

# SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES DEL ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO COMPARANDO GLUCAGÓN VERSUS PLACEBO EN EL MANEJO DE LA IMPACTACIÓN ESOFÁGICA ALIMENTARIA

---

TRABAJO FIN DE GRADO



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA

Autora: Susana M<sup>a</sup> Martín Domínguez  
Tutor: Manuel Pérez-Miranda Castillo  
Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid  
Servicio de Aparato Digestivo  
Curso 2020/2021

---



**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

*Valladolid, Mayo 2021*

## ÍNDICE:

<b>1. RESUMEN</b> .....	2
ABSTRACT.....	3
<b>2. INTRODUCCIÓN:</b> .....	4
2.1. MARCO TEÓRICO SOBRE LA IMPACTACIÓN ESOFÁGICA:.....	5
2.2. GLUCAGÓN. MECANISMO DE ACCIÓN Y POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:.....	7
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO:</b> .....	9
<b>4. OBJETIVOS:</b> .....	9
<b>5. DISEÑO, PACIENTES Y MÉTODOS:</b> .....	10
5.1 DISEÑO:.....	10
5.2 POBLACIÓN A ESTUDIO:.....	10
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:.....	10
5.4 RECOGIDA Y MANEJO DE LOS DATOS:.....	11
<b>6. RESULTADOS</b> .....	12
6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO: .....	12
6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	12
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	14
7.1 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO:.....	16
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	17
<b>9. ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	18
<b>10. AGRADECIMIENTOS</b> .....	18
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	19
<b>12. ANEXOS</b> .....	21
ANEXO I – TABLAS Y FIGURAS.....	21
ANEXO II - HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	27
ANEXO III – HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS .....	32
ANEXO IV - FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO EMPLEADO EN EL ESTUDIO .....	34
ANEXO V – ESCALA DE GRAVEDAD ASGE.....	42
ANEXO VI - PÓSTER .....	43

## 1. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La utilización de glucagón en el manejo de la impactación esofágica alimentaria es hoy una práctica ocasional en las unidades de Urgencias. Existe controversia acerca de su efectividad, no recomendándose como rutina en las guías de práctica clínica. Nos planteamos si su empleo podría permitirnos prescindir de la endoscopia, disminuyendo las gastroscopias urgentes y la estancia en Urgencias de los pacientes con este diagnóstico.

**OBJETIVOS:** Comparar la proporción de eventos adversos presentados entre un grupo de sujetos a los que se administra glucagón iv previo a la endoscopia digestiva alta y un grupo de sujetos a los que se administra placebo. Como objetivos secundarios se compara la proporción de impactaciones esofágicas resueltas en ambos grupos, la complejidad de la intervención y se evalúan los factores predictores de un tratamiento con glucagón efectivo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Subestudio anidado en un Ensayo Clínico aleatorizado doble ciego. Población: sujetos que acuden a Urgencias de los centros participantes (HURH de Valladolid, HCR y HGUA) con impactación esofágica alimentaria, que acepten participar en el “Ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparando glucagón versus placebo en el manejo de la impactación esofágica alimentaria”. Se administra 1 mg de glucagón i.v. (grupo intervención) o 10 ml de SSF (grupo control), ambos grupos asignados aleatoriamente. Se evalúa la presencia de bolo impactado, procediendo a la extracción en su caso. El seguimiento, tras 7-10 días, se realiza mediante entrevista telefónica por un colaborador ciego al procedimiento y ajeno al estudio, registrando los eventos adversos que hubieran podido aparecer.

**RESULTADOS:** Se evalúan 62 pacientes, 7 de ellos fueron excluidos. En el grupo intervención fueron aleatorizados 26 pacientes, el 76,92% presentaron cuerpo extraño en la endoscopia, durando el procedimiento 7,5 min (0,5 min más respecto al control), y la desimpactación registró una mediana de 5 min (2 min más respecto al control). El grupo control contó con 29 pacientes, el 72,41% presentaron cuerpo extraño, durando el procedimiento 7 min y la desimpactación una mediana de 3 min. La presencia de dolor, su intensidad, disfagia y la escala de gravedad no presentan diferencias significativas entre ambos grupos. Los eventos adversos relacionados con la endoscopia se distribuyen de manera uniforme.

**CONCLUSIONES:** La proporción de eventos adversos entre el grupo intervención y el grupo control no presenta diferencias significativas. Los eventos adversos relacionados con la endoscopia se distribuyen uniformemente, siendo el más frecuente el dolor retroesternal leve. La proporción de impactaciones resueltas en ambos grupos no aporta diferencias significativas. La duración de la exploración fue mayor en el grupo glucagón. No se determina ningún factor predisponente a una mayor efectividad del tratamiento con glucagón i.v.

**PALABRAS CLAVE:** impactación esofágica, glucagón, eventos adversos, endoscopia.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The use of glucagon in the management of food esophageal impaction is now an occasional practice in emergency units. There is controversy about its effectiveness, not recommended as a routine in clinical practice guidelines. We wonder if its use could allow us to manage this event without endoscopy, reducing urgent gastroscopies and the stay in the emergency room of affected patients.

**AIMS:** To compare the proportion of adverse events between a group of subjects receiving iv glucagon prior to upper gastrointestinal endoscopy and a group of subjects receiving placebo. As secondary objectives, we compare the proportion of esophageal impactions resolved in both groups, the complexity of the intervention, and the predictive factors of an effective glucagon treatment.

**METHODS:** We designed a substudy nested in a double-blind randomized clinical trial. Study population: subjects who come to the emergency units of the participating centers (HURH of Valladolid, HCR and HGUA) with food esophageal impaction, who agree to participate in the "Double-blind randomized clinical trial comparing glucagon versus placebo in the management of food esophageal impaction". 1mg of iv glucagon (intervention) or 10ml of SSF (control) is administered, being both groups randomly assigned. The presence of an impacted bolus is evaluated, proceeding to the extraction if necessary. The follow-up after 7-10 days is carried out by telephone by a blind person regarding the assigned group, collecting the possible adverse events that have occurred.

**RESULTS:** We assessed 62 patients, 7 of them were excluded, thus enrolling 29 in the control group and 26 in the intervention group. Among the intervention group patients, 76.92% presented a foreign body in the endoscopy, the procedure lasted 7.5 min (0.5 min longer than control), and the disimpaction took a median of 5 min (2 min more than control). Among the control group, 72.41% had a foreign body, lasting the procedure 7 min and the disimpaction took a median of 3 min. The presence of pain, its intensity, dysphagia and the severity scale do not present significant differences between both groups. Endoscopy-related adverse events are evenly distributed.

**CONCLUSION:** The proportion of adverse events between the intervention group and the control group did not show significant differences. Endoscopy-related adverse events are evenly distributed, being mild retrosternal pain the most common. The proportion of impactions resolved in both groups does not provide significant differences. The duration of the procedure was longer in the glucagon group. No predisposing factors for greater effectiveness of iv glucagon treatment are determined.

**KEY WORDS:** esophageal impaction, glucagon, adverse events, endoscopy

## **2. INTRODUCCIÓN:**

La administración del glucagón en impactaciones esofágicas alimentarias es una práctica ocasional en las unidades de Urgencias y su empleo se recomienda como opción, en el caso de obstrucciones incompletas, desde las guías de práctica clínica (1). A día de hoy, existe controversia acerca de su eficacia en todo tipo de impactaciones, dadas sus propiedades como relajante del músculo liso. Nos planteamos si su empleo podría permitirnos prescindir de la endoscopia como tratamiento de la impactación esofágica alimentaria. Dicho fármaco puede presentar efectos adversos leves de manera infrecuente, siendo los más habituales náuseas y vómitos (ANEXO IV). Este estudio pretende analizar los datos obtenidos en el “Ensayo Clínico aleatorizado doble ciego comparando glucagón versus placebo en el manejo de la impactación esofágica alimentaria” haciendo especial hincapié en el seguimiento de los pacientes y en las complicaciones o efectos adversos que puedan aparecer tras la intervención en el episodio de impactación esofágica.

El ensayo anteriormente citado, se trata de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que se asigna aleatoriamente el fármaco (glucagón o placebo) que recibe cada paciente que ha aceptado participar en el mismo. Esta participación se ofrece a todo paciente diagnosticado por el médico de Urgencias de sospecha de impactación esofágica alimentaria. El hecho de entrar a formar parte del estudio no comprende riesgos añadidos desde el punto de vista de la exploración endoscópica, dado que las técnicas empleadas para la resolución de la impactación son las empleadas habitualmente para estos procedimientos.

En este ensayo se espera que el grupo asignado a la administración de glucagón presente una tasa mayor de resolución pre-endoscópica de la impactación o, en su defecto, una mayor relajación de la musculatura esofágica y como consecuencia la lubricación del bolo alimenticio (2) siendo en este caso la exploración más sencilla y breve. El beneficio que se pretende obtener de este estudio es demostrar la efectividad del glucagón, permitiendo recomendar su empleo como rutina, en impactaciones alimentarias tanto completas como incompletas, disminuyendo así la necesidad de gastroscopias urgentes y reduciendo la estancia en Urgencias de los pacientes con impactación esofágica.

