RESUMEN DE RESULTADOS

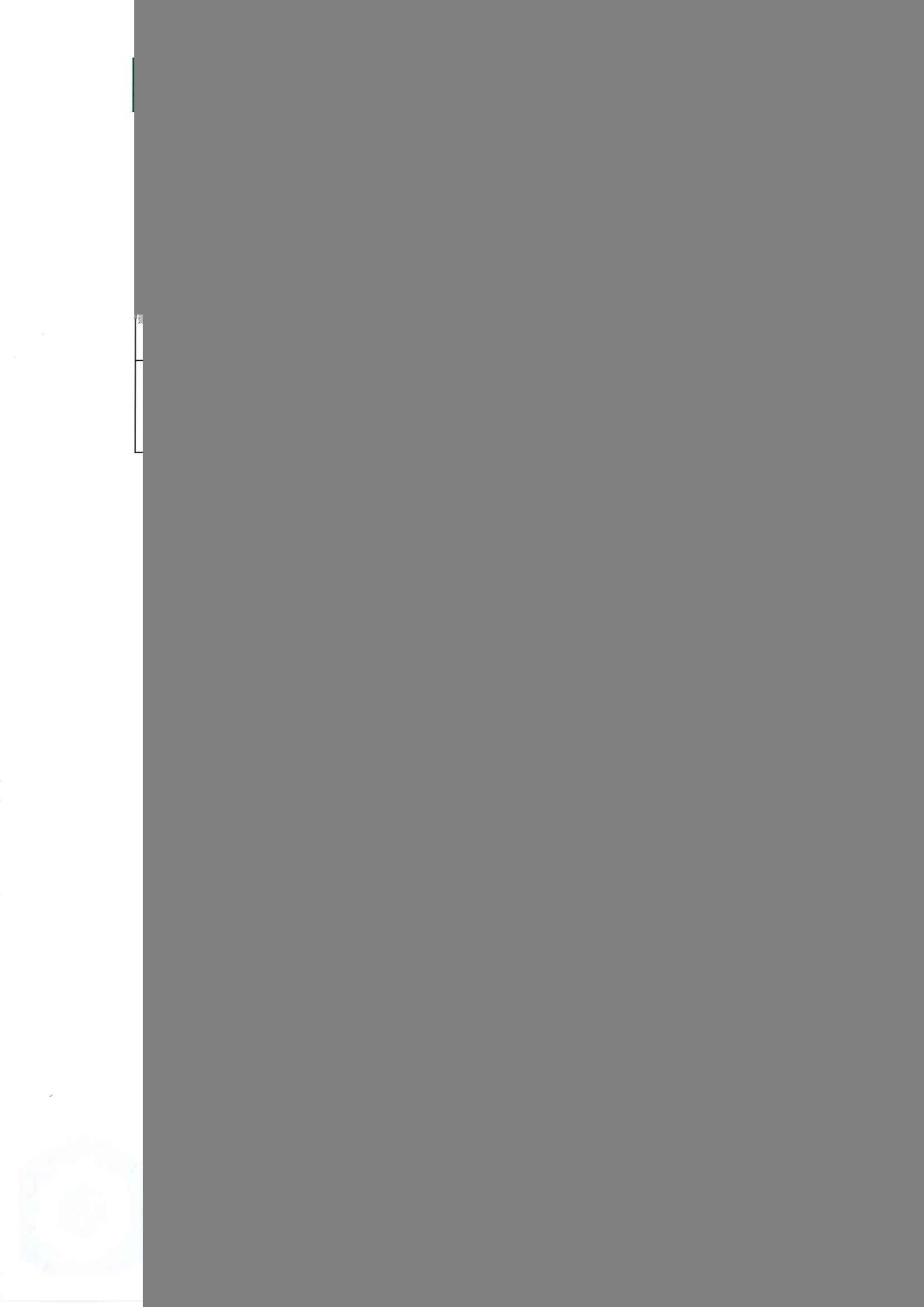
FECHA 19/02/2019

FPS-INSUPAR-2015-01 Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

La información de este documento es confidencial y es propiedad de la Fundación Progreso y Salud. Por tanto, la información no debe ser divulgada, publicada, revelada o transferida de cualquier otro modo a una tercera parte, en ninguna forma, sin consentimiento por escrito de la Fundación Progreso y Salud. Sin embargo, este documento puede ser revelado a los investigadores participantes, Autoridades Sanitarias competentes y correspondientes Comités Éticos bajo la condición de que respeten su naturaleza confidencial.

ÍNDICE

- APROBACIÓN DEL DOCUMENTO.....3
- ABREVIATURAS.....4
- INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO CLÍNICO.....4
- SUJETOS DEL ESTUDIO.....10
- FARMACOVIGILANCIA Y VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD.....16
- RESULTADOS.....19
- INFORMACIÓN ADICIONAL.....23



ABREVIATURAS

- **AA:** Acontecimientos Adversos
- **AAG:** Acontecimientos Adversos Graves
- **DM2**: Diabetes Mellitus tipo 2
- **EECC:** Ensayo Clínico
- **EEOO:** Estudio observacional
- **ICPS:** Investigación Clínica con Productos Sanitarios
- **NPT**: Nutrición Parenteral Total
- **RA:** Reacciones Adversas
- **RAG:** Reacciones Adversas Graves
- **RAGI:** Reacciones Adversas Graves e Inesperadas
- **IR:** insulina rápida
- **IG:** insulina glargina

1. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO CLÍNICO

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	
Título del estudio:	Insulina basal subcutánea versus intravenosa en pacientes diabéticos hospitalizadosno críticos que reciben nutrición parenteral total.
Código del protocolo:	FPS-INSUPAR-2015-01
EudraCT (si aplica):	2015-003954-42
Tipo de estudio:	Ensayo clínico
Medicamento/producto sanitario en investigación:	Insulina Regular: insulina humana producida en Saccharomyces cerevisiae por tecnología de ADN recombinante. Insulina Glargina: análogo de la insulina que presenta una duración de acción prolongada. La insulina glargina se obtiene por tecnología de ADN recombinante de Escherichia coli.

INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
CEI:	Comité Ético de Investigación Provincial de Málaga.
Objetivo principal del estudio:	Analizar el grado de control metabólico alcanzado en pacientes con DM2, mediante una pauta de insulina regular en la bolsa de nutrición parenteral (NP) más insulina glargina subcutánea, y su eficacia frente a la administración en exclusiva de insulina regular en la bolsa de NP.
Diseño general del estudio:	Ensayo clínico de práctica clínica habitual aleatorizado prospectivo con 2 grupos de tratamiento paralelos abierto en pacientes con DM2 que reciben NPT.

