



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Uso de incretinas frente a insulina en el tratamiento de  
pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados**

**Alumno: Jesús Oliva Navarro**

**Tutor: Rosario Sánchez Martínez**

**Curso: 2015-2016**

## **RESUMEN**

Propuesta de ensayo clínico aleatorizado para valorar seguridad y eficacia de esquema de tratamiento basado en incretinas junto con insulina frente al standard actual terapia bolo-basal en pacientes hospitalizados. La seguridad que aportan las nuevas terapias frente a diabetes, y su eficacia, pueden hacer posibles un control adecuado de las glucemias en pacientes hospitalizados, reduciendo además el riesgo de hipoglucemias.

Material y métodos: Ensayo clínico aleatorizado prospectivo en Hospital Clínico Universitario, incluyendo pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 que ingresen en planta de hospitalización de medicina interna, excluyendo a pacientes críticos o que precisen tratamiento quirúrgico. Se establecen 2 ramas de tratamiento, con outcome primario el control de la glucemia media, y outcomes secundarios la estancia hospitalaria, las hipoglucemias registradas, los eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa.

Hipótesis: plantear alternativa más segura e igual de eficaz a la actual recomendación de las guías de práctica clínica.

## **ABSTRACT**

Proposal randomized clinical trial to assess safety and efficacy of incretin therapy scheme with insulin compared to standard current basal-bolus therapy in hospitalized patients. Safety provided by new therapies against diabetes, and their effectiveness, may make possible an adequate glycemic control in hospitalized patients, reducing the risk of hypoglycemia.

Material and methods: Randomized prospective clinical trial at University Hospital, including patients with a previous diagnosis of type 2 diabetes mellitus who enter hospital ward of internal medicine, excluding critically ill patients or those requiring surgical treatment. Two treatment arms, establishing as primary outcome control mean glycemia, and secondary outcomes hospital stay, registered hypoglycaemia, cardiovascular events and all-cause mortality.

Hypothesis: raise a therapy safer and as effective as insulin, the current recommendation of clinical practice guidelines alternative.

## **PALABRAS CLAVE**

“terapia basada en incretinas” “diabetes mellitus” “hospitalizados” “hipoglucemia” “eficacia y seguridad” “terapia basal-bolus” “inhibidor dipeptidil peptidasa IV”

## **KEYWORDS**

“incretin based therapy” “diabetes mellitus” “hospitalized” “hypoglycemia” “efficacy and safety” “basal-bolus therapy” “dipeptyl peptidase IV inhibitor”.

# ÍNDICE

1. ASPECTOS PRELIMINARES	
1. Resumen	2
2. Abstract	2
3. Palabras clave/Keywords	2
2. TRABAJO FIN DE MÁSTER	
1. Estado actual de la cuestión	4
2. Hipótesis	5
3. Objetivos	6
4. Metodología	
1. Diseño	7
2. Sujetos	8
3. Tamaño muestras y procedimiento	9
4. Variables estudio	11
5. Recogida de variables	12
6. Análisis de datos	13
7. Dificultades y limitaciones	14
5. Plan de trabajo	16
6. Aspectos éticos	17
7. Aplicabilidad	17
8. Presupuesto	18
9. Recomendaciones	19
3. BIBLIOGRAFÍA	20
4. ANEXOS	22

## ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

Recientes estudios epidemiológicos fijan la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en la población española en un 12%<sup>1</sup>. La elevada prevalencia sumado al envejecimiento de la población con la comorbilidad asociada, hace que la proporción de pacientes ingresados que requieran un control glucémico estrecho vaya en alza.

Está demostrado que un control glucémico estricto es sumamente beneficioso, tanto en lo referente a la estancia hospitalaria media como en el desarrollo de complicaciones intrahospitalarias, tales como infecciones de herida quirúrgica, problemas renales, respiratorios y, bacteriemias<sup>2-5</sup>. Es sobradamente conocida la relación de las situaciones de estrés junto con la elevación de la glucemia plasmática<sup>6-7</sup>.

Por lo tanto las guías clínicas recomiendan el uso de una terapia basal bolus, combinando el uso de una insulina de acción lenta basal, con bolos de insulina de acción rápida o ultrarrápida<sup>8-11</sup>. La formulación más extendida es el cálculo de 0.3 a 0.5 UI/Kg de peso (repartidas en un 50-60% en dosis de basal o “lenta” y un 40-50% de bolos, a repartir en los 3 tomas).

Sin embargo hay series que cifran el riesgo de hipoglucemia con el uso de este esquema basal-bolus hasta en un 32% de los pacientes<sup>12-14</sup>. Por lo tanto no son pocos los clínicos que bogan por la búsqueda de esquemas más seguros, aunque en ocasiones se trate de alternativas con mayor coste<sup>15</sup>.

Con la aparición de nuevas terapias en materia de tratamiento antidiabético como es las terapias basadas en las incretinas, desplazando a fármacos clásicos, peor tolerados y con menor seguridad, surgió una corriente de opinión acerca del posible beneficio que supondría su uso no sólo en pacientes en el ámbito ambulatorio, sino también en momento agudos de hospitalización. Entre las grandes ventajas están su bajo riesgo de provocar hipoglucemias, así como la demostración de que la sitagliptina produce un descenso de la hemoglobina glicosilada, sin incrementar los eventos cardiovasculares<sup>16</sup>. Umpierrez y colaboradores realizaron una revisión bibliográfica en 2013 acerca de los usos de la terapia basadas en incretinas (iDPP-IV y análogos de la GLP-1) asociados a insulino terapia en pacientes hospitalizados en diversos ámbitos, con estudios de poca potencia por lo limitado del número de participantes. Encontraron un riesgo disminuido de hipoglucemias, con un buen control crónico e incluso la ventaja de contrarrestar alguno de los efectos de las hormonas de estrés hiperglucemiantes. Coligieron que faltaban ensayos clínicos largos randomizados<sup>17</sup>. Por lo que posteriormente el equipo del autor llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado con una muestra importante (n=90) en el que comparaban el

uso de un inhibidor de la DPP-IV, en su caso sitagliptina) asociado o no a insulina, frente a la terapia clásica de la bolo-basal<sup>18</sup>. El resultado del estudio de no inferioridad fue prometedor, demostrando que los días de estancia eran similares, la efectividad de los esquemas en la glucemia media también e incluso que mejoraban el perfil de seguridad con menos hipoglucemias.

