se han de tener en cuenta a la hora de planificar un tratamiento¹ (tabla 1).
- 6) Factores relacionados con el paciente. La reducción de la frecuencia de controles y una actitud más tolerante hacia

la comida y los objetivos glucémicos pueden ser percibidos por el paciente como una señal de descuido por parte del equipo. En contra, otros pacientes y familiares podrían ver el control de la diabetes como completamente inútil ante el pronóstico. Por esta razón se debería discutir con el propio paciente el plan de actuación y de control de la diabetes en esta etapa de su enfermedad.

Niveles glucémicos aceptables en personas con enfermedad oncológica avanzada: ¿es posible hacer recomendaciones?

La mayoría de personas con diabetes no refieren síntomas de hiperglucemia hasta niveles de glucosa plasmática muy elevados. Hay un consenso general en que niveles superiores a 360 mg/dl se pueden asociar con los síntomas de polidipsia, poliuria, visión borrosa, cansancio y alteraciones del estado de consciencia². Por otro lado, valores de glucosa por debajo de 70 mg/dl representan una hipoglucemia y pueden estar asociados con síntomas vegetativos (sudoración fría y mareo), así como la afectación del sistema nervioso central, que se manifiesta con importantes alteraciones del estado de consciencia en caso de glucemias inferiores a 50 mg/dl⁸.

Hiperglucemia: efectos sobre la enfermedad de base

Los datos sobre los efectos de la hiperglucemia en personas con EOA son escasos y a veces contradictorios. Un estudio retrospectivo⁹ de 126 pacientes con EOA relacionó la presencia de diabetes con el riesgo de desarrollar delirium en las últimas semanas de vida, aunque en el estudio no se especificaron los valores glucémicos. Asimismo, un estudio australiano demostró que alteraciones en la glucemia se relacionaron con el ingreso o con la prolongación de la estancia en una unidad de cuidados paliativos en 5 de 65 (7%) pacientes ingresados¹⁰.

Sin embargo, otro estudio retrospectivo sobre 563 pacientes no halló ningún efecto significativo de distintos niveles glucémicos sobre la presencia de dolor, el *performance status* y la supervivencia en enfermos ingresados en una unidad de cuidados paliativos³.

Complicaciones agudas directamente relacionadas con la hiperglucemia

Dos complicaciones agudas de la diabetes se relacionan con hiperglucemia y se asocian con síntomas que se han de tener en cuenta en el paciente con EOA: la cetoacidosis diabética y el síndrome hiperosmolar hiperglucémico. La cetoacidosis diabética es frecuente en diabéticos tipo 1 y en algunos diabéticos tipo 2 en tratamiento con insulina. Los síntomas principales son sensación de sed, poliuria, cansancio, confusión, náuseas, vómitos o dolor abdominal y se asocian con niveles de glucosa superiores a 300 mg/dl, pH < 7,3, cetonemia (> 5 mmol) y bicarbonatos < 15 mEq/l. El síndrome hiperosmolar hiperglucémico se asocia con polidipsia, confusión, convulsiones, fiebre, reducción del nivel de consciencia, debilidad, disminución de la visión, alucinaciones y coma; y los hallazgos característicos son una glucemia

superior a 600 mg/dl, una osmolalidad plasmática superior a 320 mOsm/l y la ausencia de cetosis. Factores que predisponen a esta situación son: infecciones, fármacos (corticoides), alteraciones en la función renal y edad avanzada.