Antecedentes científicos del estudio:	Existe bastante literatura acerca del tratamiento intensivo con insulinoterapia en pacientes críticos. En la mayoría de estos estudios se combina la infusión de nutrición parenteral y/o de soluciones glucosadas, con la infusión de insulina mediante bombas de perfusión independientes de la NPT.En el año 2006 se comunicó por un grupo de farmacéuticos hospitalarios en España que hasta el 18% de los pacientes con NPT e hiperglucemia mayor a 200 mg/dL no recibían tratamiento con insulina y que casi el 57% sólo lo hacían mediante inyecciones subcutáneas. *(Marti-Bonmati E, Ortega-Garcia MP, Cervera-Casino P, et al. [Multicenter study on the prevalence of hyperglycemia among hospitalized patients with parenteral nutrition]. FarmHosp. 2006; 30:12-19).* El empleo de la insulina dentro de la bolsa de NPT, con ajustes de insulina rápida subcutánea cada 6-8 horas (o ultrarápida cada 4 a 6 h) es una práctica habitual en España y en otros países que permite, en muchos casos, alcanzar un control metabólico razonable de los pacientes, (*Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, et al. Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. Pharmacotherapy. 2015; 35(2):148-157*). El grupo GARIN y Cheng AYY, proponen como forma de administración de elección el empleo de insulina regular dentro de la bolsa de NPT. Concretamente, el grupo GARIN propone añadir insulina regular dentro de las bolsas de NPT en combinación con pauta de insulina rápida subcutánea (regular, no ultrarápida) cada 6-8 horas, en función de glucemias capilares, con ajustes a partir de 140 mg/dL*. (Olveira G, García-Luna PP, Pereira JL, et al. Recommen_ dations of the GARIN group for managing non-critically ill patients with diabetes or stress hyperglycaemia and artificial nutrition. Nutr Hosp. 27(6):1837-1849. // Cheng AYY. Achieving glycemic control in special populations in hospital: perspectives in practice. Can J diabetes. 2014; 38(2):134-138)*. Según nuestros trabajos, con estas pautas se consigue un control glucémico razonable (la gran mayoría con glucemias medias menores a 180 mg/dL), en personas con hiperglucemia de estrés y pre-diabetes (*Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, et al. Prevalence of Diabetes, Prediabetes and Stress Hyperglycemia, Insulin Therapy and Metabolic Control in Patients on Total Parenteral Nutrition (Prospective Multicenter Study. Endocr Pract. 2014:1-26*); y con baja incidencia de hipoglucemias (*Marti-Bonmati E, Ortega-Garcia MP, Cervera-Casino P, et al. [Multicenter study on the prevalence of hyperglycemia among hospitalized patients with parenteral nutrition]. FarmHosp. 2006; 30:12-19*). Cuando no es posible controlar la hiperglucemia, puede ser necesaria la infusión de insulina intravenosa separadamente a la NPT

	(*Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin EndocrinolMetab. 2012; 97:16-38*). Se han propuesto otros protocolos específicos de manejo de la hiperglucemia con insulina en la NPT, como incluir insulina regular (2/3 de la calculada) dentro de la bolsa junto con insulina NPH (suspensión de insulina de duración intermedia) cada 6-8 horas. Esta pauta podría ser más eficaz que las pautas "ad hoc" en las que se añadía la insulina a demanda; y de este modo consiguieron una mayor proporción de niveles de glucemia capilar en el rango objetivo para el grupo del protocolo (60%) en comparación con el grupo control (35 %) ($p < 0.0001$), aunque solo 1/3 de la muestra fueron personas con diabetes*(Jakoby MG th, Nannapaneni N. AnInsulinProtocolfor Management ofHyperglycemia in PatientsReceiving Parenteral NutritionIs Superior to Ad Hoc Management. JPEN J ParenterEnter_ Nutr. 2011).* Más recientemente en el estudio prospectivo y aleatorizado de Oghazian et al., antes mencionado, se empleó insulina glargina en pacientes de cuidados intensivos con NPT, no diabéticos, para tratar la hiperglucemia de estrés encontrando resultados similares en cuanto a control metabólico (hiperglucemia, hipoglucemias) con esta insulina comparado con regular dentro de la bolsa de NPT.

	términos de control glucémico y segura a la hora de prevenir hipoglucemias, que la pauta habitual con insulina regular dentro de la bolsa de NPT (y subcutánea de rescate), en pacientes con diabetes tipo 2 no críticos.
Duración del estudio:	21 meses: julio/2016-abril/2018.
Duración del seguimiento:	30 días de plazo máximo desde la inclusión del sujeto (Último en marzo 2018).
Nº de sujetos previstos:	320 sujetos
Centros participantes:	Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga). Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). Complejo hospitalario de Jaén. Hospital Regional Universitario Reina Sofía (Córdoba). Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga). Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza). Hospital Universitario Miguel de Servet (Zaragoza). Hospital de la Candelaria (Tenerife). Hospital General Mancha Centro (Alcázar de San Juan. Ciudad-Real). Hospital Universitario de Guadalajara. Complejo Asistencial Universitario de León. Hospital de Sant Joan Despí MoisèsBroggi Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona). Hospital del Mar. Barcelona. Hospital General Universitario de Alicante. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia). Hospital Universitario Infanta Cristina (Badajoz). Hospital de Mérida (Badajoz). Hospital Arquitecto Marcide-Naval (Ferrol. A Coruña). Fundación Jiménez Díaz (Madrid). Hospital Clínico San Carlos (Madrid). Hospital Universitario Severo Ochoa (Leganés. Madrid). Hospital Universitario Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares. Madrid) Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda. Madrid). Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (El Palmar. Murcia). Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona. Navarra). Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid) Hospital Universitario de Fuenlabrada (Fuenlabrada, Madrid) Hospital Sant Llatzer (Palma de Mallorca) Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (Albacete) Hospital Central Universitario de Asturias

Breve explicación del tratamiento control y experimental:	**Brazo experimental:** Insulina glargina en unidosis (componente basal) + insulina regular dentro de NPT (componente prandial). El 50% de la dosis total de insulina calculada se administraría como insulina regular dentro de la bolsa de NPT. El otro 50 % de la dosis total de insulina calculada se administraría como insulina basal subcutánea (glargina en unidosis). **Brazo control:** Insulina regular dentro de NPT (componente basal + prandial). El 100% de la dosis total de insulina calculada se administraría como insulina regular dentro de la bolsa de NPT.
Métodos estadísticos empleados para la consecución de los objetivos:	El análisis fue realizado utilizando SPSS versión 22.0. El test de Kolmogorov-Smirnov fue usado para evaluar si las variables seguían la distribución normal. El contraste de hipótesis entre proporciones fue realizado usando el test de χ^2 con test exacto de Fisher cuando fue necesario. El contraste de hipótesis para variables continuas fue el test t para las variables que seguían una distribución normal y un test no paramétrico (Mann-Whitney o Wilcoxon) para variables que no seguían la distribución normal. Las variables evaluadas repetidas veces en el tiempo (como la glucemia capilar) fueron también analizadas utilizando análisis de varianza para comparaciones múltiples según tiempo y grupo. Para todos los cálculos se estableció como punto de corte para la significación estadística una $p < 0.05$ (bilateral).

DATOS DEL PROMOTOR	
FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD	
Dirección:	Parque Científico y Tecnológico Cartuja, Calle Américo Vespucio, 15, 41092 Sevilla
Teléfono:	+34 955 04 04 50
Fax:	+34 955 04 04 57

FECHAS RELEVANTES	
Fecha de dictamen favorable:	11 febrero 2016
Fecha de autorización de la AEMPS:	27 enero 2016
Fecha notificación primer sujeto incluido:	18 de julio 2016
Fecha finalización del estudio:	3 de abril 2018

2. SUJETOS DEL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes adultos (mayores de 18 años)	Paciente ingresado en unidad de cuidados críticos
Diagnóstico previo de DM2	Diabetes mellitus tipo 1 ó diabetes secundaria a pancreatectomía total.
Pacientes ingresados en planta de hospitalización no de cuidados intensivos.	Pacientes a los que se les haya prescrito la NPT en la unidad de cuidados intensivos en un plazo superior a las 48 horas previas al ingreso en la planta de hospitalización.
Firma del consentimiento informado	Nutrición parenteral intradialítica
Pacientes con indicación de soporte nutricional parenteral total (que cubra más del 70% de los requerimientos estimados diarios por vía parenteral), y se prevea que la precisarán durante un mínimo de 5 días.	Pacientes con insuficiencia renal estadio 3B (filtrado glomerular menor de 45 mL/min).
	Paciente gestante

SUJETOS	NÚMERO	COMENTARIOS
Seleccionados:	162	Análisis por intención de tratar.
Fallos de selección:	2	Dos sujetos firmaron el consentimiento informado pero no llegaron a iniciar el tratamiento por lo que no se incluyeron finalmente en el análisis.
Incluidos (Firma del CI):	164	
Retiradas:	34	Hubo 34 interrupciones prematuras del protocolo de tratamiento (por complicaciones o exitus preferentemente).
Pérdidas de seguimiento:	0	
Finalizan seguimiento:	162	Al ser por intención de tratar los 162 pacientes se siguieron hasta la interrupción del tratamiento. Estrictamente, 128 sujetos finalizaron el seguimiento establecido en el protocolo.