Una vez que intentamos aplicar esa estrategia a nuestro medio faltan ciertas preguntas por responder. Una de las primeras sería si resulta más beneficioso ese abordaje más seguro en una población tan anciana como la de nuestro medio con una edad media de hospitalización en Medicina Interna de aproximadamente 75 años, teniendo en cuenta además la poca experiencia de estas terapias para edades superiores a los 80 años, pacientes que normalmente arrastran una morbilidad previa, como enfermedad renal crónica, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc... La razón para proponer este estudio es ampliar lo planteado en el citado ensayo clínico así como en la literatura, con estudios de poca potencia con muestras pequeñas.

En la revisión bibliográfica llevada a cabo para abordar la cuestión se consultaron la base de datos Medline (Pubmed.gov) y EMBASE. Se utilizaron aquellas keywords que se consideraron de interés (“hospitalized”, “type 2 diabetes”, “incretin based therapy”, “insulin basal-bolus”, “hyperglycemia control” “hypoglycemia”). Se revisaron artículos a texto completo y abstract tanto en español como en inglés, marcando como límite los últimos 10 años.

En busca del ámbito de los ensayos clínicos se realizó un búsqueda en Triptdatabase (metabuscador) que facilita un algoritmo de búsqueda usando la pregunta PICO (se utilizó hospitalized type 2 diabetes; incretin based therapy; insulin; hyperglycemia control). Entre los resultados aparecen 19 ensayos clínicos de los cuales 3 de ellos utilizan terapias basadas en incretinas en pacientes hospitalizados, uno de ellos usando exenatida, y los otros dos sitagliptina.

## **HIPÓTESIS**

Dada la enorme prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en la población, y la necesidad de mantener un buen control glucémico que evite la comorbilidad y alargue la estancia hospitalaria, plantear que un sistema combinado de una insulina basal junto con un antidiabético oral (inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV) con un buen perfil de seguridad frente a la hipoglucemia puede ser igual de efectivo pero más seguro que la pauta basal-bolus tal y como se aplica en nuestro medio. Se establece pues la comparación de no superioridad entre los dos brazos del estudio.

## **OBJETIVOS**

Valorar la seguridad y la eficacia de la terapia basada en incretinas (inhibidor de la DDP-IV) junto con insulina basal frente al esquema de terapia basal-bolus en paciente hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en un Hospital clínico Universitario.

Formulada como pregunta PICO

**P:** paciente diabéticos tipo 2 hospitalizados en el área de Medicina Interna.

**I:** uso de terapia basada en las incretinas (iDPP IV) más insulina basal

**C:** uso de pauta de insulina basal-bolus

**O:** control de glucemia



## METODOLOGÍA

### DISEÑO

Se plantea un ensayo clínico aleatorizado en Hospital Clínico Universitario Rafael Méndez de Lorca (Región de Murcia). Se trata de un hospital de Segundo nivel.

Hay una media de ingresos por día de 15.8 durante el periodo estival. Dentro de esos ingresos padecen diabetes mellitus tipo 2 el 31% de los paciente ingresados con una edad media de 74,12  $\pm$ 14,33 años.

Para la inclusión de los pacientes en el estudio, estos deberán ser mayores de edad, mantener sus funciones superiores conservadas y deben haber leído, entendido y firmado el consentimiento informado que se les facilitará. Además los participantes podrán abandonar el ensayo en cualquier momento sin que ello suponga un menoscabo o perjuicio en la asistencia sanitaria. Se adjunta como Anexo 1 el consentimiento informado.

En aras de conseguir unos grupos homogéneos se llevaría a cabo una aleatorización mediante muestreo estratificado.

Estableceríamos dos brazos del estudio clínico, el primero con la intervención a estudiar, usando un inhibidor de la DPP IV por vía oral (sitagliptina) con posología 100 mg/24 horas más una dosis de insulina basal administrada a las 23 horas (0.15 UI/Kg de peso), y un segundo brazo de terapia insulínica basal-bolus usando un total de insulina de 0.4 UI/Kg repartida en un 50 % insulina basal (glargina) y un 50% en 3 bolos de insulina de acción rápida (glulisina). En caso de hiperglucemia definida como glucemia >180 mg/dl se realizará correcciones, independientemente del brazo siguiendo el esquema propuesto por la Sección de Endocrinología de nuestro centro.

	A <40 UI/día o <60 kg	B 40-80 UI/día o 60-90 Kg	C >80 UI o >90 Kg
<80 mg/dl	-1	-1	-2
80-150 mg/dl	0	0	0
150-199 mg/dl	+1	+1	+ 2
200-249 mg/dl	+ 2	+ 3	+ 4
250-299 mg/dl	+ 3	+ 5	+ 7
300-349 mg/dl	+ 4	+ 7	+ 10
>350 mg/dl	+ 5	+ 8	+ 12

Tabla 1. Pauta de corrección con insulina glulisina.

En el caso de presentar insuficiencia renal, se tendrá en cuenta el ajuste de dosis de acuerdo con ficha técnica y el aclaramiento de creatinina (ClCr). Así un ClCr entre 30-50 ml/min modificará la dosis de sitagliptina a 50 mg/24 horas, y un ClCr de <30 ml/min a 25 ml/min.