Este trabajo consistirá en el seguimiento de los pacientes que han participado en dicho Ensayo Clínico, con la finalidad de detectar las complicaciones o eventos adversos que puedan ocurrir tras la administración del fármaco (glucagón o placebo) y realización de la endoscopia. Una vez recogidos los datos pertinentes, se hará un análisis de los resultados y obtención de conclusiones acerca de los mismos.

El lugar de realización será la unidad de endoscopias del Servicio de Aparato Digestivo y el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH), el Hospital de Ciudad Real y el Hospital General Universitario de Alicante.

### *2.1. MARCO TEÓRICO SOBRE LA IMPACTACIÓN ESOFÁGICA:*

La impactación esofágica alimentaria consiste en la incapacidad de descenso del alimento desde el esófago hacia el estómago, quedando el alimento alojado en la luz esofágica. Los alimentos más comúnmente implicados son los de tipo cárnico (3) y es considerada una emergencia médica si no se resuelve por sí misma, ya que puede resultar en un potencial compromiso de las vías respiratorias o algún tipo de complicación grave como por ejemplo una perforación esofágica. Además, la sintomatología de los pacientes con impactación es de disfagia aguda, hipersalivación y presión en el pecho, por lo que suelen acudir al servicio de urgencias para recibir un tratamiento y conseguir una resolución rápida.

Las impactaciones que no se resuelven espontáneamente suelen requerir la realización de una endoscopia digestiva alta. A pesar de que las probabilidades de complicación de este procedimiento son bajas, es una intervención invasiva que podría conllevar riesgos de complicaciones (4) como sangrado, perforación o reacción adversa a la anestesia. Estos riesgos podrían evitarse en parte, si, una vez demostrada la efectividad del glucagón, se aplicara como tratamiento de rutina, eliminando la necesidad de realización de la endoscopia en los casos de resolución clínica evidente.

Habitualmente los episodios de impactación esofágica suelen presentar una asociación etiológica con patologías benignas que causan estenosis de la luz esofágica. Según las guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos (AEC), las causas más frecuentes de disfagia esofágica mecánica por lesiones benignas intrínsecas son (5): esofagitis eosinofílica, péptica, por cáusticos, infecciosas e iatrogénica y membranas o anillos (como el anillo de Schatzki (6)), así como divertículos y tumores benignos.

En la actualidad, dada la recomendación de las guías clínicas actuales de seguir lesiones gastrointestinales preneoplásicas (7) y el incremento en la incidencia de la esofagitis eosinofílica, así como la necesidad de hacer un seguimiento histológico del tratamiento (8), se ha incrementado notablemente el número de exploraciones, y por lo tanto la visibilidad y reporte de casos de dichas patologías.

Por último, entre las opciones terapéuticas de la impactación esofágica, añadir que existe cierta evidencia sobre la utilización de las bebidas carbonatadas para la resolución de estos cuadros. Su empleo es bastante habitual en los servicios de Urgencias españoles, aunque la mayoría de los estudios reportados presentan su empleo en el caso de fitobezoares gástricos.

Una serie de 5 casos publicada por Ladas et al (9), propone la disolución con Coca-Cola® como una opción terapéutica segura y eficaz en el manejo del fitobezoar que ocluye la luz gastrointestinal. En este estudio, divulgan los resultados obtenidos en cinco pacientes consecutivos con grandes fitobezoares gástricos durante un periodo de ocho años. Llevaron a cabo un lavado nasogástrico con 3 litros de Coca-Cola® durante 12 horas, concluyendo que resulta un método seguro y rápido como tratamiento eficaz para la disolución de fitobezoares gástricos.

Aunque el mecanismo no se ha aclarado por completo, se especula sobre que algunos ingredientes de Coca-Cola® juegan un papel clave en la disolución de masas sólidas como los bezoares. Tales hipótesis (10) incluyen una digestión del bolo por el efecto mucolítico del bicarbonato de sodio y/o por el efecto acidificante del ácido carbónico y el ácido fosfórico, además de tener un pH de 2.69, que está cerca del pH 1-2 de las secreciones gástricas normales, por lo tanto, sugieren que esta bebida colabora en la acidificación del contenido gástrico. La destrucción del material también puede ser asistida por las burbujas de dióxido de carbono, que penetran en el bezoar a través de los poros microscópicos de su superficie.

En la mayoría de casos reportados sobre la impactación esofágica tratada con Coca-cola® aparece como segunda línea (11) de tratamiento en pacientes ancianos o frágiles en los que la realización de la gastroscopia habitual es compleja, y concluyen que el alimento impactado se desintegra al liberar dióxido de carbono, que a su vez desencadena la relajación del esfínter esofágico inferior, de modo que el bolo licuado desciende al estómago.

Sin embargo, no existe una evidencia clara basada en ensayos controlados, motivo por el cual este procedimiento no aparece como primera línea de tratamiento en las guías de práctica clínica actuales, así como por el riesgo sobreañadido de broncoaspiración al forzar la ingesta de líquido en un paciente con impactación esofágica.

## 2.2. GLUCAGÓN. MECANISMO DE ACCIÓN Y POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

El glucagón es una hormona polipeptídica que es ocasionalmente administrada por vía intravenosa como medicación para intentar la progresión del alimento en las impactaciones esofágicas.

En la ficha técnica del glucagón (ANEXO IV) podemos ver este fármaco como indicación diagnóstica para la inhibición de la motilidad en exámenes del tracto gastrointestinal. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual el glucagón ejerce sus efectos sobre el músculo liso gastrointestinal es desconocido. En ciertos estudios como la revisión sistemática y metaanálisis de Colon V, Grade A, Pulliam G, Johnson C, Fass R. (12) encontramos la comparación de algunos estudios que demostraron que 1 mg de glucagón aumenta la peristalsis, reduce la presión en reposo del esfínter esofágico inferior y la amplitud de contracción esofágica distal, facilitando el paso del cuerpo extraño y mejorando el tránsito en el esófago en sujetos sanos (13).

Además, como figura en la ficha técnica del fármaco (ANEXO IV), el inicio de la acción después de una inyección intravenosa de 0,2-0,5 mg de glucagón tiene lugar en 1 minuto y la duración del efecto es de 5 a 20 minutos, este hecho lo convierte en un buen candidato como fármaco de uso en situaciones de emergencia.

Sin embargo, hoy en día no hay una clara evidencia sobre esta recomendación, ya que en la literatura solo encontramos un Ensayo Clínico aleatorizado a doble ciego en adultos que evalúa la eficacia del glucagón como relajante de la musculatura esofágica baja (2), del cual es difícil obtener información significativa por deficiencias en el diseño del estudio, así como por su empleo combinado con diazepam, que nos impide valorar la eficacia del glucagón de manera aislada.

Otro aspecto a tener en cuenta para la recomendación de este fármaco en el manejo de la impactación alimentaria, son los efectos adversos que éste podría ocasionar.

En el apartado de “reacciones adversas” en la ficha técnica del Glucagón (ANEXO IV) encontramos preferentemente trastornos gastrointestinales como náuseas (frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), vómitos (poco frecuentes  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) y dolor abdominal (raras  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ). El siguiente efecto adverso en frecuencia es la hipoglucemia (poco frecuente  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), siendo otros trastornos del metabolismo y de la nutrición como el coma hipoglucémico muy raros ( $< 1/10000$ ). El resto de efectos adversos que aparecen son muy raros, con una proporción de  $< 1/10000$ , entre los que figuran trastornos del sistema inmunológico como reacciones de hipersensibilidad y trastornos cardiovasculares como taquicardia, hipotensión e hipertensión, siendo estos tres últimos solamente notificados



cuando el glucagón se utilizó como adyuvante en procedimientos endoscópicos o radiográficos.

Las reacciones anafilácticas en general se han producido en el contexto de pruebas diagnósticas en las que los pacientes a menudo reciben otros agentes, incluyendo medios de contraste y anestésicos locales, por lo que su relación causal puede ser cuestionada.

Dada la baja incidencia de aparición de efectos adversos (y siendo los más frecuentes clasificados como “leves” en la Escala de Gravedad de ASGE (ANEXO V)) y su breve temporalidad debido a la corta vida media del glucagón en el organismo, se considera que la utilización del glucagón en las impactaciones esofágicas alimentarias podría ser claramente positiva en su relación beneficio/riesgo, si se demostrase su eficacia en la resolución del cuadro de impactación.

### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO:**

#### **Hipótesis conceptual:**

Los pacientes a los que se administra glucagón intravenoso presentan una tasa de eventos adversos relacionados con la medicación significativamente no superior a los que reciben placebo.

Los pacientes que reciben glucagón i.v. presentan una tasa de eventos adversos relacionada con la endoscopia inferior a los que reciben placebo.

#### **Hipótesis operativa:**

En el "Ensayo Clínico aleatorizado doble ciego comparando glucagón versus placebo en el manejo de la impactación esofágica alimentaria" se administra 1 mg de glucagón intravenoso (seguido de 10 ml de suero salino fisiológico (CINa al 5%) en bolo) o placebo (10 ml de suero salino fisiológico (CINa al 5%) en bolo intravenoso), a partir de dos grupos creados mediante una asignación aleatoria, evaluando tras la misma la presencia de cuerpo extraño impactado en el esófago, y procediendo a la extracción endoscópica en su caso.