SUJETOS SELECCIONADOS

CÓDIGO DEL SUJETO	MEDICACIÓN/PRODUCTO SANITARIO ASIGNADO	EDAD	GÉNERO	OTRAS CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL ESTUDIO
HPA-02	Experimental	75	Varón	
HPA-04	Experimental	70	Varón	

HRM-07	Control	72	Mujer	
HRM-08	Experimental	69	Varón	
HPF-10	Control	65	Varón	
HRM-12	Experimental	81	Varón	
HPA-14	Control	61	Mujer	
HGA-15	Experimental	65	Varón	
CSI-17	Control	72	Varón	
HVA-19	Control	73	Mujer	
HVV-20	Experimental	71	Varón	
HVR-21	Control	51	Mujer	
HVR-22	Experimental	53	Varón	
HUF-23	Control	74	Varón	
HVV-24	Control	72	Varón	
HLB-27	Control	82	Varón	
HVV-28	Control	86	Varón	
HUV-31	Control	64	Varón	
HUV-34	Experimental	61	Mujer	
HUG-39	Control	89	Mujer	
HVA-45	Control	67	Varón	

HMC

HGA-64	Experimental	76	Mujer	
HUV-65	Control	76	Varón	
HUG-66	Control	67	Varón	
HVA-67	Control	83	Varón	
HUG-68	Control	72	Mujer	
HRM-69	Control	82	Varón	
HRM-70	Experimental	67	Mujer	
HUB-71	Control	63	Varón	
HUF-72	Experimental	54	Varón	
HVV-75	Experimental	79	Varón	
CHJ-78	Experimental	73	Mujer	
HVR-79	Control	63	Varón	
HUB-80	Experimental	59	Varón	
HUB-81	Experimental	83	Mujer	
HMC-83	Experimental	81	Varón	
CHN-84	Control	66	Mujer	
HSL-85	Control	71	Varón	
HVV-86	Control	78	Varón	
CHJ-89	Control	74	Varón	
HSL-90	Experimental	72	Varón	
HVA-91	Experimental	75	Mujer	
HUF-93	Experimental	62	Varón	
FJD-94	Experimental	84	Mujer	
HVR-95	Experimental	87	Varón	
HMC-96	Control	68	Varón	
HIC-97	Experimental	73	Mujer	
HRM-98	Control	44	Mujer	
HRS-99	Experimental	68	Mujer	
HRM-100	Experimental	68	Varón	
HRM-101	Experimental	68	Mujer	
FJD-103	Control	83	Varón	

HIC-109	Experimental	76	Varón	
HRM-112	Experimental	87	Mujer	
HIC-113	Control	74	Varón	
HUB-114	Experimental	80	Mujer	
HIC-115	Control	74	Varón	
HUF-127	Experimental	83	Mujer	
HRM-128	Experimental	74	Varón	
HSC-130	Experimental	70	Mujer	
HRM-131	Control	61	Varón	
HUB-132	Experimental	79	Mujer	
HLB-134	Experimental	59	Mujer	
HUG-135	Control	65	Varón	
HUV-136	Control	75	Varón	
HUB-137	Control	66	Varón	
CHJ-138	Experimental	43	Varón	
HUF-139	Experimental	67	Varón	
HMC-140	Control	87	Varón	
FJD-141	Experimental	81	Mujer	
HRM-142	Experimental	81	Mujer	
HPA-143	Control	69	Varón	
HSL-144	Experimental	73	Mujer	
HSL-145	Experimental	80	Varón	
HUF-146	Experimental	73	Mujer	
HUF-147	Control	85	Varón	
HUF-148	Control	65	Varón	
FJD-149	Experimental	67	Mujer	
HPF-152	Experimental	57	Varón	
HPA-155	Experimental	75	Varón	
HSC-156	Experimental	79	Mujer	
HVA-157	Control	83	Mujer	
HMC-158	Experimental	75	Varón	

HRM-160	Control	77	Varón	
HRM-161	Control	67	Varón	
HVV-165	Experimental	74	Varón	
HPF-166	Control	71	Varón	
[illegible]	Experimental	76	Mujer	
CHJ-169	Control	77	Mujer	
HUG-170	Experimental	74	Mujer	
HSO-171	Control	57	Varón	
HRM-172	Experimental	65	Varón	
HUV-174	Experimental	68	Mujer	
HUB-176	Experimental	70	Varón	
HSC-177	Experimental	68	Varón	
HVV-178	Control	78	Varón	
HSC-179	Control	73	Varón	
FJD-180	Control	58	Mujer	
HVV-181	Experimental	70	Varón	
[illegible]	Experimental	72	Mujer	
HUB-183	Control	68	Varón	

	Experimental	Varón

HRM-200	Experimental	81	Varón	
HIC-202	Experimental	63	Varón	
HPF-203	Control	79	Varón	
CUL-204	Experimental	74	Varón	
HPF-205	Control	57	Varón	
HPF-206	Control	67	Varón	
HPF-207	Experimental	66	Varón	
HRM-209	Experimental	69	Varón	
HVR-210	Control	63	Varón	
HUB-211	Experimental	77	Varón	
HSO-212	Experimental	68	Varón	
HLB-213	Control	65	Varón	
HIC-214	Experimental	61	Varón	
HIC-215	Control	52	Mujer	
HUG-216	Experimental	68	Varón	
HVV-217	Experimental	83	Mujer	
HUG-218	Experimental	57	Mujer	
HRM-219	Control	57	Varón	
HUG-220	Control	76	Mujer	
HRM-221	Control	76	Varón	
HLB-222	Experimental	78	Varón	
HGM-226	Control	79	Varón	
HPF-227	Control	68	Varón	
HMC-228	Control	87	Varón	
CUL-229	Experimental	60	Varón	
HGM-230	Control	85	Mujer	
HGM-231	Control	73	Varón	
HPF-232	Experimental	79	Varón	
HGM-233	Control	47	Mujer	
HGM-234	Control	88	Mujer	
HUF-235	Control	74	Varón	

HRM-236	Control	67	Varón	
HME-237	Experimental	71	Varón	
HGM-238	Control	89	Mujer	
HUB-239	Experimental	76	Varón	
HLB-240	Experimental	81	Varón	

- Experimental: Insulina Glargina (50%) + Insulina Regular (50%) en nutrición parenteral.
- Control: Insulina Regular (100%) en nutrición parenteral.