Se aleatorizarán en 2 brazos de distribución homogénea 1:1. Se seguirá al paciente durante su estancia hospitalaria, no planteándose seguimiento sea cual fuere la terapia antidiabética al alta.

Todo el personal que fuere a participar en el ensayo clínico deberá firmar un documento de confidencialidad que se añade al implícito secreto médico profesional.

La propuesta de ensayo clínico se presentará ante el comité de ética de investigación del Hospital Clínico Universitario Rafael Méndez (Área III del Servicio Murciano de salud), debiendo a su vez registrarse en el Registro español de estudios clínicos (Reec; [Http://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml](http://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml)). Las instrucciones y la documentación para tal fin se adjuntan como Anexo 2.

No se estima oportuno proceder a establecer un ciego, dado que no aportaría ventajas significativas, además de suponer una molestia para el paciente pues que además del consabido tratamiento, debería recibir tanto un placebo oral como subcutáneo. Independientemente del brazo del estudio, el resto del tratamiento y terapias quedan a criterio médico, incluyendo (aunque recogidos en los datos) el uso de esteroides a las dosis precisas. Respecto a las hipoglucemias deberán obviarse aquellas que sucedan en las primeras 24 horas de ingreso, puesto que podrían ser debidas a la vida media de fármacos antidiabéticos que el paciente tome previamente (metformina, sulfonilureas, secretagogos).

El *Objetivo primario* del estudio será el control glucémico del paciente (midiendo la glucemia capilar media). Como *objetivos secundarios* estarán el número de hipoglucemias en ambos grupos así como su intensidad y repercusión clínica, número de episodios de hiperglucemia, días de estancia hospitalaria, mortalidad por cualquier causa, y complicaciones asociadas a diabetes mal controlada (infecciones de heridas/escaras, neumonía, bacteriemia, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria aguda), los diferentes eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio...) e intolerancia al uso de terapia basada en incretinas.

## **SUJETOS**

Se ofrecerá la inclusión en el ensayo a todos los pacientes ingresados en el Área de Medicina Interna, mayores de edad, que cumplan los criterios de inclusión del estudio, que son un diagnóstico de diabetes mellitus previa al ingreso mayor de 3 meses, tratamiento en domicilio con

dieta, antidiabéticos oral o estos combinados con una insulina basal. Deberán ser mayores de edad, sin enfermedad mental que le impida dar su consentimiento, que debe ser leído, comprendido y firmado. Se aceptará cualquier patología que haya desencadenado el ingreso salvo cetoacidosis o descompensación hiperglucémica hiperosmolar o pancreatitis aguda o crónica. La edad superior a 80 años, el uso de esteroides (de manera aguda o crónica) así como la insuficiencia renal en cualquier estadio no serán criterios de exclusión.

Dichos criterios de exclusión incluyen el debut diabético y las causas de ingreso antes comentadas, el embarazo, la enfermedad mental de cualquier tipo, el ingreso en área distinta a la del Servicio de Medicina Interna (Áreas quirúrgicas o Unidad de Cuidados Intensivos). El paciente debe tener una estancia hospitalaria prevista mayor de 72 horas. Por último se excluirá a aquellos pacientes que deban mantenerse en dieta absoluta o con nutrición parenteral.

Se excluye diagnóstico menor de 3 meses, o pauta de insulino terapia basal bolo en domicilio.

Criterios de inclusión:

- Diabetes mellitus tipo 2.
- Ingreso en hospitalización de Medicina Interna.
- Alimentación por vía oral o nutrición enteral.
- Edad > 18 años.
- Firmar el consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Diabetes mellitus debut
- Insulinización domicilio
- Ingreso en Cirugía, UCI
- Nutrición parenteral, dieta absoluta
- Antecedentes de pancreatitis crónica
- Historia de cetoacidosis
- Embarazo
- Enfermedad mental
- Ingreso previsto < 72 horas

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

**TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO**

Dado que el objetivo primario del estudio es el control glucémico medio, entendido por ideal aquel que sitúa la glucemia capilar media entre 70-140 mg/dl, acudimos a la literatura que fija la proporción de pacientes bien controlados con el esquema basal bolus en un 66%, Respecto al porcentaje previsto con el uso de esquema sitagliptina + insulina glargina sólo encontramos como referencia un ensayo clínico que lo fija en 43±28 (15 a 71%). Usando EPIDAT para el cálculo muestras en contraste de hipótesis calculamos:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	1	2	Total
80,0	73	73	146

Tanto el diseño del estudio como sus resultados esperables están cerca de lo realizado por Umpierrez y colaboradores, y la hipótesis es que el resultado en la glucemia media de los pacientes será similar, pero dado que se reclutarán pacientes ancianos, con insuficiencia renal, broncopatía, etc... usamos el porcentaje que ofrece la literatura (en el ensayo clínico citado la proporción de control y su intervalo de confianza era casi idéntico al del esquema con sitagliptina).

Al ingreso, a todo paciente que cumpla los criterios de inclusión, se le ofrecerá formar parte del ensayo clínico, siempre que no presente algún criterio de exclusión.

Tras entregar, explicar, comprender y firmar el consentimiento informado, todos los pacientes serán pesados, medidos, debidamente recogidos los datos clínicos de interés para ser posteriormente aleatorizados para participar en uno de los dos brazos. No se enmascarará el tratamiento a recibir, explicándoseles que ambos brazos presentan una seguridad y eficacia previamente contrastada. Los pacientes recibirán uno de los dos esquemas, y dieta para diabéticos, con las Kcal que se apliquen a su edad, peso y talla, usando para ello la ecuación de Harris Benedict (contando los modificadores de una situación de estrés, así como el gasto por actividad que en el caso de hospitalización suele ser sedentarismo).