En este estudio, se realiza un seguimiento de los pacientes incluidos en dicho ensayo clínico a los 7-10 días del procedimiento, mediante una llamada telefónica interrogando sobre los efectos adversos que hubieran podido aparecer, tanto relacionados con la endoscopia como con la medicación administrada.

### **4. OBJETIVOS:**

#### **Objetivo primario:**

Comparar la proporción de pacientes que sufren efectos adversos entre un grupo de sujetos a los que se les ha administrado el fármaco glucagón previo a la realización de la endoscopia digestiva alta y un grupo de sujetos a los que se les ha administrado placebo previo a dicha intervención.

#### **Objetivos secundarios:**

- Comparar la proporción de impactaciones esofágicas resueltas en ambos grupos.
- Comparar la complejidad de la intervención endoscópica en ambos grupos.
- Evaluar los factores predictores de un tratamiento con glucagón efectivo.

## **5. DISEÑO, PACIENTES Y MÉTODOS:**

### *5.1 DISEÑO:*

El diseño del estudio se planteó como un subestudio anidado en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

### *5.2 POBLACIÓN A ESTUDIO:*

La población a estudio incluye a todos los sujetos que acudan a los servicios de urgencias de los centros participantes con diagnóstico clínico de impactación esofágica alimentaria y que acepten su participación en el “Ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparando glucagón versus placebo en el manejo de la impactación esofágica alimentaria”.

### *5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:*

Los criterios de inclusión son:

- Obtención del consentimiento informado por escrito mediante firma del formulario por parte del paciente o su representante legal.
- Diagnóstico clínico de impactación esofágica por bolo alimentario (determinada por al menos uno de los siguientes síntomas: sialorrea, imposibilidad para la deglución o sensación de cuerpo extraño cervical o retroesternal) que precisa extracción endoscópica.
- Edad mayor o igual a 18 años cumplidos. El criterio de inclusión relativo a la edad se refiere a la edad a fecha de la firma del formulario de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión son:

- Embarazo
- Contraindicación para la administración de glucagón por hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (lactosa, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio) o por el diagnóstico previo de feocromocitoma, insulinoma o glucagonoma.
- Estenosis esofágica benigna o maligna irrebasable con gastroscopio convencional ya conocida.
- Cuerpo extraño no alimentario (incluye espinas de pescado o huesos).
- Trastornos de la motilidad esofágica ya conocidos (diagnóstico de acalasia o trastorno motor por hipomotilidad).
- Esclerodermia u otras conectivopatías con afectación esofágica.
- Negativa a participar en el estudio.
- Tratamiento con indometacina o warfarina.
- Pacientes con enfermedad arterial coronaria en tratamiento con beta-bloqueantes.

#### 5.4 RECOGIDA Y MANEJO DE LOS DATOS:

Se realiza un seguimiento de los pacientes incluidos en el “Ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparando glucagón versus placebo en el manejo de la impactación esofágica alimentaria” a los 7-10 días del procedimiento mediante una llamada telefónica realizada por una persona ajena a la endoscopia y a los investigadores principales del estudio y ciega en cuanto al grupo asignado. En la llamada se interroga sobre los siguientes aspectos:

1. Dolor a las 3h después del procedimiento endoscópico, dato que se evalúa en una escala EVA del 0 al 10.
2. Disfagia; según la respuesta del paciente se cataloga el efecto adverso en las categorías: No / Para sólidos / Para líquidos / Afagia.
3. Efectos adversos relacionados con la endoscopia; según la respuesta del paciente se cataloga el efecto adverso según la Escala de Gravedad ASGE (ANEXO V).
4. Cualquier efecto adverso no relacionado con la endoscopia; según la respuesta del paciente se cataloga el efecto adverso en las categorías: Sí / No. En la categoría “Sí” se clasifica el evento adverso según el diccionario de efectos adversos (14) incluyendo: código del evento adverso, tipo y gravedad.

Una vez recogidos los datos del seguimiento, se incluyen en una base de datos online generada a través de la aplicación RedCap (15,16) (que ofrece la sociedad española de endoscopia digestiva). Previamente, el investigador responsable del reclutamiento ha definido un ID anónimo para cada paciente y es registrado en la base de datos desde el comienzo de su participación en el ensayo. Solo los investigadores tendrán acceso con contraseña a dicha base de datos.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

El reclutamiento se inició en junio de 2020 en el hospital Río Hortega de Valladolid y en agosto del mismo año en los centros colaboradores: Hospital General Universitario de Alicante y Hospital de Ciudad Real. Según la planificación del proyecto, el tamaño muestral estimado es de 140 pacientes (aproximadamente la mitad de ellos en cada grupo). El intervalo de reclutamiento calculado se extiende a dos años.

A fecha 16 de abril de 2021, 62 pacientes fueron diagnosticados de impactación esofágica, 7 de ellos fueron excluidos (3 por estenosis esofágica irrebasable con gastroscopio convencional conocida, 2 por cuerpo extraño no alimentario y 2 de ellos por imposibilidad o negativa para otorgar consentimiento informado). 55 pacientes han sido incluidos en el estudio (6 en el hospital de Ciudad Real, 7 en el de Alicante y 42 en el hospital Río Hortega de Valladolid). El diagrama de flujo de los pacientes incluidos se muestra en los documentos anexos (Anexo I, Figura 1).

Los 55 pacientes incluidos presentaban una edad mediana de 58,69 (Rango intercuartílico: 45,79-77,38) y 15 de ellos (27,27%) eran mujeres. La distribución aleatoria de los pacientes resultó en 29 pacientes aleatorizados a grupo control (placebo) y 26 a grupo intervención (1mg de glucagón iv).

Las características basales de los pacientes se resumen en la tabla 1. La distribución en cuanto a las enfermedades esofágicas previas, tratamientos farmacológicos que pudieran afectar a la motilidad esofágica y antecedentes personales de impactación se distribuyen de manera homogénea en ambos grupos.

### 6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó mediante el programa STATA (StataCorp. 2016. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

Las características del procedimiento endoscópico se resumen en la tabla 2. El objetivo principal del ensayo clínico, comparar la presencia de cuerpo extraño en ambos grupos, fue de 21/29 (72,41%) en el grupo placebo y de 20/26 (76,92%) en el grupo intervención, presentando una diferencia del 4,51%, IC 95% -18,44% a 27,46% (p=0,702).

En cuanto a la duración global del procedimiento endoscópico se registró una mediana de 7 minutos en el grupo placebo y 7,5 minutos en el grupo glucagón, presentando una diferencia de 0,5 minutos respecto al control, IC 95% -3,26% a 4,26% (p=0,794). La duración de la

desimpactación registró una mediana de 3 minutos en el grupo placebo y de 5 minutos en el grupo intervención, presentando una diferencia de 2 minutos, IC 95% -1,63 a 5,63 ( $p=0,281$ ).

La tabla 3 resume los diferentes eventos adversos y posibles efectos secundarios de la medicación y del acto endoscópico, registrados mediante entrevista telefónica estructurada, a los 7-10 días de la endoscopia, por un colaborador ciego al procedimiento y ajeno al estudio. La presencia de dolor, así como su intensidad ( $p=0,431$ ), disfagia y su escala de gravedad ( $p=0,7$ ) no presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Los eventos adversos relacionados con la endoscopia se distribuyen de manera uniforme en ambos grupos ( $p=0.549$ ), siendo el más frecuente el dolor faríngeo/retrosternal de intensidad leve, que no requirió atención médica (3 en el grupo glucagón y 3 en el grupo placebo) y una hemorragia (hematemesis) de intensidad leve, que no requirió revisión endoscópica, en el grupo glucagón. Un único paciente del grupo glucagón presentó cefalea que no requirió atención médica.

Como eventos adversos no relacionados con la endoscopia, se registró un caso de obstrucción esofágica no resuelta que requirió ingreso y múltiples endoscopias posteriores en un paciente del hospital de Alicante, con antecedentes de divertículos esofágicos e impactaciones recidivantes (aleatorizado a grupo glucagón) y un paciente con fiebre de causa desconocida que no requirió ingreso, pero sí atención médica (aleatorizado a grupo placebo).

## 7. DISCUSIÓN

El objetivo primario de nuestro subestudio se centra en el análisis de los eventos adversos en ambos grupos.

En cuanto a los diferentes eventos adversos y posibles efectos secundarios de la medicación y del acto endoscópico, observamos que la presencia de dolor, así como su intensidad ( $p=0,431$ ), disfagia y su escala de gravedad ( $p=0,7$ ) no presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Así pues, se cumple la parte de la hipótesis operativa que aludía a la no superioridad de eventos adversos relacionados con la medicación en el grupo intervención. Sin embargo, al no ser significativamente menores los eventos adversos relacionados con la endoscopia en el grupo intervención, no podemos confirmar que se cumpla la segunda parte de la hipótesis operativa. Este resultado sugiere que el glucagón no actúa como facilitador de las maniobras de desimpactación endoscópica ni acorta la duración del procedimiento.