3. FARMACOVIGILANCIA Y VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD

TIPO	NÚMERO DE EVENTOS	COMENTARIOS
AA registrados:	112	Según el protocolo de estudio se notifica al promotor únicamente aquellos acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento; los que concluyan con la muerte del sujeto participante, o aquellos eventos que ponen en peligro su vida. La mayoría de los AA registrados, no están relacionados con la medicación de ensayo, si no con la enfermedad en sí que requirió de la indicación de nutrición parenteral; a excepción de 1 caso de hipoglucemia inferior a 40 mg/dl, sin síntomas de neuroglucopenia.
AAG registrados:	29	
RA registrados:	0	
RAG registrados:	0	
RAGI registrados:	0	
Notificaciones a las autoridades sanitarias:	0	

INFORMACIÓN SOBRE EVENTOS ADVERSOS					
TIPO	CÓDIGO SUJETO	CENTRO	DESCRIPCIÓN	CRITERIO DE GRAVEDAD	RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO
AAG	HUF-235	H. U. de Fuenlabrada	Dehiscencia sutura hematoma en celda esplénica Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	HLB-240	H. Clínico U. Lozano Blesa	Neoplasia avanzada esófago. Empeoramiento clínico progresivo e insuficiencia respiratoria aguda. Muerte	GRAVE	NO
AAG	HRM-08	H. Regional U.	Hemorragia digestiva	GRAVE	NO

		de Málaga	Muerte		
AAG	HMC-46	H. General Mancha Centro	Parada cardiorrespiratoria Muerte	GRAVE	NO
AAG	HRM-49	H. Regional U. de Málaga	Colecistitis gangrenosa Muerte	GRAVE	NO
AAG	HRM-49	H. Regional U. de Málaga	Hipoglucemia grave Amenazante para la vida	GRAVE	SÍ
AAG	CHJ-78	Comp. Hosp. De Jaén	Shock séptico Muerte	GRAVE	NO
AAG	HUB-81	H. U. de Bellvitge	Insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	HUB-81	H. U. de Bellvitge	Insuficiencia respiratoria Muerte	GRAVE	NO
AAG	HUG-135	H. U. de Guadalajara	Parada cardiorrespiratoria Muerte	GRAVE	NO
AAG	HUB-137	H. U. de Bellvitge	Necrosis, hemorragia e infección del colgajo cervical Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	HUB-137	H. U. de Bellvitge	Sangrado Arterial Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	CHJ-138	Comp. Hosp. De Jaén	Hemorragia digestiva masiva Muerte	GRAVE	NO
[redacted]		Mancha Centro	coaspiración Muerte	GRAVE	NO
AAG	HSL-144	H. Son Llatzer	Fallo hepático	GRAVE	NO

AAG	HSC-156	H. Clínico San Carlos	Adenocarcinoma de endometrio en fase terminal Muerte	GRAVE	NO
AAG	HVA-157	H. U. Virgen de la Arrixaca	Metástasis de carcinoma de células de Merkel Muerte	GRAVE	NO
AAG	HMC-158	H. General Mancha Centro	Parada cardiaca Muerte	GRAVE	NO
AAG	HPF-166	H. U. y Politécnico La Fe	Enfermedad oncológica avanzada Muerte	GRAVE	NO
AAG	HUG-170	H. U. de Guadalajara	Edema agudo de pulmón Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	HSO-171	H. U. Severo Ochoa	Shock séptico Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	HUB-183	H. U. de Bellvitge	Desaturación Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	HVV-184	H. U. Virgen de la Victoria	Reintervención con anastomosis e ileostomía Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	HVV-184	H. U. Virgen de la Victoria	Sepsis de origen intrabdominal Muerte	GRAVE	NO
AAG	HUF-185	H. U. de Fuenlabrada	Oligoanuria e hipotensión. Deterioro analítico Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	HPF-188	H. U. y Politécnico La Fe	Isquemia de asa de yeyunostomía Amenazante para la vida	GRAVE	NO
AAG	HPF-188	H. U. y Politécnico La Fe	Shock séptico Muerte	GRAVE	NO

AAG	HVR-199	H. U. Virgen del Rocío	Sangrado masivo tumor cabeza y cuello	GRAVE	NO
			Muerte		

4. RESULTADOS

FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS	
FECHA PREVISTA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO	SEPTIEMBRE 2018
FECHA DE ANÁLISIS INTERMEDIOS DE DATOS	SEPTIEMBRE 2017
ESTADO DEL ANÁLISIS	DEFINITIVO

RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

RESULTADOS

81 pacientes recibieron pauta de rápida (IR) y 81 glargina (IG).

No se detectaron diferencias en la media de la dosis diaria total de insulina, programada o de corrección, ni en la glucosa media en sangre capilar durante la Infusión de nutrición parenteral total (165.3 ± 35.4 en IR vs 172.5 ± 43.6 mg / dL en IG; p = 0.25).

La glucosa capilar media fue significativamente menor en el grupo IG dentro de los dos días posteriores a la interrupción de la Nutrición Parenteral Total (160.3 ± 45.1 en IR vs 141.7 ± 43.8 mg / dL en IG; p = 0,024).

El porcentaje de glucosa capilar por encima de 180 mg / dL fue similar en ambos grupos.

La tasa de glucosa capilar ≤ 70 mg / dL, el número de episodios de hipoglucemia por cada 100 días de nutrición parenteral total, y el porcentaje de pacientes sin hipoglucemias severas, fue significativamente mayor en el grupo IG. No hubo ninguna hipoglucemia severa según criterios ADA.

No se observaron diferencias en cuanto a la duración de la estancia, complicaciones infecciosas o mortalidad.

CONCLUSIÓN:

La efectividad de ambos regímenes fue similar, sin embargo, el grupo IG logró mejor control metabólico después de la interrupción de la nutrición parenteral total, pero la tasa de hipoglucemias no graves fue mayor en el grupo IG. Estos datos indican que Glargina puede mejorar la transición y control tras su interrupción si se prescribe previamente.

Resultados: características de la muestra

	Regular N= 80	Glargina N= 81	p
Edad (años)	71.2 ± 10.8	70.8 ± 9.0	0.127
Hombres (%)	71.3	65.4	0.154
BMI (kg/m2)	27.6 ± 6.5	26.8 ± 4.8	0.204
Duración de diabetes (años)	10.1 ± 7.3	12.2 ± 8.5	0.152
HbA1c (%)	6.6 ± 1.0	6.6 ± 1.1	0.456
Patientes con insulina, n (%)	25 (32.1)	21 (25.9)	0.394
Albúmina	2,8±0,5	2,5±0,5	ns
Días de NPT	9.72 ± 6.80	10.49 ± 7.35	0.883
Requerimientos estimados (kcal/day)	1602.3 ± 218.4	1632.7 ± 242.0	0.375

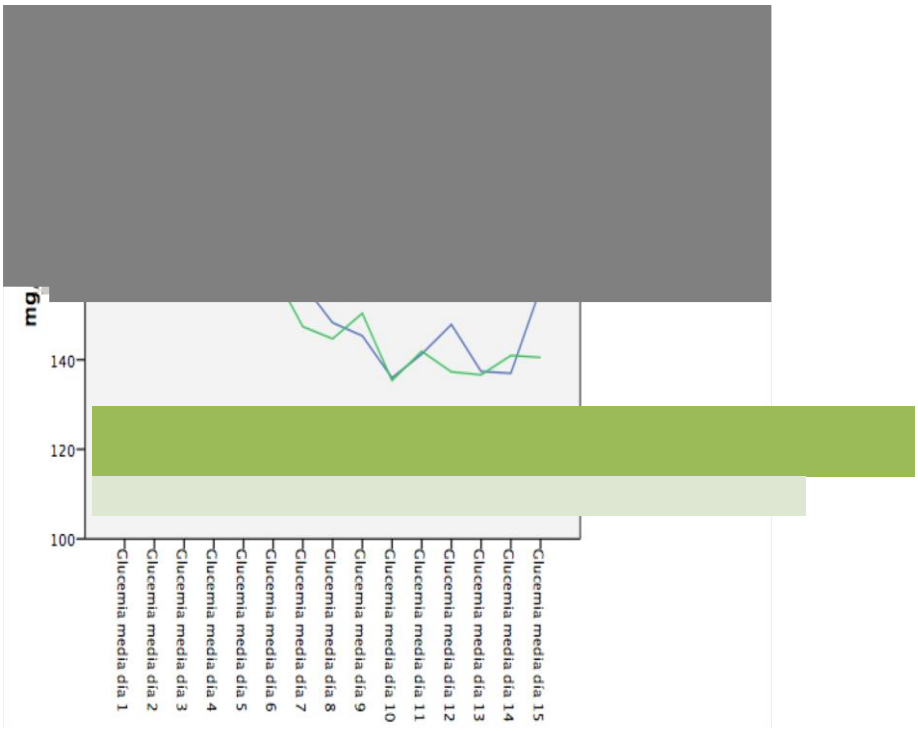
En primer lugar, en cuanto a las características de la muestra de estudio, se determina que más del 68% de los pacientes entre ambos grupos son hombres. En relación al IMC, el valor medio de este dato es indicativo de sobrepeso. En todos los pacientes seleccionados el curso de la enfermedad diabética es superior a los 3 años. El 28% de estos pacientes era insulinodependiente con carácter previo a la indicación de la administración de NPT. El grupo experimental ha requerido este aporte nutricional parenteral durante más días en relación al grupo control. Asimismo, el aporte calórico también ha sido ligeramente superior en este brazo.