<b>Fórmula de Harris-Benedict</b>			
GEB: $665 + 9,6 P + 1,85 T - 4,6 E$ (mujeres)			
$665 + 13,7 P + 5 T + 6,8 E$ (varones)			
<b>Fórmula OMS (1985)</b>			
GEB: $10,5 P + 596$ (hombres)			
$13,5 P + 487$ (varones)			
GEB: gasto energético basal    P: peso    T: talla    E: edad			
<b>Factor de actividad</b>		<b>Factor de estrés</b>	
Reposo 1,1-1,2		Cirugía/infección 1,3	
Actividad ligera 1,3		Sepsis 1,4-1,6	
Actividad moderada 1,5		Politraumatismo 1,5-2	
Actividad intensa 1,8		Gran quemado 1,8-2	

Tabla 3. Ecuación de Harris Benedict

Se realizará medición de glucemia capilar en ayunas antes de desayuno (07:30 horas), comida (13:00 horas), cena (20:30 horas) y previa a la noche (23:00 horas). En caso de cualquier urgencia, necesidad de valoración o sintomatología de reciente aparición, se tomará de nuevo la glucemia capilar, tantas veces como sea necesario. Las horas de las tomas podrían variar sensiblemente en función de las horas de servicio de las comidas, así como si el paciente en estudio no estuviese en la habitación (pruebas complementarias, tratamiento) en ese momento. Se

usará para la medición de glucemia capilar el mismo aparato de medida (Star Strip Xpress, de Nova Biomedical®) con idéntico calibrado e iguales tiras reactivas. Se anotarán todas las glucemias para después realizar una determinación de la media de las mismas y poder incluir al paciente en un subgrupo de control. En función de la glucemia se aplicará la pauta de corrección previamente adjuntada. En caso de precisar correcciones con insulina rápida se modificará en ambos brazos la dosis de insulina glargina, subiendo de 2 en 2 UI cada día. En caso de precisar 3 o más correcciones por glucemias >320 mg/dl se subirán 4 ó 6 UI de insulina glargina (se dejara a criterio del clínico responsable); y en caso de repetirse más de 2 días en el brazo de iDPP-IV + insulina se considerará fracaso terapéutico, se cambiará a esquema bolo-basal y el paciente será sacado del estudio. Se deberá hacer hincapié en no caer en la inercia de tratamiento, y la dosis de insulina debe ser revisada y ajustada si precisa a diario, siempre teniendo en cuenta factores hiperglucemiantes que podrían desaparecer en las siguientes horas (dosis de esteroides endovenosos, verbigracia). En caso de presentar hipoglucemia asintomática (considerada como tal glucemia capilar 40-70 mg/dl) se procederá a su registro y a disminuir dosis de glargina, de modo similar de 2 en 2 UI. En el caso de que aparezcan síntomas de hipoglucemia o ésta baje de 40 mg/dl (aún asintomática) se procederá según esquema de protocolo de actuación, con toma de bebida azucarada (zumo fruta o agua con azúcar blanquilla) si el paciente mantiene un adecuado nivel de consciencia, o infusión de solución glucosada (Glucosmon®) en el caso de deterioro de nivel de consciencia. En caso de 2 o más hipoglucemias <40 mg/dl o mal toleradas por sintomatología (ascenso del umbral adrenérgico) el paciente será sacado del estudio.

## VARIABLES ESTUDIO

Las variables a recoger serían:

### **Cualitativas:**

- Sexo (hombre/mujer)
- Tratamiento DM (dieta/ADO)
- Patología que condiciona el ingreso:
  - 0: Infecciosa
  - 1: Cardíaca
  - 2: Respiratoria
  - 3: Digestiva
  - 4: Nefrológica
  - 5: Otras
- Efectos secundarios (Sí/no)
- Uso de esteroides (Sí/No)
- Antecedentes Cardiovasculares (Sí/No)
- Eventos cardiovasculares (Sí/No)

### Cuantitativas

- Edad (años).
- Peso (kg)
- Índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>)
- Tensión arterial sistólica (mmHg)
- Tensión arterial diastólica (mmHg)
- Colesterol (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl)
- Duración de diabetes (meses)
- Glucemias (mg/dl)
  - 90-140 mg/dl
  - 140-180 mg/dl
- 180-260 mg/dl
- 260-320 mg/dl
- >320 mg/dl
- Hipoglucemias (mg/dl)
  - 40-70 mg/dl
  - <40 mg/dl
- Dosis media de insulina glargina (UI)
- Dosis rescate de insulina glulisina (UI)
- Estancia hospitalaria (días)
- Tasa de filtrado glomerular (ml/min)
  - >50 ml/min
  - 30-50 ml/min
  - <30 ml/min

## RECOGIDA DE VARIABLES

Para recoger los datos de los pacientes se creará un formulario con las variables en el programa de gestión de datos hospitalarios SELENE.

Al ingreso se medirá y pesará a todos los pacientes del estudio. Se recogerá el tratamiento previo para su diabetes mellitus tipo 2 (dieta, antidiabéticos orales, insulino terapia), y se realizará una analítica que incluirá determinación de Creatinina para estimar la función renal mediante la ecuación de Cockcroft-Gault, perfil de colesterol y triglicéridos, hemoglobina glicosilada, que sirve como marcador de la glucemia media de los últimos 90 días). Incluirá además cualquier determinación que su facultativo estime oportuno.

Como ya se ha descrito, se tomará la glucemia capilar 4 veces por día más todas aquellas veces que se estime oportuno. Cada día de estancia hospitalaria tendrá una casilla donde anotar la dosis total de UI de insulina glargina, la de insulina glulisina, así como la dosis total de rescates. Además se registrará cada evento de hipoglucemia (tanto asintomática como sintomática) así como cualquier hiperglucemia >320 mg/dl.