Aunque el tamaño muestral en el momento de este análisis solo es la mitad aproximada del tamaño muestral estimado para el estudio principal, los resultados parecen apuntar hacia la ineffectividad del fármaco glucagón; podemos observar que los eventos adversos relacionados con la endoscopia se distribuyen de manera uniforme en ambos grupos ( $p=0.549$ ), siendo el más frecuente el dolor faríngeo/retroesternal de intensidad leve, que no requirió atención médica (3 en el grupo glucagón y 3 en el grupo placebo) y no podemos atribuir esta falta de evidencia a un fallo en el diseño, ya que la aleatorización y el enmascaramiento han cumplido correctamente su función.

Como eventos adversos no relacionados con la endoscopia se registró un caso de obstrucción esofágica no resuelta que requirió ingreso y múltiples endoscopias posteriores en un paciente del hospital de Alicante, con antecedentes de divertículos esofágicos e impactaciones recidivantes (aleatorizado a grupo glucagón) y un paciente con fiebre de causa desconocida que no requirió ingreso, pero sí atención médica (aleatorizado a grupo placebo). Estos eventos, homogéneamente distribuidos, juegan a favor de la falta de diferencias significativas entre ambos grupos.

En segundo lugar, comentaremos los datos relativos a los objetivos secundarios del estudio.

Al comparar la proporción de impactaciones esofágicas resueltas en ambos grupos, podemos observar que la presencia de cuerpo extraño al realizar la endoscopia, fue de 21/29 (72,41%) en el grupo placebo y de 20/26 (76,92%) en el grupo intervención, presentando una diferencia del 4,51%, IC 95% -18,44% a 27,46% ( $p=0,702$ ), por lo que no se obtienen datos estadísticamente significativos en este análisis.

Hay que considerar la probabilidad de que, a pesar de que la distribución en cuanto a enfermedades esofágicas previa, tratamientos farmacológicos que pudieran afectar a la motilidad esofágica y antecedentes personales de impactación se distribuyen de manera homogénea en ambos grupos, hay una ligera diferencia porcentual entre los antecedentes personales de impactación en el grupo glucagón 17(65,4%) frente a 13 (44,9%) en el grupo control. Este hecho podría contribuir a que el tejido esofágico se encontrase en peor estado y por consiguiente más difícil de atravesar por el bolo impactado.

Continuando con el siguiente objetivo secundario, para comparar la complejidad de la intervención endoscópica en ambos grupos, nos basaremos en la duración global del procedimiento endoscópico y la duración del proceso de desimpactación.

En cuanto a la duración global del procedimiento endoscópico se registró una mediana de 7 minutos en el grupo placebo y 7,5 en el grupo glucagón, presentando una diferencia de 0,5 minutos respecto al control, IC 95% -3,26% a 4,26% (p=0,794). Por otra parte, la duración de la desimpactación registró una mediana de 3 en el grupo placebo y 5 minutos en el grupo intervención, presentando una diferencia de 2 minutos, IC 95% -1,63 a 5,63 (p=0,281).

Como vemos, paradójicamente, el tiempo de duración de la exploración fue mayor en el grupo intervención. En rebote a esta información, podríamos considerar la probabilidad de que la falta de significación se viese influida por una menor presencia de esófago normal en el grupo intervención 5 (19,2%) frente a 7 (24,6%) en el grupo control. Estos hechos podrían haber inducido a un aumento del tiempo de intervención y como consecuencia de ello, en el grupo glucagón el porcentaje de desgarro esofágico es porcentualmente mayor 12 (46,2%) que en el grupo control 8 (27,6%), aunque en ningún caso requirió intervención ni asistencia médica ulterior.

Según la sociedad europea de endoscopia digestiva (ESGE, European Society of Gastrointestinal Endoscopy), el tiempo mínimo recomendado de duración de la endoscopia del tracto gastrointestinal superior debe durar al menos 7 minutos (17), en este caso en referencia a la endoscopia digestiva alta diagnóstica. Como vemos, la duración de la intervención en ambos grupos, tratándose en nuestro caso de procedimientos terapéuticos, es muy similar a las recomendaciones diagnósticas, por lo que podemos deducir que es una técnica bastante asequible para un endoscopista con un mínimo de experiencia, y por lo tanto no es muy rentable la utilización de pre-medicaciones como el glucagón para procedimientos simples de tan breve duración.

Por último, en cuanto al tercer objetivo secundario, no se ha podido esclarecer ningún factor predisponente a una mayor efectividad del tratamiento con glucagón iv en la impactación esofágica alimentaria.



### *7.1 FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO:*

A modo de valoración personal del estudio, procedo a comentar las fortalezas y debilidades que considero que este tiene.

En primer lugar, como fortalezas, considero que el estudio presenta un diseño y una metodología adecuada, con una manera acertada de sortear todo tipo de sesgos gracias al doble ciego, al enmascaramiento, y al hecho de que el seguimiento se realice mediante una entrevista telefónica por un colaborador ciego al procedimiento y ajeno al estudio.

Sin embargo, nuestro estudio presenta otras limitaciones, como es un reducido tamaño muestral en el momento actual, por lo que se considera necesario obtener más "n" para lograr una mayor representatividad de la población general y poder hacer inferencias con mayor seguridad.

En definitiva, aunque el ensayo clínico principal aún no ha concluido, los resultados apuntan de manera evidente a demostrar la ineffectividad del glucagón en la impactación esofágica alimentaria.

Sin embargo, sí podemos afirmar que existe escasa literatura sobre el manejo terapéutico de la impactación esofágica alimentaria y, en resumen, consideramos especialmente importante que se lleven a cabo ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego como en el que se anida este subestudio, con el fin de obtener resultados significativos en los que las sociedades científicas puedan basarse para establecer un consenso acerca del tratamiento de la impactación esofágica alimentaria.

## 8. CONCLUSIONES

Al comparar la proporción de pacientes que sufren efectos adversos entre el grupo intervención (glucagón i.v.) y el grupo placebo (suero fisiológico), observamos que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, observamos que los eventos adversos relacionados con la endoscopia se distribuyen de manera uniforme en ambos grupos ( $p=0.549$ ), siendo el más frecuente el dolor faríngeo/retroesternal de intensidad leve.

La presencia de cuerpo extraño al realizar la endoscopia, fue de 21/29 (72,41%) en el grupo placebo y de 20/26 (76,92%) en el grupo intervención, presentando una diferencia del 4,51%, ( $p=0,702$ ), por tanto, en cuanto a la proporción de impactaciones esofágicas resueltas en el momento de la endoscopia en ambos grupos, no se obtienen datos estadísticamente significativos.

La complejidad de la intervención endoscópica en ambos grupos, medida por la duración global del procedimiento endoscópico, resultó en una mediana de 7 minutos en el grupo placebo y 7,5 minutos en el grupo glucagón, siendo el tiempo de duración de la exploración mayor en el grupo intervención, con una diferencia de 0,5 minutos respecto al control, ( $p=0,794$ ).

La duración de la desimpactación registró una mediana de 3 minutos en el grupo placebo y de 5 minutos en el grupo intervención, presentando una diferencia de 2 minutos, ( $p=0,281$ ).

No se ha podido determinar ningún factor que predisponga a una mayor efectividad del tratamiento con glucagón i.v.

En definitiva, aunque el ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que se anida este subestudio aún no ha concluido, los resultados apuntan de manera evidente a demostrar la ineffectividad del glucagón como tratamiento de la impactación esofágica alimentaria.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

Este trabajo de fin de grado se ha desarrollado con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega - Área Oeste de Valladolid, con el código CEIm: 21-PI021.

Los investigadores han llevado a cabo sus tareas de acuerdo a las pautas establecidas en la declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. Antes de iniciar el ensayo, se solicitó autorización a la AEMPS y a los CEIC de los centros participantes. Se establece el compromiso de publicar los resultados sea cual sea el mismo.

Antes de la inclusión del paciente en el ensayo clínico, se informa y se solicita el consentimiento informado por escrito.

Los datos del estudio son inicialmente disociados de la identidad del participante, mediante un ID, por parte del médico responsable. La relación entre el ID y la identidad del participante se custodia por los médicos investigadores en un archivo protegido con contraseña personal. Los datos se introducen en la base de datos de forma anónima con el ID del participante, para mantener su anonimato. La base de datos está protegida por medio de contraseña, y sólo tienen acceso a ella los investigadores. Durante la realización del estudio se garantiza el estricto cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos 3/2018 y al real decreto 1720/2007 que la desarrolla.

## **10. AGRADECIMIENTOS**

A mi tutor Manuel Pérez-Miranda y a Marina de Benito Sanz por su apoyo, sin el cual no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Al servicio de Aparato Digestivo del HURH de Valladolid, en especial a la Unidad de Endoscopias por llevar a cabo este Ensayo clínico, y haber colaborado en mi iniciación en la investigación científica.

Agradecemos su colaboración a la enfermera de investigación de la Unidad de Endoscopias del Hospital Río Hortega, Dña. María Martínez Díez.

El estudio principal está siendo financiado con becas para investigación de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED).