Dosis de insulina

	Regular	Glargina	p
Insulina diaria total (IU)	44.18 ± 25.29	48.91 ± 25.81	0.412
Insulina diaria correctora (IU)	9.87 ± 8.03	11.45 ± 7.84	0.113
Insulina diaria total (IU/kg)	0.62 ± 0.32	0.69 ± 0.37	0.321
Insulina correctora (IU/kg)	0.14 ± 0.12	0.16 ± 0.11	0.095

Los requerimientos diarios de insulina son ligeramente superiores en el grupo experimental, así como también lo son los requerimientos de insulina de rescate, sin embargo, dichas diferencias no resultan significativas y ponen de manifiesto que ambos regímenes son igualmente efectivos.

Por otra parte, tal y como se observa en la siguiente gráfica, en cuanto a la evolución de la glucemia media diaria, existe un control mayor con el tratamiento experimental.



GRADO DE CONTROL METABÓLICO

Glucemia capilar	Insulina Regular (IR)		Glucemia capilar	Insulina Glargina (IG)		p-valor
		Desviación			Desviación	

La tabla y estos gráficos muestran las diferencias en cuanto al control glucémico entre ambos grupos. No se observan diferencias salvo en cuanto a hipoglucemias (glucemias capilares menores de 70 mg/dL), que son más frecuentes en el grupo de Glargina (IG).

Grado de control metabólico : variabilidad e hipoglucemias

	Regular	Glargina	
Standard deviation (mg/dL)	40.39 16.04	43.44 18.97	0.292
Variation coefficient (%)	24.49 8.08	25.46 10.23	0.570
Pacientes con alguna glucosa **<= 70 mg/dL**, n (%)	9 (11.2%)	21 (26.2%)	**0.03**
N mero de pacientes con glucosa **<54 mg/dl, n (%)**	1 (1.2 %)	7 (8.8%)	**0,250**
Hipoglucemia severa*	0	0	-
N mero de hipoglucemias /100 days of TPN	1.88 6.05	4.89 9.79	**0.015**

Esta tabla muestra el análisis de diversos parámetros en relación a la variabilidad glucémica e hipoglucemias. De este modo, muestra que tanto el número de pacientes con glucemias menores de 54 mg/dL y en relación con 100 días de nutrición parenteral total son más frecuentes en el grupo Glargina (IG).

Glucemia media post NPT

	Regular	Glargina	
post-TPN capillar 48 h (mg/dL)	160.32 45.07	141.67 43.77	**0.024**
D a 1 post-TPN capillar glucosa (mg/dL)	161.31 47.69	143.09 53.76	0.054
D a 2 post-TPN capillar glucosa (mg/dL)	160.61 47.30	143.33 39.75	**0.046**

Esta tabla muestra las glucemias capilares medias tras la suspensión de la nutrición parenteral total. Estas son más frecuentes en el grupo IG tanto a nivel global como en el segundo día post-TPN.

COMPLICACIONES:

Variable	RI	GI	P value
Estancia (days)	**31.1 ± 25.9**	**29.75 ± 21.9**	**0.870**
Mortalidad (n, %)	**11 (13.8)**	**13 (16.0)**	**0.682**
Transfusion (n, %)	**21 (26.3)**	**29 (35.8)**	**0.190**
Días de npt	**9.7 ± 6.8**	**10.5 ± 7.3**	**0.883**
Infección de catéter	**9 (14,8%)**	**4 (6,3%)**	**0,119**
Sepsis	**4 (6,6%)**	**3 (4,7%)**	**0,649**
Neumonia	**2 (3,4%)**	**3 (4,7%)**	**0,716**
Infección herida quirúrtica	**5 (8,5%)**	**4 (6,3%)**	**0,636**
Infección urinaria	**0 (0%)**	**3 (4,7%)**	**0,092**

No se observan, según datos expuestos en la tabla superior, variaciones importantes a nivel de estancia media, complicaciones y mortalidad intrahospitalaria entre ambos grupos.

	RI	GI	p
Hipertriglyceridemia (> 400 mg/dL)	**2 (3,3%)**	**5 (7,8%)**	**0,28**
Hipònatr			

5. INFORMACIÓN ADICIONAL

DESVIACIONES DEL PROTOCOLO			
CENTRO	CÓDIGO SUJETO	DESCRIPCIÓN	RESOLUCIÓN
H. Regional U. de Málaga	HRM-49	Incumplimiento de la comunicación de un AAG al promotor en 24 h: El paciente tuvo una RAG el 09 de Febrero de 2017 relacionado con la medicación de estudio y se comunicó a los 8 días del evento.	El promotor pide al monitor entrenar a los investigadores en los tiempos de comunicación de los AAG según la legislación vigente y documentar dicho entrenamiento.
H. Regional U. de Málaga	HRM-49	Incumplimiento en la comunicación de un AAG al promotor en 24 h: El Paciente falleció por AAG no relacionado con la medicación del estudio el 10 Febrero de 2017 y fue comunicado a los 7 días del fallecimiento.	El promotor pide al monitor entrenar a los investigadores en los tiempos de comunicación de los AAG según la legislación vigente y documentar dicho entrenamiento.
H. U. de Guadalajara	HUG-66	El primer día, por error en farmacia, toda la insulina se administra subcutánea (26 unidades). No se introduce nada en la bolsa. A partir del siguiente día se administra correctamente la dosis (17 unidades de regular en bolsa).	Se recuerda a la IP que los pacientes con desviaciones de protocolo relacionadas con las dosis de insulina no podrán ser tenidos en cuenta para el análisis por protocolo.

H. U. de Guadalajara	HUG-68	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HUG-68 es de 0,2 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. U. de Fuenlabrada	HUF-23	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HUF-23 es de 0,15 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. U. Severo Ochoa	HSO-47	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HSO-47 es de 0,20 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. General Mancha Centro	HMC-46	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HMC-46 es de 0,16 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. U. Virgen del Rocio	HVR-21	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HVR-21 es de 0,16 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. Regional U. Reina Sofía	HRS-55	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HMC-46 es de 0,094 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
Comp. Hosp. De Jaén	CHJ-78	Incumplimiento en la comunicación de un AAG al promotor en 24 h: Paciente CHJ-78 falleció el 14 Marzo 2017 por un AAG no relacionado con la medicación del estudio y fue comunicado al promotor el 27 Abril 2017	El promotor pidió al monitor entrenar a los investigadores en los tiempos de comunicación de los AAG según la legislación vigente y documentar dicho entrenamiento.

H. Regional U. de Málaga	HRM-8	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HRM-8 es de 0,2 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. Regional U. de Málaga	HRM-69	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HRM-69 es de 0,2 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 100	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HRM-100 es de 0,21 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. Regional U. de Málaga	HRM-98	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HRM-98 es de 0,21 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. U. de Bellvitge	HUB-57	El día 1 de NPT se administra toda la insulina subcutánea, 16 unidades en total.	Se indica al equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben administrar las pautas de insulina tal como se indica en el protocolo.
H. U. de Bellvitge	HUB-71	Ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 2.0 de 23 de noviembre de 2015). Le correspondería la versión 3.0 de 28 de julio de 2016.	Se indica al equipo investigador que intenten localizar al paciente para que firme un nuevo consentimiento con la versión correcta.
H. U. de Bellvitge	HUB-80	El día que el paciente firma el consentimiento informado y comienza el estudio (16-3-17) no se realiza la anotación en la historia clínica. Se realiza unos días más tarde (27-3-17) La corrección de dosis del día 1 al 2 no se realiza correctamente. Se aumenta de la insulina regular en bolsa pero no en la insulina glargina. Esta pauta se mantiene durante los días 2, 3 y 4 de NPT.	Se indica al equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben administrar las pautas de insulina tal como se indica en el protocolo.