En caso de presentar cualquier tipo de efecto secundario que pudiese estar descrito en la ficha técnica del iDPP-IV (siendo los frecuentes hipoglucemia y cefalea, los poco frecuentes estreñimiento, mareo y prurito, y una lista de efectos sin frecuencia determinada, pero que deben tener en cuenta; se aporta lista en Anexo 3) se registrará y en función de su severidad se planteará sacar al paciente del estudio.

Uno de los *objetivos* del estudio es la aparición de eventos cardiovasculares, por lo que tanto los antecedentes en dicho punto, como la aparición de nuevos eventos deberá ser registrada. Definimos con evento cardiovasculares: angor estable, angor inestable, Síndrome coronario

agudo (con o sin elevación del segmento ST), insuficiencia cardíaca aguda, ictus isquémico, isquemia arterial de cualquier otra localización.

El seguimiento de los pacientes se realizará mientras estén ingresado. No se contabilizarán las posibles hipoglucemias en las primeras 24 horas del ingreso puesto que pueden deberse a un efecto residual de medicación antidiabética tomada previamente en domicilio. En caso de alta hospitalaria o cambio de cargo (por necesidad de un procedimiento quirúrgico, traslado intercentros, ingreso en UCI) cesará el seguimiento del estudio, así como en caso de fallecimiento, que obviamente deberá ser registrado, junto con la causa del mismo siempre que fuere posible.

## ANÁLISIS DE DATOS

Los formularios de recogida serán trasladados al software de tratamiento estadístico IBM SPSS Statistics (versión 23).

Los diferentes pasos a seguir en el análisis estadístico de la muestra serían:

### 1. Descripción de la muestra

Lo primero en el análisis de los datos es una valoración de la frecuencias de cada variable, como porcentaje de las categóricas (sexo, tipos de tratamiento previos de la diabetes...), así como medias en caso de las variables continuas. En el caso de las variables continuas se someterán a una prueba de normalidad, para comprobar que siguen una distribución normal (en caso contrario no valdría la media, debiendo definirse en función de la mediana).

### 2. Análisis de dos variables: contraste de hipótesis

El siguiente paso sería el de establecer la relación entre las variables. Resultados como saber si es mayor el peso en un sexo que en otro, o la edad a la que ingresan, o si la causa del ingreso influye en el número de hiper/hipoglucemias.

	Variable respuesta	
Variable exposición	Catagórica	Continua
Catagórica	Chi cuadrado	ANOVA
Continua	t deStudent	Regresión lineal simple

Tabla 4. Análisis dos variables

Existe la flexibilidad que en función de la distribución de las variables se aplicarán una serie de test u otros.

Por convenio internacional de la comunidad científica se fijará un intervalo de confianza del 95%, con una  $p < 0.05$  (error tipo I o  $\alpha$ ).

### 3. **Análisis multivariante**

Debido a las variables que planteamos, existe la muy alta probabilidad de que algunas de ellas actúen como factores de confusión, así las cifras de insulina precisadas, así como la hiperglucemia, pueden estar influidas por el uso de esteroides exógenos (hormonas pro hiperglucemiantes) por lo que necesitará una análisis multivariante, con determinación de una OR ajustada.

En caso de tratarse de una variable dependiente cuantitativa se usará siempre que la distribución fuere normal el análisis de regresión lineal múltiple. En caso de que la variable fuere cualitativa el modelo de regresión logística sería nuestra opción.

## **DIFICULTADES Y LIMITACIONES**

La primera dificultad que se debería encontrar es que incluir en el ensayo una población más “real” que en previo realizado con el esquema sitagliptina-insulina basal, hace probable que las cifras de control glucémico sean más dispares, por la frecuencia de patología respiratoria que precisa de corticoterapia, así como una mortalidad esperable a priori más alta.

La segunda dificultad estriba en que no proceder al cegamiento del personal asistencial hace posible que su actitud frente a los desequilibrios glucémicos o la sintomatología del paciente cambie de manera sutil, no haciendo los datos totalmente objetivos.

La tercera dificultad supone el hecho de que no se realizará una única determinación al día, que éstas abarcarán los distintos turnos de enfermería, junto con la localización en varias áreas de hospitalización (el Servicio de Medicina Interna dispone de dos alas, junto con otras camas en diversas áreas de hospitalización de especialidades) lo que aumenta las posibilidades de error en las medidas, o pérdida de datos. Se debe sumar que a la gran cantidad de personal fijo se suman los eventuales por las sustituciones y resto de incidencias.

Respecto a las limitaciones, el plantearlo como un estudio unicéntrico aunque metodológicamente se realizara todo según una práctica correcta, no dispararía dudas sobre la posibilidad de universalizar los datos (usamos cifras de población nacional de diabetes, y datos de ensayos internacionales para estimar nuestro tamaño muestral).

Los múltiples factores de confusión (tipo de patología, uso de esteroides, Enfermedad renal crónica, etc...) deberían solventarse con un adecuado análisis multivariante, pero hasta no recogidos los datos y analizados, no podremos saber cómo de fehacientes serán las conclusiones.

Excluir los pacientes de áreas quirúrgicas en un intento de minimizar los errores de recogida es otra limitación, junto con el hecho de que si bien la población del Área III es numerosa, no dispone del número de camas que otros centros regionales.



## PLAN DE TRABAJO

Como primer paso, una vez confeccionado el diseño adecuado, sin fallos metodológicos, se procederá a presentarlo ante la comisión regional de investigación. Una vez aprobado, se iniciará el reclutamiento de pacientes.

Se establece un periodo de tiempo del estudio (reclutamiento, tratamiento, recogida de datos) aproximado de unos 6 meses, tiempo estimado para el reclutamiento de los pacientes para unos resultados estadísticamente significativos.