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. García López S, Aspuru K. Cuerpos extraños. En: Montoro MA, García Pagán JC, editores. Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ed. Madrid-Barcelona: Jarpoy Editores, S.A; 2012. p.229-242. ISBN: 978-84-92982-31-9.
2. Tibbling L, Bjorkhoel A, Jansson E, Stenkvis M. Effect of spasmolytic drugs on esophageal foreign bodies. *Dysphagia*. 1995 Spring;10(2):126-7. doi: 10.1007/BF00440084. PMID: 7600855.
3. Peksa GD, DeMott JM, Slocum GW, Burkins J, Gottlieb M. Glucagon for Relief of Acute Esophageal Foreign Bodies and Food Impactions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2019 Apr;39(4):463-472. doi: 10.1002/phar.2236. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30779190.
4. Kendigelen P, Tutuncu AC, Emre S, Altindas F, Kaya G. Complications during esophageal endoscopy with or without balloon dilation under general anesthesia in pediatric patients: a prospective and observational study. *Arch Argent Pediatr*. 2018 Apr 1;116(2):98-104. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.eng.98. PMID: 29557595.
5. Albéniz Arbizu E, Alonso Casado O, Aranda Danso H, Arbide del Río N, Arrazubi Arrula V, Arresti Sánchez JA. Cirugía esofago gástrica. En: Ortiz Escandell A, Martínez de Haro LF, Parrilla Paricio P, editores. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. 2ed. Arán Ediciones, S.L.; 2017. p.52-54. ISBN 2.ª Edición: 978-84-17046-40-8.
6. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(04):365-88.
7. Páramo Zunzunegui J, Ortega Fernández I, Senra Lorenzana F. Anillo de Schatzki en el diagnóstico diferencial de disfagia [Schatzki ring in the differential diagnosis of dysphagia]. *Aten Primaria*. 2020 Jun-Jul;52(6):432-433. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2019.08.009. Epub 2019 Nov 10. PMID: 31722809; PMCID: PMC7256802.
8. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Esofagitis eosinofílica: diagnóstico y tratamiento actual basado en la evidencia. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(4):281-91.
9. Ladas SD, Triantafyllou K, Tzathas C, Tassios P, Rokkas T, Raptis SA. Gastric phytobezoars may be treated by nasogastric Coca-Cola lavage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Jul;14(7):801-3. doi: 10.1097/00042737-200207000-00017. PMID: 12169994.

10. Iwamuro M, Okada H, Matsueda K, Inaba T, Kusumoto C, Imagawa A, Yamamoto K. Review of the diagnosis and management of gastrointestinal bezoars. *World J Gastrointest Endosc.* 2015 Apr 16;7(4):336-45. doi: 10.4253/wjge.v7.i4.336. PMID: 25901212; PMCID: PMC4400622.
11. Koumi A, Panos MZ. Oesophageal food impaction in achalasia treated with Coca-Cola and nifedipine. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr05.2009.1891. doi: 10.1136/bcr.05.2009.1891. Epub 2010 Jan 13. PMID: 22242073; PMCID: PMC3029598.
12. Colon V, Grade A, Pulliam G, Johnson C, Fass R. Effect of doses of glucagon used to treat food impaction on esophageal motor function of normal subjects. *Dysphagia.* 1999 Winter;14(1):27-30. doi: 10.1007/PL00009581. PMID: 9828271.
13. Anvari M, Richards D, Dent J, Waterfall WE, Stevenson GW. The effect of glucagon on esophageal peristalsis and clearance. *Gastrointest Radiol.* 1989 Spring;14(2):100-2. doi: 10.1007/BF01889168. PMID: 2707534.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0: June 14, 2010 (CTCAE) Publish Date: May 28, 2009.
15. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377-81. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010. Epub 2008 Sep 30. PMID: 18929686; PMCID: PMC2700030.
16. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, McLeod L, Delacqua G, Delacqua F, Kirby J, Duda SN; REDCap Consortium. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019 Jul;95:103208. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208. Epub 2019 May 9. PMID: 31078660; PMCID: PMC7254481.
17. Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2016;48(09):843-64. doi: 10.1055/s-0042-113128. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27548885.

## 12. ANEXOS

### ANEXO I – TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos:**

	Grupo control (n=29)	Grupo intervención (n=26)
Centro, n (%)		
- H Río Hortega	22 (75,9)	20 (76,9)
- HG Alicante	4 (13,8)	3 (11,5)
- H Ciudad Real	3 (10,3)	3 (11,5)
Edad (años), med (RIC)	8,7 (44,7-79,1)	57,0 (48,2-74,9)
Sexo femenino, n (%)	8 (27,6)	7 (26,9)
Enfermedad esofágica conocida, n (%)		
- Esofagitis eosinofílica	3 (10,3)	4 (15,4)
- Anillo Schatzki	7 (24,1)	2 (7,7)
- Divertículo esofágico	0	1 (3,9)
- Neoplasia	0	0
- Esofagitis péptica	3 (10,3)	1 (3,9)
- Cirugía	0	1 (3,9)

Tratamiento que afecte motilidad, n (%)		
- Nitratos	0	0
- Calcio antagonistas	0	1 (3,9)
- Sildenafil	0	0
AP de impactación, n (%)	13 (44,9)	17 (65,4)
Núm de impactaciones el último año, n (%)		
- 1	8 (27,6)	2 (7,7)
- 2	1 (3,4)	3 (11,5)
- 3	0	1 (3,9)
- 4	0	2 (7,7)
- 6	1 (3,4)	0

**Tabla 2. Descripción del procedimiento:**

	Grupo control (n=29)	Grupo intervención (n=26)
<b>Duración endoscopia (min), med (RIC)</b>	7 (4-10)	7,5 (6-15)
Cuerpo extraño n (%)		
- Si	21 (72,4)	20 (76,9)
- No	8 (27,6)	6 (23,1)
Localización del cuerpo extraño, n (%)		
- Tercio superior	2 (9,5)	7 (35)
- Tercio medio	6 (28,6)	5 (25)
- Tercio inferior	9 (43,0)	8 (40)
- UGE/cardias	4 (19,1)	0
Tipo de cuerpo extraño, n (%)		
- Vacuno	5 (23,8)	3 (15)
- Pollo	2 (9,5)	9 (45)
- Cerdo	7 (33,3)	4 (20)
- Cordero/lechazo	3 (14,3)	2 (10)
- Otros alimentarios	4 (19,05)	2 (10)
Duración desimpactación (min), med (RIC)	3 (2-7)	5 (1,5-9)