H. U. de Bellvitge	HUB-81	Por seguridad del paciente, la dosis inicial del estudio administrada es de 0.2 U/kg, cuando el protocolo indica que debe ser entre 0.3 y 0.5 U/kg.	Se indica al equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben administrar las pautas de insulina tal como se indica en el protocolo.
H. U. de Bellvitge	HUB-132	Ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 2.0 de 23 de noviembre de 2015). Le correspondería la versión 3.0 de 28 de julio de 2016.	Se indica al equipo investigador que intenten localizar al paciente para que firme un nuevo consentimiento con la versión correcta.
H. Clínico U. de Valladolid	HUV-31	Por seguridad del paciente, la dosis inicial del estudio administrada es de 0.2 U/kg, cuando el protocolo indica que debe ser entre 0.3 y 0.5 U/kg. No se ha anotado en la historia clínica que el paciente participar en el estudio INSUPAR-2015-01 y que ha firmado el consentimiento informado.	Se recuerda al equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben administrar las dosis de insulina como se especifica en el protocolo y anotar en la historia la participación del paciente en el ensayo.
H. Clínico U. de Valladolid	HUV-34	Por seguridad del paciente, la dosis inicial del estudio administrada es de 0.16 U/kg, cuando el protocolo indica que debe ser entre 0.3 y 0.5 U/kg. No se ha anotado en la historia clínica que el paciente participar en el estudio INSUPAR-2015-01 y que ha firmado el consentimiento informado.	Se recuerda al equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben administrar las dosis de insulina como se especifica en el protocolo y anotar en la historia la participación del paciente en el ensayo.
H. Clínico U. de Valladolid	HUV-65	Por seguridad del paciente, la dosis inicial del estudio administrada es de 0.1 U/kg, cuando el protocolo indica que debe ser entre 0.3 y 0.5 U/kg. No se ha anotado en la historia clínica que el paciente participar en el estudio INSUPAR-2015-01 y que ha firmado el consentimiento informado.	Se recuerda al equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben administrar las dosis de insulina como se especifica en el protocolo y anotar en la historia la participación del paciente en el ensayo.
H. Clínico U. de Valladolid	HUV-129	El paciente es aleatorizado antes de firmar el consentimiento informado por escrito.	Nos indica el investigador que consintió verbalmente, y por ello realizaron la aleatorización del paciente. Finalmente decidió no participar y no llegó a firmar el documento.

H. Clínico U. de Valladolid	HUV-136	Ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 3.0 de 28 de julio de 2016). Le correspondería la versión 5.0 de 27 de abril de 2017, aplicable desde el 10 de julio de 2017 por aprobación de la enmienda 2. No se ha anotado en la historia clínica que el paciente participar en el estudio INSUPAR-2015-01 y que ha firmado el consentimiento informado.	Se recuerda al equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben administrar las dosis de insulina como se especifica en el protocolo y anotar en la historia la participación del paciente en el ensayo. Intentarán que firme la v 5.0
H. U. de Guadalajara	HUG-135	No se ha anotado en la historia clínica que el paciente participa en el estudio INSUPAR-2015-01 y que ha firmado el consentimiento informado. Al ser un paciente fallecido, la historia está cerrada y bloqueada, por lo que no se pueden realizar anotaciones nuevas a posteriori.	Se indica a la investigadora que deben anotar la participación de los pacientes en el ensayo clínico.
H. U. Príncipe de Asturias	HPA-143	El consentimiento informado está firmado con fecha 1 día posterior al inicio del estudio. Según comenta la investigadora el paciente consintió verbalmente, pero el documento lo firma el hijo del paciente al día siguiente.	Se recuerda a la investigadora que el consentimiento informado debe ser firmado antes de realizar cualquier procedimiento del estudio, incluida la creación del paciente en el e-crd y la aleatorización al grupo de tratamiento.
H. U. de Fuenlabrada	HFU-72	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HUF-72 es de 0,2 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. U. de Fuenlabrada	HFU-93	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HUF-93 es de 0,2 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. U. de Fuenlabrada	HFU-139	Por cambio de personal en planta debido al periodo de vacaciones, no se han recogido las glucemias de los dos días posteriores a la NPT.	Se recuerda al equipo investigador que deben registrar en la historia clínica los datos de glucemias de los dos días posteriores a la NPT. Se envía carta de follow-up.

H. U. Infanta Cristina	HIC-97	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HIC-97 es de 0,27 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente.
H. U. Infanta Cristina	HIC-97	El día 3 de NPT el paciente necesitó una dosis de rescate de insulina subcutánea que no fue tenida en cuenta en la pauta correctora del día siguiente, según indica el protocolo.	El investigador nos confirma que la pauta correctora según protocolo estaba prescrita para el paciente, pero el personal de planta del fin de semana no siguió la indicación correctamente.
H. U. Infanta Cristina	HIC-109	En la analítica del día +15 (14/06/17) no se realizó ninguna determinación de hemograma ni coagulación,así como tampoco se determinaron los valores de prealbúmina, HDL y LDL.	Se indica al equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben realizar las determinaciones recogidas en el protocolo.
H. General Mancha Centro	HMC-83	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HMC-83 es de 0,2 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. General Mancha Centro	HMC-96	La dosis inicial de insulina calculada al inicio del estudio para el paciente HMC-96 es de 0,2 U / kg peso real cuando, según el protocolo, el rango está entre 0.3-0.5 U /kg peso real.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. General Mancha Centro	HMC- 158	Por error el paciente firma la versión 3.0 del consentimiento informado, en vez de la 5.0 que es la que le correspondería.	No se puede rectificar el error y ofrecer al paciente la versión correcta, puesto que el paciente ha fallecido.
H. Regional U. Reina Sofía	HRS-55	Extracción +1 (15/02/17) faltan determinaciones de proteína C reactiva, fibrinógeno, bilirrubina total, bilirrubina directa, HDL y LDL y en extracción +5 (21/02/2017) falta proteína C reactiva, fibrinógeno, bilirrubina total y bilirrubina directa.	Se indica al equipo investigador, que en la medida de lo posible, deben realizar las determinaciones recogidas en el protocolo.