Los cálculos se basan en el tamaño muestras a recolectar ( $n=146$  pacientes) teniendo en cuenta que en esta época del año el número medio de ingresos por día 15.8 (redondeamos a 16) de los cuales un 31% padece diabetes mellitus tipo 2, lo que nos deja unos candidatos diarios de 5 pacientes por día. En el peor de los casos un 75% de los candidatos no querrían/podrían entrar en el ensayo (menos de 72 horas de estancia, cumplir algún criterio de exclusión) por lo que asumimos la capacidad de reclutar en esta época del año 1 paciente al día. Sin poder intuir cuál será el ritmo en épocas del año con más carga asistencial (meses comprendidos entre Octubre y Marzo), planteamos iniciar el reclutamiento de pacientes a día 1 de julio de 2016 (una vez aprobado el ensayo por el comité de ética investigadora) para finalizarlo a priori 6 meses después, a día 1 de enero de 2017. En caso de superar el “n” antes del tiempo previsto podría darse por cerrada la primera fase del ensayo.

Se procederá a realizar una aleatorización estratificada de los sujetos del estudio, a fin de conseguir grupos homogéneos y resultados extrapolables. Como se comentaba previamente, se recogerán datos de los pacientes hasta el alta hospitalaria, abandono o pérdida de seguimiento (traslado intercentros, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos) o fallecimiento durante la estancia hospitalaria.

Una vez recogidos los datos se procederá a su análisis estadístico. En caso de sospechar una ineficacia marcada en la rama de la terapia basada en incretinas (fracaso definido como la necesidad de adoptar una pauta bolo basal ante hiperglucemia mantenida o efectos secundarios del iDPP-IV) se realizará un estudio preliminar, y los pacientes serán sacados del estudio.

Obtenidos los resultados estos habrán de ser de dominio público, y no falsearse, intentando publicar los resultados sean cuales sean, en un medio científico con el mayor factor de impacto posible.

## **ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA**

Como ha demostrado un ensayo clínico previo, el uso de terapia basada en las incretinas (concretamente sitagliptina) asociada a insulina se ha mostrado como una alternativa válida y segura a la terapia estándar recomendada por las guías de insulino terapia esquema basal-bolus. Sin embargo la población del estudio citado pecaba de ideal, obviando los pacientes ancianos así como el deterioro marcado de la función renal. Atendiendo a la ficha técnica de los fármacos a usar, y su ajuste y nivel de seguridad, y dado que están incluidos en los esquemas de tratamiento recomendados, no debe suponer un menoscabo en la seguridad ni beneficio del paciente, sino más bien todo lo contrario. De todos modos, siempre prevalecerá el criterio del médico encargado del caso.

Otro punto de vista es el monetario, pues si bien es cierto las moléculas comerciales de insulina son relativamente baratas, no lo son las terapias basadas en incretinas (iDPP-IV). Presuponiendo un similar control de la hiperglucemia (y con ello similar estancia hospitalaria media) quedaría saber si la teórica mayor seguridad (menos hipoglucemias) junto con la prevención de eventos cardiovasculares demostrada, podría suponer que ese mayor gasto inicial fuese un menor coste a largo plazo, teniendo en cuenta que si bien la gran mayoría de las hipoglucemias hospitalarias tienen una solución rápida, las hay que pueden conllevar secuelas a medio-largo plazo.

## **APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS**

La hipótesis principal del estudio es que tanto el esquema inhibidor de la DPP-IV más insulina como insulina bolo basal serán igual de eficaces en el control de la hiperglucemia del paciente hospitalizado. Se puede de manera clara presuponer que el nivel de control no será tan eficaz en ciertos supuestos, principalmente en aquellas patologías que precisen del uso de esteroides sistémicos o impliquen unas cifras de glucemia de difícil control (como parte de los cuadros de patología infecciosa). Pero es posible que en aquellos casos como las descompensaciones cardiovasculares el control con ambos brazos de tratamiento no sólo sea igual de efectivo, sino que los beneficios de la terapia basada en incretinas pueda servir para plantear un esquema igual de beneficioso, y todavía más seguro.

Está en boga además la posibilidad de usar los análogos de la GLP-1 (otra terapia cuya base es el uso de incretinas) para regular de manera incluso más eficaz la hiperglucemia y toda la cascada

inflamatoria consecuente. Un problema que nos encontramos a día de hoy es su elevado precio en el mercado, y si bien a nivel ambulatorio los resultados en cuanto a control de la glucemia, sobre todo a largo plazo con descensos interesantes de la hemoglobina glicosilada (que permite estimar el control medio de glucemia durante los tres últimos meses) así como descenso en el peso del paciente, su utilidad en una planta de hospitalización precisaría de un estudio debidamente reglado.

## **PRESUPUESTO**

El gasto medio por día de hospitalización por cada paciente en el Hospital no computaría necesariamente en el presupuesto del ensayo clínico, incluyendo las terapias farmacológicas, salvo aquellas determinantes en los brazos del estudio, la sitagliptina y las insulinas.

Así tomando como media unos 70 Kg de peso, en la rama de la insulina basal bolus, se precisaría de media unas 28 UI de insulina/día, lo que equivaldría a un gasto diario aproximado por paciente sería en tratamiento unos 0,968 euros/día. Mientras que en el brazo de insulina basal y sitagliptina (despreciando el monto de las correcciones con insulina glulisina) sería de 2,37 euros/día. Un 244% más en el brazo del iDPP-IV.

Dado que la recogida de las glucemias, así como los controles y correcciones son labor previamente instituida que no modifica la jornada laboral ni las obligaciones de enfermería no se contempla por el momento un gasto adicional. Se aplica un razonamiento similar a las tiras reactivas, los medidores de glucemia capilar, así como a las técnicas de laboratorio.

En el caso de la explicación y recogida de los consentimientos informados, así como el rellenado de los formularios para su posterior análisis tampoco se prevé necesidad de un desembolso económico, dado que será llevado a cabo por el investigador principal en su tiempo libre.