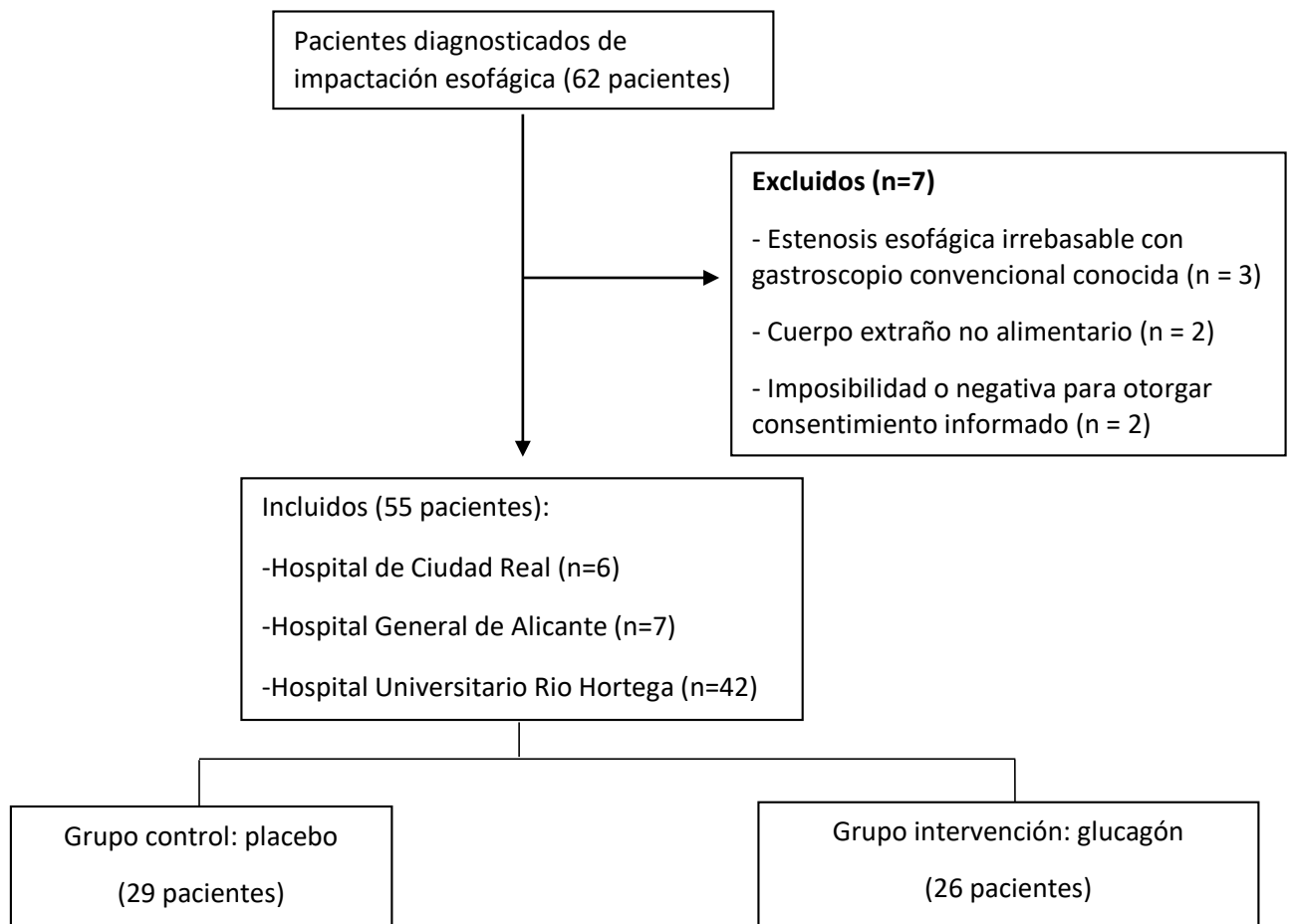


Herramientas empleadas, n (%)		
- Asa polipectomía	8 (38,1)	9 (45)
- Cesta de Roth	4 (19,1)	11 (55)
- Pinza Tooth Rate	3 (14,3)	2 (10)
- Pulsión	14 (66,7)	10 (50)
Herramienta que resuelve impactación, n (%)		
- Asa polipectomía	11 (52,6)	6 (31,6)
- Cesta de Roth	5 (23,8)	6 (31,6)
- Pinza Tooth Rate	2 (9,5)	5 (26,3)
- Pulsión	3 (14,1)	2 (10,5)
Desgarro esofágico, n (%)		
- Leve	8 (27,6)	12 (46,2)
- Moderado	0	1 (3,9)
Esófago normal, n (%)	7 (24,1)	5 (19,2)
Esófago patológico, n (%)		
- Esofagitis eosinofílica	7 (31,8)	10(47,6)
- Anillo de Schatzki	10(45,5)	8 (38,1)
- Membranas	0	0
- Esofagitis péptica	5 (22,7)	1 (4,8)
- Neoplasia	1 (4,6)	1 (4,8)
- Estenosis benigna	4 (18,2)	3 (14,3)

**Tabla 3. Seguimiento:**

	Grupo control (n= 29)	Grupo intervención (n=26)
Dolor, n (%)		
- 0	19 (70,4)	18 (78,3)
- 1-2	1 (3,7)	3 (13)
- 3-4	4 (14,8)	2 (8,7)
- 5-6	3 (11,1)	0
Disfagia, n (%)		
- No	22 (81,5)	18 (78,3)
- Para sólidos	3 (11,1)	3 (13)
- Para líquidos	2 (7,4)	1 (4,4)
- Afaia	0	1 (4,4)
Eventos adversos endoscopia, n (%)		
- Hemorragia	0	1 (4,4)
- Otras	5 (18,5)	4 (17,4)
Eventos adversos no relacionados, n (%)		
- Leves	1 (3,7)	0
- Graves	0	1 (4,4)

**Figura 1. Diagrama de flujo:**



## **ANEXO II - HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparando glucagón versus placebo en el manejo de la impactación esofágica alimentaria.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Ramón Sánchez-Ocaña Hernández

Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario Río Hortega

Calle Dulzaina 2. 47012. Valladolid.

**PROMOTOR:** Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED)

**CENTRO:** Hospital Universitario Río Hortega

Calle Dulzaina, 2.

47012 Valladolid.

### ***INTRODUCCION***

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo de un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### ***PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA***

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que **puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento** en cualquier momento, cumpliendo con la ley 41/2002 de autonomía del paciente sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier complicación que surja durante el desarrollo del estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos.

En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

### ***DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:***

Vd ha sido diagnosticado por el médico de Urgencias de sospecha de impactación esofágica alimentaria, es decir, sospechamos que presente uno o varios fragmentos de alimento obstruyendo el esófago e impidiendo el paso del alimento hacia el estómago.

A Vd. se le va a realizar una gastroscopia, procedimiento indicado por práctica clínica según las Guías Clínicas vigentes, en los casos de sospecha de impactación alimentaria no resuelta de manera espontánea. En dicha exploración, localizaremos el fragmento de alimento y procederemos a extraerlo o hacerlo avanzar hacia el estómago.

A día de hoy, existe controversia acerca de si la administración de glucagón, fármaco que actúa relajando la musculatura del esófago, podría hacer progresar el alimento impactado permitiéndonos prescindir de la endoscopia. Dicho fármaco puede presentar efectos adversos leves de manera infrecuente, siendo los más frecuentes náuseas y vómitos. De esta forma, su empleo no está protocolizado como rutina. Nuestro estudio pretende demostrar su efectividad. Si Vd. decide participar le asignaremos un grupo al azar. En función del grupo en el que esté le administraremos por vía intravenosa 1 mg de glucagón seguido de 10 ml de suero fisiológico o bien únicamente 10 ml de suero fisiológico. Una vez realizada la intervención, ni a Vd ni al médico que realizará la gastroscopia se les comunicará si se le ha administrado glucagón o placebo (es decir, no sabrán a que grupo han sido asignados). Posteriormente se le realizará la gastroscopia siguiendo el protocolo habitual, objetivando la presencia o ausencia de impactación y resolviéndola si procede.

El único seguimiento que realizaremos será una llamada telefónica entre 7 y 10 días tras el procedimiento para comprobar si ha presentado síntomas o complicaciones derivadas de la gastroscopia o de la administración del glucagón.

El presente estudio se realizará siguiendo las normas de buena práctica clínica. Ninguno de los investigadores del estudio recibe una compensación económica por su participación en el mismo.

## ***BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO***

La participación en el estudio no comprende riesgos añadidos desde el punto de vista de la exploración endoscópica, dado que las técnicas empleadas para la resolución de la impactación son las empleadas habitualmente para estos procedimientos.

La administración de glucagón es opcional según las Guías de práctica clínica y presenta esporádicos y leves efectos adversos, siendo clasificados según ficha técnica: las náuseas como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), los vómitos como poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y el dolor abdominal como raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

Consideramos que el grupo asignado a la administración de glucagón presentará una tasa mayor de resolución preendoscópica de la impactación, siendo en este caso la exploración más sencilla y breve. El beneficio que pretendemos obtener de este estudio es demostrar la efectividad del glucagón, permitiéndonos recomendar su empleo como rutina, disminuyendo así la necesidad de gastroscopias urgentes y reduciendo la estancia en Urgencias de los pacientes con impactación esofágica.

## ***CONFIDENCIALIDAD***

Todos los datos que recogeremos, quedarán archivados en nuestro centro en formato informático. El acceso a sus datos quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la ley 3/2018 de Protección de Datos Personales. Tampoco se revelará su identidad si se publican los resultados del estudio.

## ***OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES***

Cualquier nueva información referente a los procedimientos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio no se emplearán sus datos para el mismo. Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

## ***COSTE PARA EL PACIENTE***

La participación en este estudio no le ocasionará ningún coste.

## ***PUBLICACIÓN DE LOS DATOS***

Al finalizar el estudio los resultados se analizarán y serán publicados en congresos y en una o varias revistas científicas. En todo momento el equipo investigador se compromete a mantener el anonimato de los participantes y la confidencialidad de los datos.

## ***FINANCIACIÓN***

El proyecto está financiado por la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. El equipo investigador no recibirá ninguna compensación económica por su dedicación.

## ***PERSONAS DE CONTACTO***

Usted tendrá en todo momento a su disposición un equipo de profesionales sanitarios a los que no debe dudar en preguntar cualquier duda que le surja sobre medicación, comidas y bebidas que pueden tomar, etc. En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores del estudio, en el teléfono 983420400 (Unidad de endoscopia digestiva, Hospital Río Hortega).

**Título del estudio:** “Ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparando glucagón versus placebo en el manejo de la impactación esofágica alimentaria”

Yo (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_ He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He hablado con: \_\_\_\_\_(nombre del investigador).

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 estudio.

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Fecha:**

**Título del estudio:** “Ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparando glucagón versus placebo en el manejo de la impactación esofágica alimentaria”

Yo (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_

En calidad de \_\_\_\_\_ (representante legal, familiar o persona vinculada de hecho) de D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ (nombre y apellidos del paciente) He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He hablado con: \_\_\_\_\_(nombre del investigador).

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 estudio.