Hipoglucemia

La hipoglucemia se define como un nivel de glucosa por debajo de 70 mg/dl. Los síntomas más frecuentes son: debilidad, temblores, sensación de cabeza vacía, irritabilidad, sudoración, cefalea y sensación de hambre⁸. En caso de diabetes de larga evolución (particularmente en diabéticos tipo 1) es posible que la hipoglucemia pase desapercibida hasta niveles muy bajos de glucemia. Algunas situaciones que se presentan frecuentemente en enfermos con EOA, tal como el delirium y alteraciones cognitivas, la neurotoxicidad opioide, y la neuropatía autonómica relacionada con el cáncer, también pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia (*Australian Diabetes Society* 2012). Además, hay que tener en cuenta que la reducción de peso, la presencia de disfagia, la dificultad en encontrar accesos venosos y la coexistencia de alteraciones hepáticas que deterioran la capacidad gluconeogénica podrían dificultar la corrección de un episodio hipoglucémico y disminuir la eficacia del glucagón en personas con EOA. Estos factores se deben valorar a la hora de planificar los objetivos glucémicos en cada paciente.

Objetivos glucémicos

Una encuesta que se realizó recientemente entre especialistas en cuidados paliativos y especialistas en diabetología indicó una significativa falta de acuerdo con respecto a la definición de los niveles glucémicos «aceptables» en enfermos con EOA¹¹. En particular, mientras que los diabetólogos recomendaban valores de glucemia más estrictos, o sea entre 180 y 270 mg/dl, los especialistas en medicina paliativa aconsejaban mantener los valores glucémicos en entre 270 y 360 mg/dl. En una auditoría de pacientes con diabetes y EOA ingresados en una unidad de cuidados paliativos² se recomiendan valores de entre 180 y 360 mg/dl. El *Center to Advance Palliative Care* de EE. UU. recomienda unos niveles de entre 180 y 360 mg/dl, pero aconseja también personalizar el control glucémico en cada caso empleando «normas de sentido común»¹². Sin embargo, esta guía no proporciona recomendaciones específicas para todos los posibles y distintos escenarios clínicos, por ejemplo, en caso de diabetes tipo 1¹². En efecto, es notorio que valores de glucemia por encima de 300 mg/dl se asocian con un riesgo muy elevado de cetosis en pacientes con diabetes tipo 1 y por lo tanto, en estos pacientes, podría ser recomendable no superar esta cifra por un periodo demasiado prolongado.

Es destacable que la *End of Life Diabetes Care Strategy*, un documento de consenso entre especialistas en diabetes y en cuidados paliativos sobre manejo de la glucemia en enfermos con EOA en Reino Unido recomienda niveles de glucosa no inferiores a 110 mg/dl y no superiores a 270 mg/dl¹². Es interesante notar que en estas últimas guías, tanto el tratamiento como el número de controles de glucemia varían en base a la expectativa de vida del paciente (meses, semanas, días), mientras que los niveles

de glucemia recomendados permanecen iguales en los tres escenarios propuestos. Dicha estrategia, que resulta de una exhaustiva búsqueda bibliográfica integrada por la experiencia clínica, permitiría mayor flexibilidad en el ajuste del tratamiento con el objetivo de focalizar la atención principalmente sobre los síntomas.

Control de glucemia capilar en pacientes con diabetes y enfermedad oncológica avanzada

No disponemos de estudios clínicos prospectivos que aclaren con qué frecuencia se deberían realizar los controles de glucemia en pacientes con EOA. En todos los documentos hay bastante consenso en que los controles se deberían individualizar dependiendo de la estabilidad de la glucemia.

Ningún estudio publicado hasta ahora ha comparado la eficacia de distintos esquemas de monitorización glucémica en EOA, así que no es posible, de momento, recomendar ningún modelo específico en el contexto de una unidad de cuidados paliativos. El protocolo de manejo de la hiperglucemia descrito en el estudio de Dionisio et al.³ proponía la realización de un perfil glucémico (3 controles diarios, a las 8, 15 y 21 h) durante los primeros 3 días de estancia con la finalidad de ajustar la pauta de tratamiento y mantener las cifras glucémicas en niveles «aceptables» (según las recomendaciones de las guías nacionales) durante la hospitalización. Una vez que se alcanzaban estos niveles, la glucemia se volvía a controlar únicamente en caso de síntomas sugestivos de complicaciones.