H. U. Infanta Cristina		El Dr. Luengo nos transmite que a pesar de dejar prescritas las pautas correctoras de insulina según protocolo, en ocasiones hay dificultades con el personal de enfermería los fines de semana,aplica la insulina de rescate pero no se realiza la correspondiente corrección en el día posterior	Se insiste al equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben administrar las pautas correctoras de insulina tal y como se indica en el protocolo.
H. U. Infanta Cristina	HIC-97	El paciente ha firmado CI versión 2.0 y debía haber firmado la versión 3,0, ya en vigor en el momento del reclutamiento	Imposibilidad de contactar con el sujeto ya que ha fallecido
H. U. Infanta Cristina	HIC-109	El paciente ha firmado CI versión 2.0 y debía haber firmado la versión 3,0, ya en vigor en el momento del reclutamiento	Se comentó con investigador principal que intenten contactar con el paciente para volver a firmar la versión correcta
H. U. Infanta Cristina	HIC-113	El paciente ha firmado CI versión 2.0 y debía haber firmado la versión 3,0, ya en vigor en el momento del reclutamiento	Se comentó con investigador principal que intenten contactar con el paciente para volver a firmar la versión correcta
H. U. Infanta Cristina	HIC-115	El paciente ha firmado CI versión 2.0 y debía haber firmado la versión 3,0, ya en vigor en el momento del reclutamiento	Se comentó con investigador principal que intenten contactar con el paciente para volver a firmar la versión correcta
H. Regional U. de Málaga	HRM- 131	En la extracción del día +1 (23/06/2017) , no se realiza ninguna determinación de perfil lipídico.	Se recuerda, que en la medida de lo posible, se deben realizar las determinaciones analíticas recogidas en el protocolo.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 142	La extracción +15 se realiza el 16/08/2017, fuera del periodo de ventana marcado por protocolo, se trataría del día +19 desde el inicio de NPT.	Se comenta con el equipo investigador, que en la medida de lo posible, las visitas del estudio deben realizarse en los periodos determinados por protocolo.
H. U. Infanta Cristina	HIC-97	El paciente no firmó el consentimiento informado para muestras de biobanco por triplicado.	No es posible que el paciente vuelva a firmarlo correctamente ya que ha fallecido.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 131	Extracción +1 del 23/06/2017 no se realiza ninguna determinación de perfil lipídico.	Se comenta con el investigador que en la medida de lo posible deben realizar las determinaciones recogidas en el protocolo.

H. Regional U. de Málaga	HRM- 142	La extracción +15 se realiza fuera del periodo de ventana de protocolo ya que se realiza en el día 19 desde inicio de NPT.	Se comenta con equipo investigador que en la medida de lo posible, deben cumplir con los periodos de visitas marcados en el protocolo.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 200	La extracción +1 se realiza fuera del periodo de ventana marcado en protocolo, firma CI e inicia NPT el 01/12/17 y la extracción se realiza el 04/12/17.	Se comenta con equipo investigador que en la medida de lo posible, deben cumplir con los periodos de visitas marcados en el protocolo.
H. Regional U. de Málaga	HRM-70	Al paciente HRM-70 aleatorizado a grupo experimental, no se le aplican las pautas correctoras recogidas en el protocolo.Los días 3,4,5,6 y 7 de NPT las correcciones no se aplican de igual modo en bolsa y en la insulina basal.	La pauta correctora es distinta a lo establecido en el protocolo por decisión del investigador.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 200	Al paciente HRM-200 aleatorizado a grupo experimental, no se le aplican las pautas correctoras recogidas en el protocolo.Los días 6,7,9,10 y 11 de NPT las correcciones no se aplican de igual modo en bolsa y en la insulina basal.	La pauta correctora es distinta a lo establecido en el protocolo por decisión del investigador.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 101	Paciente HRM-101 aleatorizado a grupo experimental no se le aplican las pautas correctoras los días 4,5 y 6 de la misma manera en bolsa y basal tal y como recoge el protocolo.	La pauta correctora es distinta a lo establecido en el protocolo por decisión del investigador.
H. U. Virgen de la Victoria	HVV-28	En la extracción +1 (11/01/17) no se realiza ninguna determinación de perfil lipídico.	Se comenta con investigador, que en la medida de lo posible, deben realizar las determinaciones analíticas recogidas en el protocolo.
H. U. Virgen del Rocio	HVR-22	El paciente no cumple criterio de inclusión por no tener historia previa de diabetes mellitus.	El investigador interpreta que es secundaria a una inmunosupresión (paciente con trasplante hepático).
H. U. Virgen del Rocio	HVR-95	El paciente no cumple criterio de inclusión de Nutrición Parenteral Total ya que realmente tenía Nutrición Parenteral Periférica.	Se indica al investigador que las desviaciones de inclusión son incumplimientos graves de protocolo y que es de suma importancia velar por que los sujetos que se incluyan en el estudio cumplan todos los criterios de selección.

H. U. y Politécnico La Fe	HPF-152	El paciente ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 3.0 de 28 de julio de 2016). Le correspondería la versión 5.0 de 27 de abril de 2017, aplicable desde el 10 de julio de 2017 por aprobación de la enmienda 2.	Se indica a la investigadora que deben intentar que los pacientes firmen la versión de consentimiento que les aplica según la fecha de comienzo del estudio de cada paciente.
H. U. y Politécnico La Fe	HPF-166	El paciente ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 3.0 de 28 de julio de 2016). Le correspondería la versión 5.0 de 27 de abril de 2017, aplicable desde el 10 de julio de 2017 por aprobación de la enmienda 2.	No se puede rectificar el error, ya que el paciente ha fallecido posteriormente.
H. U. y Politécnico La Fe	HPF-188	El paciente ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 3.0 de 28 de julio de 2016). Le correspondería la versión 5.0 de 27 de abril de 2017, aplicable desde el 10 de julio de 2017 por aprobación de la enmienda 2.	No se puede rectificar el error, ya que el paciente ha fallecido posteriormente.
H. U. y Politécnico La Fe	HPF-203	El paciente ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 3.0 de 28 de julio de 2016). Le correspondería la versión 5.0 de 27 de abril de 2017, aplicable desde el 10 de julio de 2017 por aprobación de la enmienda 2.	Se indica a la investigadora que deben intentar que los pacientes firmen la versión de consentimiento que les aplica según la fecha de comienzo del estudio de cada paciente.
H. U. y Politécnico La Fe	HPF-205	El paciente ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 3.0 de 28 de julio de 2016). Le correspondería la versión 5.0 de 27 de abril de 2017, aplicable desde el 10 de julio de 2017 por aprobación de la enmienda 2.	Se indica a la investigadora que deben intentar que los pacientes firmen la versión de consentimiento que les aplica según la fecha de comienzo del estudio de cada paciente.
H. U. y Politécnico La Fe	HPF-206	El paciente ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 3.0 de 28 de julio de 2016). Le correspondería la versión 5.0 de 27 de abril de 2017, aplicable desde el 10 de julio de 2017 por aprobación de la enmienda 2.	Se indica a la investigadora que deben intentar que los pacientes firmen la versión de consentimiento que les aplica según la fecha de comienzo del estudio de cada paciente.
H. U. y Politécnico La Fe	HPF-207	El paciente ha firmado una versión anterior del consentimiento informado (versión 3.0 de 28 de julio de 2016). Le correspondería la versión 5.0 de 27 de abril de 2017, aplicable desde el 10 de julio de 2017 por aprobación de la enmienda 2.	Se indica a la investigadora que deben intentar que los pacientes firmen la versión de consentimiento que les aplica según la fecha de comienzo del estudio de cada paciente.

H. U. y Politécnico La Fe	HPF-188	El paciente es intervenido de urgencia la mañana del día 14/11/17 por cuadro de sepsis en relación con isquemia del asa de yeyunostomía. Durante la intervención se suspende la NPT. Tras la cirugía ingresa en Reanimación. A las 20:00 h comienza con la administración de la NPT del estudio, con 76 U de insulina rápida en bolsa. Se realizan ajustes de insulina con desviación del protocolo, ya que se administra además de insulina rápida subcutánea (10 U debido a glucemia 374 mg/dl), un bolo de insulina iv (8 U a las 23:00 h) y perfusión de insulina continua (de 23:00 h del 14/11/17 a 10:00 h del 15/11/17).	Se realiza desviación de protocolo para estabilizar las cifras de glucosa del paciente en contexto de SAE.
H. U. de Guadalajara	HUG-220	Paciente del grupo control. Por un error en el servicio de farmacia, no se añade insulina en la bolsa en los días 3º, 4º y 5º del tratamiento. Durante esos 3 días el paciente es tratado con insulina subcutánea de rescate.	El paciente es retirado del estudio por desviación grave del protocolo. La IP vuelve a entrenar al servicio de farmacia en los procedimientos del estudio.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 128	El paciente es incluido con un factor de dosis inicial de insulina de 0,2 UI/ Kg peso, según el protocolo el rango era entre 0,3- 0,5 ui/Kg peso.	En este caso el investigador vio conveniente empezar con una dosis menor de la descrita en el protocolo primando la seguridad del paciente para evitar hipoglucemia.
H. U. de Bellvitge	HUB-211	Al paciente HUB-211, los días 10 y 11 de NPT, por decisión del personal de guardia, no se le administra insulina subcutánea, únicamente se le administró la insulina en bolsa.	El paciente se retira del estudio por desviación grave del protocolo.Se solicita al IP que vuelva a entrenar al equipo en los procedimientos del estudio.
H. U. Virgen de la Victoria	HVV-165	Paciente HVV-165, determinación analítica +1 (28/10/2017) no se realiza ninguna determinación de coagulación ni perfil lipídico.	Se comenta con el equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben realizar todas las determinaciones analíticas recogidas en protocolo.