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Fecha:**



### ANEXO III – HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS

#### **HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO GLUCAGÓN (A rellenar por facultativo de urgencias)**

IDENTIFICADOR: \_\_\_\_\_ (Ej: HRH-001; Códigos: HURH, HCR, HGUA)

Criterios de exclusión (marcar lo que proceda):

- Contraindicación para la administración del glucagón (alergia o feocromocitoma) NO CONTRAINDICADO EN DIABETES
- Estenosis esofágica (benigna o maligna) conocida
- Trastorno esofágico motor
- Negativa a participar

#### RELLENAR A PARTIR DE AQUÍ SÓLO SI NO CUMPLE CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Sexo: Varón/ Mujer

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Tlf: \_\_\_\_\_

AP:

Enfermedad esofágica (marcar lo que proceda, pueden coexistir varias)

- No
- Esofagitis péptica
- Cirugía esofágica / UGE
- Esofagitis eosinofílica
- Neoplasia de esófago/cardias
- Divertículo de Zenker o epifrénico
- Anillo de Schatzki

Tratamiento con fármacos que afectan a la motilidad esofágica (marcar lo que proceda, pueden coexistir varios)

- No
- Nitratos
- Antagonistas del calcio
- Sildenafil

AP de impactación que requirieron atención médica (con o sin endoscopia)

- Si
- No

Número de impactaciones en el último año: \_\_\_\_\_

Fecha y hora de administración de glucagón o placebo: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_:\_\_\_\_

Grupo asignado:            -Glucagón                            -Placebo

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ESTUDIO GLUCAGÓN (A rellenar por endoscopista)

Fecha y hora de inicio de la endoscopia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_:\_\_\_\_

Endoscopista (iniciales): \_\_\_\_\_

Duración de la endoscopia: \_\_\_\_\_ minutos

Presencia de cuerpo extraño:

- SI

- NO

### RELLENAR SÓLO SI SE HALLA CUERPO EXTRAÑO EN LA ENDOSCOPIA

Localización del cuerpo extraño (marcar lo que proceda):

- Tercio esofágico superior
- Tercio esofágico inferior
- Tercio esofágico medio
- UGE/ cardias

Tipo de cuerpo extraño (marcar lo que proceda):

- No alimentario
- Cordero/lechazo
- Vacuno
- Hueso
- Pollo
- Espina
- Cerdo
- Otros alimentarios

Duración de la extracción del cuerpo extraño (desde que se introduce la primera herramienta para desimpactación hasta que se consigue desimpactación completa):

\_\_\_\_\_ minutos

Herramientas empleadas (sean o no las que resuelven la impactación, pueden marcarse varias)

- Pulsión con endoscopio
- Cesta de Roth
- Asa de polipectomía
- Pinza de cuerpo extraño/toothrate

Herramienta que finalmente resuelve la impactación (marcar sólo una)

- Pulsión con endoscopio
- Cesta de Roth
- Asa de polipectomía
- Pinza de cuerpo extraño/toothrate

Hallazgos tras desimpactación endoscópica o espontánea/farmacológica (se halle o no cuerpo extraño en la endoscopia)

Laceración/desgarro esofágico:

- No
- Moderado (requiere tto o ingreso)
- Leve (no requiere tto ni ingreso)
- Grave (requiere IQ)

Esófago normal tras desimpactación (incluye esófago normal con laceración)

- SI
- NO Hallazgos endoscópicos patológicos en esófago, no necesaria confirmación histológica (marcar lo que proceda, pueden coexistir varios)
- Esofagitis eosinofílica
- Esofagitis péptica
- Anillo de Schatzki
- Neoplasia de esófago/cardias
- Membranas esofágicas
- Otras estenosis benignas

## ANEXO IV - FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO EMPLEADO EN EL ESTUDIO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GlucaGen Hypokit 1 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Glucagón humano producido en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología del ADN recombinante.

Un vial contiene 1 mg de glucagón como hidrocloreuro, que corresponde a 1 mg (1 UI) de glucagón/ml después de la reconstitución.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Antes de la reconstitución el polvo compactado debe ser blanco o casi blanco. El disolvente debe ser transparente e incoloro y no debe tener partículas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Indicación terapéutica

GlucaGen está indicado para el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas graves, que pueden presentarse en el tratamiento de niños y adultos con diabetes mellitus que reciben insulina.

##### Indicación diagnóstica

GlucaGen está indicado para la inhibición de la motilidad en exámenes del tracto gastrointestinal en adultos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

- *Indicación terapéutica (Hipoglucemia grave)*

Dosis para pacientes adultos: administrar 1 mg mediante inyección subcutánea o intramuscular.

Poblaciones especiales

*Población pediátrica (<18 años):* GlucaGen se puede utilizar para el tratamiento de hipoglucemia grave en niños y adolescentes.

Dosis para pacientes pediátricos: administrar 0,5 mg (niños con menos de 25 kg o menores de 6–8 años) o 1 mg (niños con más de 25 kg de peso o mayores de 6–8 años).

*Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):* GlucaGen se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.

*Insuficiencia renal y hepática:* GlucaGen se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

- *Indicación diagnóstica (Inhibición de la motilidad gastrointestinal)*

Dosis para pacientes adultos: la dosis diagnóstica para la relajación del estómago, bulbo duodenal, duodeno e intestino delgado es de 0,2–0,5 mg administrados por vía intravenosa, o de 1 mg administrado por vía intramuscular; la dosis para relajar el colon es de 0,5–0,75 mg por vía intravenosa, o 1–2 mg por vía intramuscular.

### **Poblaciones especiales**

*Población pediátrica (<18 años):* no se ha establecido la seguridad y eficacia de GlucaGen para la inhibición de la motilidad gastrointestinal en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

*Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):* GlucaGen se puede utilizar en pacientes de edad avanzada.

*Insuficiencia renal y hepática:* GlucaGen se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

### **Forma de administración**

Disolver el polvo compactado en el disolvente que le acompaña, como describe la sección 6.6.

### *Indicación terapéutica (Hipoglucemia grave):*

Administrar por medio de inyección subcutánea o intramuscular. El paciente normalmente responderá en 10 minutos. Cuando el paciente haya respondido al tratamiento, administrar hidratos de carbono por vía oral para restaurar el glucógeno hepático y evitar la reaparición de la hipoglucemia. Si el paciente no responde en 10 minutos, se le debe administrar glucosa por vía intravenosa.

### *Indicación diagnóstica (Inhibición de la motilidad gastrointestinal):*

GlucaGen se debe administrar por personal médico. El inicio de la acción después de una inyección intravenosa de 0,2-0,5 mg tiene lugar en un minuto y la duración del efecto es de 5 a 20 minutos. El inicio de la acción después de una inyección intramuscular de 1-2 mg tiene lugar después de 5-15 minutos y dura aproximadamente 10-40 minutos.

Después de finalizar el procedimiento diagnóstico se deben administrar hidratos de carbono por vía oral, si esto es compatible con el procedimiento diagnóstico aplicado.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Feocromocitoma.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debido a la inestabilidad de GlucaGen en solución, el producto se debe administrar inmediatamente después de la reconstitución y no se debe administrar como una perfusión intravenosa.

## **Indicación terapéutica**

Para prevenir la reaparición de una hipoglucemia, se deben administrar hidratos de carbono por vía oral para restaurar el glucógeno hepático cuando el paciente haya respondido al tratamiento.

El glucagón no será efectivo en aquellos pacientes cuyo glucógeno hepático esté agotado. Por esta razón, el glucagón tiene poco o ningún efecto cuando el paciente ha estado en ayunas durante un periodo prolongado, o sufre insuficiencia adrenal, hipoglucemia crónica o hipoglucemia inducida por alcohol.

El glucagón, a diferencia de la adrenalina, no tiene efecto sobre la fosforilasa muscular y, por tanto, no puede ayudar en la transferencia de hidratos de carbono desde los grandes almacenes de glucógeno que están presentes en la musculatura esquelética.

## **Indicación diagnóstica**

Las personas que han recibido glucagón en relación con un procedimiento diagnóstico pueden experimentar malestar, en particular si han estado en ayunas. En estas situaciones se han notificado náuseas, hipoglucemia y cambios en la presión sanguínea. Después de finalizar el procedimiento diagnóstico, se debe administrar al paciente que ha estado en ayunas hidratos de carbono por vía oral, siempre que esto sea compatible con el procedimiento diagnóstico aplicado. Si es necesario el ayuno después del examen o en casos de hipoglucemia grave, puede ser necesario administrar glucosa por vía intravenosa.

El glucagón reacciona de forma antagónica con la insulina y se debe tener precaución cuando se utiliza en pacientes con insulinoma. También se debe tener precaución en los pacientes con glucagonoma.

Se debe tener cuidado cuando se utilice GlucaGen como adyuvante en endoscopia oradiología, en pacientes diabéticos o en pacientes de edad avanzada con enfermedad cardíaca conocida.

El glucagón estimula la liberación de las catecolaminas. En presencia de feocromocitoma, el glucagón puede ocasionar que el tumor libere grandes cantidades de catecolaminas, lo que ocasionará una reacción de hipertensión aguda. Glucagón está contraindicado en pacientes con feocromocitoma (ver sección 4.3).

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Insulina: reacciona antagónicamente con el glucagón.

Indometacina: el glucagón puede perder su capacidad de elevar la glucosa en sangre o paradójicamente, incluso puede producir hipoglucemia.

Warfarina: el glucagón puede aumentar el efecto anticoagulante de warfarina.

Betabloqueantes: cabe esperar que los pacientes que toman betabloqueantes tengan un gran incremento tanto en el pulso como en la presión sanguínea, incremento que será temporal debido a la corta vida media del glucagón. El incremento de la presión sanguínea y la frecuencia del pulso puede requerir terapia en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

No se conocen interacciones entre GlucaGen y otros medicamentos cuando se utiliza GlucaGen para las indicaciones aprobadas.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

El glucagón no atraviesa la barrera placentaria humana. Se ha informado del uso de glucagón en mujeres diabéticas embarazadas y no se conocen efectos dañinos con relación al desarrollo del embarazo y al estado de salud del feto y del neonato. GlucaGen se puede utilizar durante el embarazo.