La *End of life Diabetes Care Strategy* recomienda la medición de la glicosuria como primera opción en todos los pacientes ingresados, reservando la evaluación de la glucemia capilar en las personas que presenten positividad (2+) de las tiras reactivas de glicosuria¹². Es importante resaltar que estas recomendaciones tienen como objetivo prioritario minimizar los controles para favorecer el bienestar del paciente.

A partir de los escasos datos que tenemos a disposición, podría ser recomendable realizar 3 controles al día de la glucemia capilar en los pacientes diabéticos conocidos con una expectativa de vida razonablemente larga, mientras en las etapas finales de la enfermedad, un control de glucemia capilar diario puede ser suficiente. Cuando por la propia voluntad del paciente, o por problemas en realizar los controles en el propio contexto asistencial, resulte difícil monitorizar la glucemia capilar y se quiera reducir al mínimo la frecuencia de controles, se podría utilizar la glicosuria. En caso de valores fuertemente positivos y en presencia de síntomas (deshidratación, náuseas, confusión), que podrían también depender de una descompensación glucémica, estaría indicado el control de la glucemia capilar para ajustar el tratamiento. En ausencia de recomendaciones es importante adaptar la frecuencia y la modalidad de controles a la realidad asistencial del propio centro.

Tratamiento de la diabetes en personas con enfermedad avanzada oncológica

En ausencia de evidencias científicas, el documento que nos parece más completo es el *End of Life Diabetes Care*

Strategy de Reino Unido en la última versión de octubre de 2013¹². Este documento es accesible online y aquí presentaremos un resumen de las recomendaciones de tratamiento.

Los objetivos del control de la diabetes en el paciente con EOA son:

- Garantizar una muerte sin síntomas y sin dolor.
- Ajustar el tratamiento antidiabético y reducir los posibles efectos adversos.
- Evitar la descompensación metabólica y las urgencias relacionadas con la diabetes, como hipoglucemias frecuentes, cetoacidosis, estado hiperosmolar hiperglucémico, hiperglucemia persistente sintomática.
- Evitar deshidratación sintomática.
- Proporcionar un tratamiento adecuado a la etapa de la enfermedad ajustando en base al pronóstico.
- Mantener el paciente involucrado en el manejo de la enfermedad, teniendo en cuenta sus necesidades.

Teniendo en cuenta estos objetivos se recomienda, tal y como se mencionó anteriormente, mantener valores de glucemia nunca por debajo de 110 mg/dl y posiblemente nunca por encima de 270 mg/dl.

En función del pronóstico la guía propone, en personas con expectativa de vida suficientemente larga (un año), mantener el tratamiento hipoglucemiante actual o adecuarlo para reducir los efectos adversos. Por ejemplo, en caso de reducción importante de peso, la dosis de algunos fármacos como las sulfonilureas (p. ej., gliclazida) o los análogos de GLP1 (p. ej., exenatida, liraglutida) se puede reducir. Asimismo, la metformina se debe suspender en caso de importante deterioro de la función renal (filtrado glomerular inferior a 45 ml/min/1,73 m²) o en caso de diarrea importante o síntomas gastrointestinales. En personas en tratamiento con insulina, hay que revisar el riesgo de hipoglucemia secundario a los cambios en la alimentación y es también posible que la dosis se tenga que reducir en caso de deterioro de la función renal (FG). Además, es aconsejable emplear una pauta sencilla que use principalmente una insulina basal (glargina, detemir, isófana NPH, lispro isófana NPL). Hay que destacar la importancia de reconsiderar y discutir con el propio paciente los objetivos de control glucémico, igual que se debería hacer con el resto de decisiones clínicas.

En personas con enfermedad avanzada que presenten una expectativa de vida de pocos meses, si los valores de glucemia están bien controlados, valen las consideraciones presentadas antes. En particular, en caso de personas en tratamiento combinado con hipoglucemiantes orales e insulina, los hipoglucemiantes orales se pueden suspender manteniendo el paciente solo con insulina. El esquema más sencillo y que parece adaptarse mejor a los cambios en las pautas de alimentación es una sola inyección al día de insulina basal.