## RECOMENDACIONES

El papel de la terapia basada en las incretinas, tanto los iDPP-IV como los análogos de la GLP-1 se han mostrado eficaces a nivel ambulatorio, y la capacidad para mantener un adecuado nivel glucémico, junto con el bajo riesgo de hipoglucemias, y su capacidad de contrarrestar situaciones y hormonas prohiperglucemiantes, hace de su uso a nivel hospitalario una opción de futuro.

Son pocos y escasos los estudios realizados sobre el tema, con tamaños muestrales pequeños, ciertos defectos metodológicos y una población poco representativa.

Idealmente deberán llevarse a cabo nuevos estudios con iDPP-IV, como el propuesto en esta memoria, para ratificar que los datos obtenidos en el único ensayo clínico aleatorizado en la materia por el momento son válidos.

Al tiempo hay opiniones sobre la conveniencia de estudiar además el papel de los análogos de la GLP-1, que por una menor experiencia, y sobre todo por precio, presentan restricciones a nivel hospitalario.

La diabetes mellitus tipo 2 como parte del síndrome plurimetabólico, es una de las grandes patologías a las que como se enfrenta el facultativo de Medicina Interna (u otra especialidad de ámbito hospitalario) que condiciona en muchas ocasiones el devenir del enfermo, afectando de manera clara a la morbimortalidad. Cualquier herramienta segura y eficaz, será bienvenida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. C. Marcuello, A. L. Calle-Pascual, M. Fuentes, et al., "Evaluation of Health-Related Quality of Life according to Carbohydrate Metabolism Status: A Spanish Population-Based Study (Di@bet.es Study)," *International Journal of Endocrinology*, vol. 2012, Article ID 872305, 6 pages, 2012.
2. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in noncritical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *K Endocrinol Metab.* 2012; 97:16-38)
3. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care.* 2007; 30: 2181–2186.
4. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 564–569.
5. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care.* 2009; 32: 594–596.
6. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH: Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 2012, 40: 3180-3188.
7. Dungan K, Braithwaite SS, Preiser JC: Stress hyperglycemia. *Lancet* 2009, 373:1798-1807.
8. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care.* 2011; 34: 256–261.
9. Vasudev Magaji, MD, MS and Jann M. Johnston, MD. Inpatient Management of Hyperglycemia and Diabetes. *Clinical Diabetes* 2011 Jan; 29(1): 3-9
10. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-1131.
11. Schnipper JL, Magee M, Larsen K, Inzucchi SE, Maynard G; Society of Hospital Medicine Glycemic Control Task Force. Society of Hospital Medicine Glycemic Control Task Force summary: practical recommendations for assessing the impact of glycemic control efforts. *J Hops Med* 2008; 3(suppl.) 66-75.

12. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper and hypoglycemia among inpatients with diabetes: a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care*. 2007; 30: 367–369.
13. Kim Y., Rajan KB, Sims SA, Wroblewski KE, Reutrakul. Impact of glycemic variability and hypoglycemia on adverse hospital outcomes in non -critically ill patients. *Diabetes research and Clinical Practice*, 2014-03-01, Volumen 103, Número 3, Pages 437-443.
14. Boucai L, Southern WN, Zonszein J. Hypoglycemia associated mortality is not drug associated but linked to comorbidities. *Am J Med*. 2011; 124: 1028–1035.
15. Hincapié-García JA, Ramírez-Rincón A, Palacio-Barrientos A, Aristizábal-Henao N, Escobar-Marulanda JA, Torres-Grajales J, et al. Sitagliptina versus insulina en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2 Estudio comparativo de costos. *Rev CES Med* 2015; 29(1):89-100
16. Bode B, Amin A. Incretin-based therapies: review of the outpatient literature with implications for use in the hospital and after discharge. *Hosp Pract*. 2009 Dec;37(1):7-21.
17. Umpierrez GE, Schwartz S. Use of incretin-based therapy in hospitalized patients with hyperglycemia. *Endocrine practice*: September 2014, Vol 20, No 9, pp 933-944.
18. Swarts S, DeFronzo R, Umpierrez G. Practical implementation of incretin-based therapy in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2015 Mar;127(2): 251-257.
19. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3430-3435.

## ANEXO 1

### Consentimiento por escrito

Título del ensayo

**“Uso de incretinas frente a insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados”**

Yo \_\_\_\_\_ He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con Don Jesús Oliva Navarro (investigador principal del estudio).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo

Fecha

Firma del participante

## ANEXO 1 (cont.)

### Hoja de información para el participante

1. El objetivo del Ensayo Clínico “**Uso de incretinas frente a insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados**” consiste en estudiar un régimen terapéutico alternativo para el paciente afecto de Diabetes mellitus tipo 2 que ingresa en una planta de hospitalización convencional (entendiendo por ello que no ha de ser sometido a cuidados intensivos o procedimientos quirúrgicos/invasivos).
2. Metodología: de manera aleatoria usted será asignado a uno de los 2 grupos disponibles, recibiendo una de las opciones terapéuticas planteadas. Se recogerán datos de índole médica, mientras dure el proceso hospitalario, no requiriendo continuar el tratamiento una vez haya sido dado de alta. El esquema no interferirá con el criterio del facultativo encargado de su caso.
3. El uso de un antidiabético oral más insulina o terapia con 2 clases de insulina conocida como esquema bolo-basal. Todos los esquemas de tratamiento presentan probada eficacia y seguridad.
4. El ensayo busca comparar el tratamiento estándar que actualmente recomiendan las guías (insulinización durante la estancia hospitalaria) con alternativas que pueden ser igual de efectivas e incluso más seguras.
5. Las determinaciones de glucemia capilar serán un total de 4 diarias (ayunas al despertar y previa a las 3 comidas principales: desayuno, comida y cena). En caso de precisar, se llevarían a cabo tantas determinaciones de glucemia capilar como se estimase necesario. La glucemia capilar es una determinación de la glucosa en sangre mediante la extracción de una gota de sangre del pulpejo de uno de los dedos de la mano. La medición carece de contraindicaciones y no resulta en modo alguno peligrosa.
6. Dentro de los posibles efectos adversos los más destacables son la posibilidad de presentar alergia al fármaco asignado, por lo que sería retirado inmediatamente del estudio y tratado para tal fin. En el caso del inhibidor de la DPP-IV destacan la hiperglucemia y la posibilidad rara de padecer pénfigo bulloso. En el caso de insulina hipoglucemia; lipohipertrofia; reacciones en el punto de inyección.
7. La participación en el estudio es de carácter voluntario, pudiendo retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello suponga un menoscabo en la atención recibida, ni produzca perjuicio en su tratamiento.