H. Regional U. de Málaga	HRM- 142	El paciente HRM-142 ha firmado la versión 3.0 de protocolo (26/07/2017). La versión que estaba vigente en el momento de la inclusión era la 5.0	Por error le dan al paciente una versión de consentimiento equivocada.Se comenta con IP que en la medida de los posible, intenten contactar con el paciente para que firme la versión correcta
H. Regional U. de Málaga	HRM- 142	Sujeto HRM-142 la extracción del día +15 se realiza fuera del periodo de Ventana marcado por protocolo, (+15±48 h) ya que el día 16/08/2017 sería el día 19 desde inicio de NPT.	Se comenta con el equipo investigador que, en la medida de lo posible, deben realizar las determinaciones en los plazos marcados en el protocolo.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 172	El día que el paciente firma el consentimiento(23/10/2017), no se recoge en la historia clínica informatizada su participación en el estudio. Si hacen referencia a su participación en días posteriores.	Se informa al equipo investigador que la participación de un paciente en un estudio debe ser recogido en su historia clínica, así como la firma del consentimiento informado.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 200	La extracción +1 se realiza fuera del periodo de ventana ya que la determinación se realiza el día +3 de NPT.El paciente inicia NPT el 01/12/2017 y la extracción es de 04/12/2017.	Se recuerda al equipo investigador que, en la medida de lo posible, los procedimientos del estudio deben realizarse en los plazos marcados en el protocolo.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 209	HRM-209: la extracción se realiza fuera del periodo de Ventana, el paciente inicia NPT el 22/12/2017 y la extracción se realiza el día +4 (26/12/2017)	Se recuerda al equipo investigador que, en la medida de lo posible, los procedimientos del estudio deben realizarse en los plazos marcados en el protocolo.
H. Regional U. de Málaga	HRM- 219	HRM-219: la extracción +1 se realiza fuera del periodo de Ventana, el paciente inicia NPT el 27/01/2018 y la extracción se realiza el día +2 (29/01/2018)	Se recuerda al equipo investigador que, en la medida de lo posible, los procedimientos del estudio deben realizarse en los plazos marcados en el protocolo.
H. U. Virgen del Rocio	HVR-210	El paciente HVR-210 firma versión 3,0 del consentimiento el 04/01/2018, en ese momento la versión de consentimiento en vigor era la 5,0.	Es imposible contactar con el paciente para que firme la versión correcta ya que ha fallecido en un ingreso posterior. En ese momento la nueva IP es Dra. Pilar Serrano.

H. U. Virgen del Rocio	HVR-199	SAE HVR-199 Fallecimiento por sangrado masivo 15/12/2017 que no fue notificado en plazo de 24 horas. Notificación 05/03/2018	El promotor pidió al monitor entrenar a los investigadores en los tiempos de comunicación de los AAG según la legislación vigente y documentar dicho entrenamiento. En ese momento la nueva IP es Dra. Pilar Serrano.
H. U. Virgen del Rocio	HVR-199	Paciente HVR-199: analítica del día +1,30/11/2017, no se realiza ninguna determinación de valores de coagulación, función hepática ni perfil lipídico.	Se comenta con IP (Dra. Pilar Serrano) que en la medida de lo posible, realicen las determinaciones y procedimientos recogidos en el protocolo.
mp. Hosp. De Ja		De ninguno de los pacientes incluidos en este centro (CHJ-78, CHJ-89,CHJ-138 y CHJ- 169) se ha registrado en la historia informatizada la firma del consentimiento informado y la participación en el estudio.	Se informa al equipo investigador que la participación de un paciente en un estudio debe quedar registrada en su historia clínica.
Comp. Hosp. De Jaén	CHJ-89	El paciente CHJ-89 firmó una versión incorrecta del Consentimiento, ya que firma la versión 2.0 y en ese momento, 28/03/2017, ya estaba en vigor la versión 3.0	En este caso es imposible contactar con el paciente para que firme la versión correcta del Consentimiento, ya que falleció en un ingreso posterior a su participación en el estudio.
Comp. Hosp. De Jaén	CHJ-138	El paciente CHJ-138 firmó una versión incorrecta del Consentimiento, ya que firma la versión 2.0 y en ese momento, 20/07/2017, la versión en vigor era la v 5.0	Es imposible contactar con el paciente para que firme la versión correcta del Consentimiento, ya que falleció durante el estudio.

MODIFICACIONES SUSTANCIALES	
TIPO	BREVE DESCRIPCIÓN DE LA MODIFICACIÓN SUSTANCIAL
1. Cambio versión protocolo (versión 1 a versión 2)	Actualización de la normativa que regula los ensayos clínicos del Real Decreto 223/2004 al Real Decreto 1090/2015. Adición de la hoja de firma de aceptación del protocolo por parte del investigador principal de cada centro. Incorporación de nuevas abreviaturas. Actualización del calendario del estudio. Modificación del apartado 2.6 Comité Ético de Investigación que ha evaluado el ensayo. Cambio De Investigador Principal en el centro Hospital Universitario Severo Ochoa. Cambio De Investigador Principal en el centro Hospital Universitario Virgen de laArrixaca. Modificación del apartado 6.5 Criterios de Retirada y análisis previsto de las retiradas yabandonos. Modificación del apartado 7.2 Evaluación de la seguridad.
2. Cambio versión protocolo (versión 2 a versión 3)	Cambio de Investigador Principal en el centro Hospital Universitario Virgen del Rocío. Eliminación de centro Hospital de Cabueñes. Modificación del apartado 2.7 Duración del ensayo. Modificación del apartado 7.3 Desarrollo del ensayo Modificación del cronograma de visitas. Cambio de dosis mínima al inicio de 0.3 a 0,2 UI/kg.
3. Cambio versión protocolo (versión 3 a versión 4)	Ampliación de centros: inclusión del centro “Hospital Universitario Central de Asturias”
4. Cambio versión protocolo (versión 4 a versión 5)	Cambio de Investigador Principal en el centro Complejo Asistencial Universitario de León. Ampliación de la duración del ensayo

INTERRUPCIONES GLOBALES Y REANUDACIONES			
FECHA INTERRUPCIÓN	MOTIVO DE INTERRUPCIÓN	FECHA REANUDACIÓN, EN SU CASO	COMENTARIOS
NO PROCEDE			

LIMITACIONES DEL ESTUDIO	
1	Al centrarnos en personas con diabetes mellitus tipo 2 no críticas no podemos aplicar las conclusiones a otro grupo de pacientes. Sin embargo, hemos elegido a estos pacientes porque son los másdifíciles de controlar en estudios previamente publicados.
2	El tamaño de la muestra se calculó para detectar diferencias en la media de la glucosa capilar pero no en las complicaciones.
3	De los 162 pacientesque iniciaron la NPT, 12 de ellos no llegaron a los 5 días de tratamiento, sin embargo, tal y como se recomienda,incluimos a estos pacientes en el análisis final, ya que fue un ensayo por intención de tratar