En personas que presentan un pronóstico de semanas, las guías recomiendan la misma actitud que en pacientes con pronóstico de meses, pero identifican algunos puntos críticos. En particular, la necesidad de cambiar el esquema de tratamiento de la diabetes o aprender nuevas pautas de

tratamiento insulínico puede ser una complicación más en el cuidado de este enfermo que, debido a la enfermedad de base, puede presentar cambios rápidos en los síntomas y en las prioridades de tratamiento. Además, el control de la diabetes en esta etapa puede añadir estrés al paciente o a la familia. Por un lado, el paciente podría percibir el cambio a objetivos de control más relajados como una señal de que ya ha llegado el final de su vida o, a lo contrario, podría considerar el control de la diabetes perfectamente inútil en esta fase.

En caso de enfermos con dificultad al tragar o reducción del apetito hay que tener en cuenta que existe una preparación en polvo para solución oral de metformina que puede sustituir a las pastillas. De todas formas, si los valores de glucemia persisten muy elevados a pesar de la reducción de la ingesta, podría ser necesaria la administración de una dosis baja de insulina.

En las fases finales de la enfermedad, la guía propone un algoritmo que se ha revisado entre especialistas en endocrinología, en cuidados paliativos y personal de enfermería para evitar síntomas de hiper/hipoglucemia minimizando los procedimientos invasivos. El empleo de un protocolo también tiene la ventaja de ayudar a los pacientes y sus familiares a entender que la diabetes se está tratando de otra manera, que no se está ignorando.

Proponemos un resumen del algoritmo (fig. 1):

Pacientes con diabetes controlada con dieta o metformina: suspender controles de glucemia.

Pacientes con combinación de hipoglucemiantes orales, análogos de GLP1 y/o insulina: suspender hipoglucemiantes orales y análogos de GLP1 y en base a la dosis considerar suspender también la insulina. Si se decide suspender la insulina, controlar la glicosuria, y en caso de glicosuria fuertemente positiva (++) controlarla la glucemia capilar. Si la glucemia capilar supera los 360 mg/dl, administrar 6 U de análogo rápido (insulina lispro, aspart o glulisina) y controlar la glucemia capilar en 2 h. En caso de necesitar más de 2 dosis de insulina rápida diarias, considerar emplear una insulina basal (glargina, detemir, isófana NPH) para minimizar los controles. Si se decide seguir con insulina, mantener solo insulina basal y reducir la dosis un 25% respecto a la dosis total diaria anterior. Controlar la glucemia capilar una vez al día. Ajustar el tratamiento igual que en la diabetes tipo1.

Pacientes con diabetes tipo1: emplear solo insulina basal una vez al día. Controlar la glucemia capilar una vez al día (a ser posible durante la mañana). En caso de glucemia inferior a 140 mg/dl, reducir la dosis de insulina un 10-20%. En caso de valores de glucemia superiores a 360mg/dl, aumentar la dosis de un 10-20% para reducir el riesgo de síntomas de cetosis.

Cuando se decida empezar tratamiento con insulina en el paciente hospitalizado, se puede utilizar el algoritmo de la *American Diabetes Association (ADA)*¹³. Dosis diaria total de insulina: empezar con 10 U (o 0,1-0,2 U/kg) de insulina basal una vez al día. En caso de necesitar añadir análogo rápido, empezar con 4 U (o 0,1 U/kg) antes de la comida donde hemos encontrado el valor de glucemia más elevado (o en caso de necesitar una pauta bolo-basal antes de desayunar-comida y cena).