8. En el manejo de los datos tanto personales como clínicos de todos los participantes se mantendrán en la más estricta confidencialidad, estando a disposición únicamente de los investigadores y el personal asistencial, previa firma de un documento de confidencialidad.
9. En caso de daño o lesión asociada a alguno de los medicamentos se actuará conforme a la Ley de medicamento.
10. El investigador responsable del estudio es Jesús Oliva Navarro, quien le facilitará las explicaciones pertinentes y se encargará de aclarar todas sus dudas. Método de contacto: email: [jesus.oliva@goumh.umh.es](mailto:jesus.oliva@goumh.umh.es) o a través de la secretaría de Medicina Interna del Hospital Universitario Rafael Méndez Lorca (Ctra Nacial 340, Km 589, 30817 Lorca. Teléfono centralita 968445501).



## ANEXO 2

### **Certificación de compromiso con los postulados éticos de ensayos clínicos**

D. Jesús Oliva Navarro con DNI 48500411-n en nombre y representación de la empresa Servicio Murciano de Salud, con poder bastante para ello, según escritura de poder que se acompaña, CERTIFICA Que la empresa Servicio Murciano de Salud como promotor de ensayo clínico titulado **Uso de incretinas frente a insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados** se compromete a realizarlo en las condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiendo los contenidos de la Declaración de Helsinki, como establece el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero (BOE nº33 de fecha 7-02-04) por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y la Ley 29/2006 de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Y para que conste y surta efecto se expide la presente certificación en

En Murcia a 02 de junio de 2016

Fdo.:

### **Compromiso del investigador**

D. Jesús Oliva Navarro

Hace constar

Que conoce y acepta participar como Investigador Principal, en el Hospital Clínico Universitario Rafael Méndez de Lorca, en el ensayo clínico de código .... de Protocolo Titulado: **Uso de incretinas frente a insulina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados.**

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Rafael Méndez de Lorca y por la Agencia Española del Medicamento.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios. Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración de :

(Nombre del investigador principal y colaboradores)

## **ANEXO 2 (Cont.)**

Documentación a presentar ante comité de ética investigadora del Área III del Servicio Murciano de salud (Lorca):

**1. Carta de acompañamiento.**

Irà firmada por el solicitante e identificarà el ensayo clínico mediante: a. Código de protocolo del promotor b. Título c. N° Eudra CT d. Centros, investigadores y servicios propuestos.

**2. Formulario de solicitud.**

**3. Protocolo.**

Para la elaboración del mismo se deben tener en cuenta las especificaciones recogidas en las guías de desarrollo de la directiva sobre el formato de solicitud y documentación referente a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos por las autoridades competentes y de dictamen sobre ensayos clínicos con medicamentos dirigidas a un Comité Ético.

**4. Manual del investigador.**

Cuando el medicamento/s se utilice en las condiciones de uso autorizadas podrá reemplazarse por la ficha técnica autorizada o, en su caso, en una información general equivalente a la de la ficha técnica aplicable a todas las especialidades farmacéuticas que tengan igual composición.

**5. Hoja de información para el sujeto de ensayo y consentimiento informado.**

La hoja de información destacará claramente:

1. la justificación para realizar el ensayo,
2. su pertinencia y sus objetivos,
3. deberá contener al menos todos los elementos enumerados en la sección correspondiente de las directrices de la Comunidad sobre las Buenas Prácticas Clínicas,

**6. Documentos sobre la idoneidad del investigador y sus colaboradores. o Currículum vitae actualizado y/u otros documentos relevantes que muestren la formación y experiencia en ensayos clínicos y en asistencia a pacientes.**

**7. Documentos sobre la idoneidad de las instalaciones.**

La evaluación de la calidad de las instalaciones se basará en una declaración por escrito realizada por el responsable asistencial del centro donde se realizará el ensayo.

- 8. Memoria Económica.**
- 9. Copia (específico para cada centro) de la póliza del seguro o del justificante de la garantía financiera del ensayo clínico o un certificado de ésta.**
- 10. Los procedimientos y material utilizado para el reclutamiento de los sujetos del Ensayo.**



## ANEXO 3

**Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia post-comercialización**

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
hipoglucemia <sup>†</sup>	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
dolor de cabeza	Frecuente
mareo	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
enfermedad pulmonar intersticial <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
estreñimiento	Poco frecuente
vómitos <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
pancreatitis aguda <sup>*,†,‡</sup>	Frecuencia no conocida
pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
prurito <sup>*</sup>	Poco frecuente
angioedema <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
erupción cutánea <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
urticaria <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
vasculitis cutánea <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de enfermedades exfoliativas de la piel</b>	
incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson <sup>*,†</sup>	Frecuencia no conocida
penfigoide bulloso <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
artralgia <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
mialgia <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
dolor de espalda <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
artropatía <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
función renal alterada <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida
insuficiencia renal aguda <sup>*</sup>	Frecuencia no conocida

\* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

† Ver sección 4.4.

‡ Ver a continuación *Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS*.