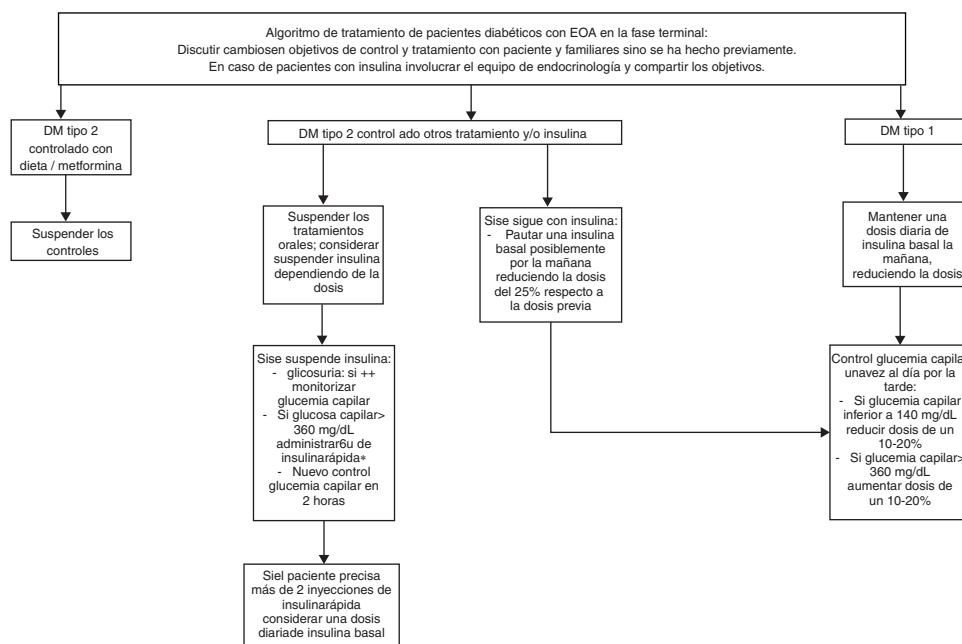


Figura 1 Algoritmo.

Hiperglucemia por glucocorticoides

Distintos estudios estiman que entre el 30 y el 80% de pacientes ingresados en una unidad de cuidados paliativos recibirán tratamiento con corticoides¹⁴.

El tratamiento con estos fármacos puede causar una descompensación glucémica importante en pacientes con diabetes preexistente («hiperglucemia por corticoides») o causar un inicio de diabetes en pacientes sin antecedentes («diabetes por corticoides»). Los criterios diagnósticos de diabetes por corticoides son los mismos que se emplean para la diabetes en general¹⁵: en la población de pacientes con EOA, los dos más importantes son glucemia en ayunas > 126 mg/dl o glucemia random > 200 mg/dl o una HbA1c > 6,5%. Es importante resaltar que las alteraciones de la glucemia en pacientes en tratamiento corticoide suelen ser posprandiales y típicamente empiezan alrededor de 4-6 h tras la toma de estos medicamentos¹⁶. Por esta razón, la medición única de la glucemia en ayunas podría subestimar la presencia de hiperglucemia por corticoides y, por lo tanto, sería aconsejable controlar el valor de glucemia posprandial de la mañana o de la tarde.

Otro punto a destacar es que la vida media del corticoide empleado se relaciona con la aparición y la duración de los efectos sobre la glucemia. En pacientes en tratamiento con prednisona y otros corticoides de acción intermedia administrados en una única toma diaria por la mañana, las alteraciones glucémicas serán evidentes a primera hora de la tarde. En contra, personas en tratamiento con corticoides más potentes y de larga duración como la dexametasona, o los tratamientos con más de una toma diaria, pueden presentar alteraciones más sostenidas de la glucemia, sobre todo posprandial, a lo largo del día, con normalización de los niveles en ayunas 24 h tras la toma del fármaco¹⁴. Estos aspectos se han de tener en cuenta a la hora de planificar una gestión

individualizada de los pacientes con hiperglucemia inducida por corticoides.

La prevalencia de hiperglucemia en pacientes con EOA en tratamiento con glucocorticoides se ha evaluado en dos estudios. Si se considera solo la hiperglucemia sintomática inducida por corticoides, la prevalencia en personas con EOA en atención domiciliar es del 3%¹⁷. En un estudio retrospectivo¹⁸ sobre 134 pacientes ingresados en una unidad de cuidados paliativos en tratamiento con corticoides y sin historia de diabetes previa, 42 (31%) presentaron glucemia posprandial superior a 200 mg/dl y 15 (11%) una glucemia en ayunas por encima de 126 mg/dl. Entre los pacientes con glucemia posprandial superior a 200 mg/dl, 15 (35%) presentaron valores > 270 mg/dl. En este estudio, la alteración de la glucemia en ayunas se usó como criterio para diagnosticar la forma de diabetes inducida por corticoides, debido a que los autores la consideraron un parámetro más fiable que la sola glucemia posprandial. De los 15 pacientes con glucemia en ayunas superior a 126 mg/dl, 5 (33%) presentaron picos de glucemia por encima de 360 mg/dl junto con síntomas de hiperglucemia. El único factor de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia fue la dosis de glucocorticoides¹⁸. Generalmente, la historia familiar de diabetes y el índice de masa corporal se consideran factores de riesgo para la ocurrencia de diabetes por corticoides además de la dosis y de la duración del tratamiento con estos medicamentos¹⁴. A conclusiones similares llega también un estudio en pacientes con cáncer que habían recibido quimioterapia y también tratamiento con corticoides¹⁹. En este análisis de 90 pacientes, el 59% desarrolló valores de glucosa superiores a 144 mg/dl, el 32% de los cuales con valores superiores a 200 mg/dl. El factor de riesgo más importante fue la dosis de glucocorticoides, mientras que los tradicionales factores de riesgo para diabetes no se relacionaron con el desarrollo de hiperglucemia en esta población. El periodo

en el que resultó más probable la detección de valores alterados de glucemia fue entre 4 y 6 h tras la administración de los corticoides y poco después de la primera comida tras el tratamiento.

En conclusión, en personas con EOA en tratamiento con corticoides es recomendable monitorizar los niveles de glucosa, sobre todo posprandial. Los factores de riesgo conocidos para hiperglucemia se han de tener en cuenta, pero no parecen ser tan importantes en cuanto a la dosis de corticoide empleada.

En relación con la frecuencia de controles, sería aconsejable un control de la glucemia capilar 2 h después de la comida o antes de cenar, por lo menos durante los primeros días, para ajustar el tratamiento. En situaciones de enfermedad más avanzada o terminal en las que se empiece un tratamiento con corticoides se podría evaluar la glucemia capilar solo en caso de fuerte positividad de la glicosuria o limitar los controles a uno al día, por la tarde.

El tratamiento de la glucemia en estos casos sigue un algoritmo parecido al de la hiperglucemia, con una atención especial en la glucemia de la tarde. Se pueden emplear una sulfonilurea como la gliclazida o una insulina intermedia (isófana NPH) por la mañana. En caso de dosis múltiples de glucocorticoides, la administración de gliclazida 2 o 3 veces al día o insulina intermedia 2 veces al día aumentaría el riesgo de hipoglucemia. En estos casos es preferible una insulina basal como glargina o detemir.

En pacientes con diabetes conocida que empiezan tratamiento con glucocorticoides se recomienda el control de la glucemia capilar (en alternativa, las guías recomiendan la glucosuria) después de comer o antes de cenar y el tratamiento se debería adecuar en caso de valores repetidos superiores a 270 mg/dl. Se puede empezar con gliclazida 30 mg por la mañana y aumentar de 30 hasta 120 mg hasta alcanzar valores por debajo de 270 mg/dl. Si el paciente ya está tomando la dosis máxima de sulfonilurea o con esta dosis no controla los niveles de glucosa, se puede empezar tratamiento con insulina basal (suspender las sulfonilureas cuando se empieza insulina). La dosis recomendada para empezar son 10 U de insulina glargina, levemir o isófana una vez al día, aumentando 4 U al día en caso de no controlar los niveles de glucemia.

En pacientes en tratamiento con insulina basal puede ser necesario aumentar la dosis de insulina basal o añadir un análogo rápido de insulina, empezando con 5 U antes de comer o pasar a esquemas más complejos (basal + análogo rápido en desayuno-comida y cena) en caso de múltiples dosis de corticoides.

Conclusiones

El tratamiento de la diabetes en personas con EOA puede representar un factor de mayor complejidad asistencial para el equipo de cuidados paliativos y causar situaciones más estresantes en el paciente y su familia. No existen estudios en esta población de pacientes acerca del número y de la frecuencia de controles de la glucemia, del tratamiento más adecuado ni de los objetivos de control glucémico. Por esta razón, es indispensable adaptar el protocolo de control de la diabetes en personas con EOA a la propia realidad asistencial con la colaboración de los servicios de endocrinología. Creemos importante establecer un protocolo para el manejo

de la diabetes en pacientes con EOA para mejorar la asistencia, simplificar las pautas de tratamiento y reducir la carga emotiva añadida que las decisiones sobre el manejo de la glucemia en enfermos terminales pueden conllevar. En particular, sería deseable realizar pronto un proceso de consenso entre expertos de cuidados paliativos y endocrinólogos para elaborar y validar las estrategias de manejo más recomendables en este complejo contexto clínico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. King EJ1, Haboubi H, Evans D, Baker I, Bain SC, Stephens JW. The management of diabetes in terminal illness related to cancer. *QJM*. 2012;105:3–9.
2. McCoubrie RL, Jeffrey D, Paton C, Dawes L. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: A case note audit and guidelines. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14:244–8.
3. Dionisio R, Giardini A, de Cata P, Pirali B, Rossi S, Negri EM, et al. Diabetes Management in End of Life: A preliminary report stemming from clinical experience. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015;32:588–93.
4. Ciałkowska-Rysz A1, Kowalczyk M, Gottwald L, Kaźmierczak-Lukaszewicz S. The comparison of common cancer types and the coincidence of concomitant chronic diseases between palliative home care patients in Lodz Voivodeship and the general Polish population. *Arch Med Sci*. 2012;4:496–503.
5. Poulson J. The management of diabetes in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:339–46.
6. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: An acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015;138:43–52.
7. Rehman A, Setter SM, Yue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diab Spectrum*. 2011;24:234–8.
8. Seaquist ER1, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al., American Diabetes Association; Endocrine Society. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1845–59.
9. Nagase M1, Okamoto Y, Tsuneto S, Tanimukai H, Matsuda Y, Okishiro N, et al. A retrospective chart review of terminal patients with cancer with agitation and their risk factors. *J Palliat Med*. 2012;15:1185–90.
10. Currow DC1, Agar MR, To TH, Rowett D, Greene A, Abernethy AP. Adverse events in hospice and palliative care: A pilot study to determine feasibility of collection and baseline rates. *J Palliat Med*. 2011;14:309–14.

11. Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. Management of diabetes during the last days of life: Attitudes of consultant diabetologists and consultant palliative care physicians in the UK. *Palliat Med.* 2006;20:197–203.
12. End of Life Diabetes Care Strategy 2nd ed 2013: http://www.leicestershirediabetes.org.uk/uploads/documents/V2EOL_Full_Doc.pdf.
13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2012;55:1577–96.
14. Denton A, Shaw J. Corticosteroid prescribing in palliative care settings: A retrospective analysis in New Zealand. *BMC Palliat Care.* 2014;13:7.
15. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes.* 2014;6:9–20.
16. Zarkovic M, Beleslin B, Ciric J, Penezic Z, Stojkovic M, Trbojevic B, et al. Glucocorticoid effect on insulin sensitivity: A time frame. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:238–42.
17. Mercadante S, Fusco F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer.* 2001;9:386–9.
18. Pilkey J, Streeter L, Beel A, Hiebert T, Li X. Corticosteroid-induced diabetes in palliative care. *J Palliat Med.* 2012;15:681–9.
19. Harris D, Barts A, Connors J, Dahl M, Elliott T, Kong J, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia is prevalent and unpredictable for patients undergoing cancer therapy: An observational cohort study. *Curr Oncol.* 2013;20:e532.