##### Lactancia

El glucagón se elimina de la corriente sanguínea muy rápidamente (principalmente por el hígado) ( $t_{1/2} = 3-6$  min.); de modo que la cantidad excretada en la leche de madres en periodo de lactancia después del tratamiento de reacciones hipoglucémicas graves, se espera que sea extremadamente pequeña. Como el glucagón se degrada en el tracto digestivo y no se puede absorber en su forma intacta, no ejercerá ningún efecto metabólico en el niño. GlucaGen se puede utilizar durante la lactancia.

##### Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con GlucaGen. Los estudios en ratas han mostrado que el glucagón no causa disminución de la fertilidad.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Después de un episodio de hipoglucemia grave, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar podría verse afectada. Por tanto, el paciente no debe conducir u operar con maquinaria después de un episodio de hipoglucemia grave hasta que se haya estabilizado.

Después de los procedimientos diagnósticos se han notificado casos de hipoglucemia con poca frecuencia. Por lo tanto, se debe evitar conducir un vehículo y operar con maquinaria hasta que el paciente haya tomado alguna comida con hidratos de carbono.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### *Resumen del perfil de seguridad*

Las reacciones adversas graves son muy raras, aunque náuseas, vómitos y dolor abdominal pueden ocurrir ocasionalmente. Las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen reacciones anafilácticas, han sido notificadas como "muy raras" (menos de 1 caso por cada 10.000 pacientes). Cuando se utiliza en la indicación diagnóstica, se han notificado hipoglucemia/coma hipoglucémico, especialmente en pacientes que han ayunado.

Los efectos adversos cardiovasculares, como taquicardia y cambios en la presión sanguínea, solamente se han notificado cuando GlucaGen se utilizó como adyuvante en procedimientos endoscópicos o radiográficos.

##### *Tabla resumen de reacciones adversas:*

A continuación se presentan las frecuencias de las reacciones adversas consideradas relacionadas con el tratamiento de GlucaGen durante los ensayos clínicos y/o seguimiento poscomercialización. Las reacciones adversas que no se han observado en los ensayos clínicos, pero que han sido notificadas de forma espontánea, se presentan como "muy raras". Durante la comercialización, la notificación de reacciones adversas al medicamento es muy rara ( $<1/10.000$ ). Sin embargo, la experiencia poscomercialización está sujeta a la infranotificación, lo que hay que tener en cuenta para interpretar esta información.

## Indicación terapéutica

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras < 1/10.000	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacción/shock anafiláctico
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes $\geq 1/100$ a < 1/10 Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a < 1/100 Raras $\geq 1/10.000$ a < 1/1.000	Náuseas Vómitos Dolor abdominal

### *Población pediátrica*

En base a los datos de los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización, se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en niños sea la misma que en adultos.

### *Otras poblaciones especiales*

En base a los datos de los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización, se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática sea la misma que en la población general.

## **Indicación diagnóstica**

\*1 Después de un procedimiento diagnóstico esta podría ser más pronunciada en pacientes que han ayunado (ver sección 4.4).

\*2 Los efectos adversos cardiovasculares solamente se han notificado cuando GlucaGen se utilizó como adyuvante en procedimientos endoscópicos o radiográficos.

### *Población pediátrica*

No hay datos disponibles en el uso diagnóstico de GlucaGen en niños.

### *Otras poblaciones especiales*

En base a los datos de los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización, se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática sea la misma que en la población general.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones

adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

En caso de sobredosis, el paciente puede experimentar náuseas y vómitos. Debido a la corta vida media del glucagón, estos síntomas serán transitorios.

En caso de dosis substancialmente por encima de los rangos aprobados, el potasio sérico puede disminuir y debe controlarse y corregirse, si es preciso.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas pancreáticas, Hormonas glucogenolíticas: H04AA01.

##### Mecanismo de acción

El glucagón es un agente hiperglucemiante que moviliza el glucógeno hepático, que se libera en la sangre en forma de glucosa. El glucagón inhibe el tono y la motilidad de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal.

##### Efectos farmacodinámicos

Cuando se utiliza para el tratamiento de la hipoglucemia grave, generalmente se observa un efecto sobre la glucosa sanguínea a los 10 minutos.

El comienzo del efecto inhibitor sobre la motilidad gastrointestinal tiene lugar 1 minuto después de la inyección intravenosa. La duración de la acción es del intervalo de 5–20 minutos, dependiendo de la dosis. El comienzo del efecto se produce en 5–15 minutos después de una inyección intramuscular, con una duración de 10–40 minutos.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

##### Metabolismo o Biotransformación

El glucagón se degrada enzimáticamente en el plasma sanguíneo y en los órganos a los que se distribuye. El hígado y los riñones son las zonas principales donde se produce el aclaramiento del glucagón, contribuyendo cada órgano con el 30% aproximadamente de la tasa de aclaramiento metabólico total.

##### Eliminación

El glucagón tiene una vida media en sangre corta, de 3-6 minutos aproximadamente. La tasa de aclaramiento metabólico del glucagón en humanos es de aproximadamente 10 ml/kg/min.

#### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No existen datos preclínicos importantes que proporcionen información útil al médico prescriptor.

### **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

#### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato

Ácido clorhídrico para ajuste de pH



Hidróxido sódico para ajuste de pH

Agua para preparaciones inyectables

La solución reconstituida contiene glucagón 1 mg/ml y lactosa monohidrato 107 mg/ml.

## **6.2. Incompatibilidades**

No hay ninguna incompatibilidad conocida con GlucaGen.

## **6.3. Periodo de validez**

GlucaGen HypoKit 1 mg:

Antes de la reconstitución, el periodo de validez del producto es de 36 meses.

GlucaGen reconstituido debe administrarse inmediatamente después de ser preparado.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No congelar.

Si en casos aislados, el producto reconstituido muestra cualquier signo de formación fibrilar (aspecto viscoso) o partículas insolubles, debe desecharse.

GlucaGen HypoKit 1 mg:

GlucaGen HypoKit se debe conservar a una temperatura entre 2 y 8°C (en nevera). El usuario puede conservar GlucaGen HypoKit a una temperatura que no exceda los 25°C durante 18 meses, siempre que no se supere la fecha de caducidad. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

*Envase de GlucaGen :*

Vial fabricado de vidrio tipo I, Ph. Eur., cerrado con un tapón de bromobutilo y cubierto con una cápsula de aluminio.

*Envase del disolvente:*

Jeringa precargada fabricada de vidrio tipo I, Ph. Eur., con un émbolo (goma de bromobutilo) y una aguja.

El vial va equipado con un precinto de seguridad de plástico, que debe retirarse antes de su uso.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### **Reconstitución**

GlucaGen HypoKit 1 mg:

Inyectar el agua para preparaciones inyectables (1,1 ml) en el vial que contiene el polvo de glucagón compactado. Agitar el vial suavemente hasta que el glucagón esté completamente disuelto y la solución sea transparente. Extraer la solución en la jeringa.

Tener en cuenta que puede ser más adecuado para utilizar en los procedimientos diagnósticos, el uso de una jeringa con una aguja más fina y una graduación más precisa.

La solución reconstituida tiene un aspecto transparente e incoloro y contiene 1 mg (1 UI) de glucagón por ml, para administración por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa (inyección).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

59.327

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 29 de julio de 1991

Fecha de la última renovación de la autorización: 15 de octubre de 2006

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**


05/2020

## ANEXO V – ESCALA DE GRAVEDAD ASGE

**TABLE 2. Severity grading system**


Consequence	Severity grade			
	Mild	Moderate	Severe	Fatal
Procedure aborted (or not started) because of an adverse event	x			
Postprocedure medical consultation	x			
Unplanned anesthesia/ventilation support, ie endotracheal intubation during conscious sedation		x		
Temporary ventilation support by bagging or nasal airway during conscious sedation, and endotracheal intubation during a modified anesthesia care procedure are not adverse events				
Unplanned hospital admission or prolongation of hospital stay for $\leq 3$ nights	x			
Unplanned admission or prolongation for 4-10 nights		x		
Unplanned admission or prolongation for $> 10$ nights			x	
ICU admission for 1 night		x		
ICU admission $> 1$ night			x	
Transfusion		x		
Repeat endoscopy for an adverse event		x		
Interventional radiology for an adverse event		x		
Interventional treatment for integument injuries		x		
Surgery for an adverse event			x	
Permanent disability (specify)			x	
Death				x

ICU, Intensive care unit.



Universidad de Valladolid  
Facultad de Medicina

## SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES DEL ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO COMPARANDO GLUCAGÓN VERSUS PLACEBO EN EL MANEJO DE LA IMPACTACIÓN ESOFÁGICA ALIMENTARIA



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RIO HORTEGA

*Autora: Susana M<sup>a</sup> Martín Domínguez. Tutor: Manuel Pérez-Miranda Castillo*  
*Servicio de Aparato Digestivo - Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid*

### INTRODUCCIÓN

La utilización de glucagón en el manejo de la impactación esofágica alimentaria es hoy una práctica ocasional en las unidades de Urgencias. Existe controversia acerca de su efectividad en todo tipo de impactaciones, dadas sus propiedades como relajante del músculo liso, no recomendándose como rutina en las guías de práctica clínica. Nos planteamos si su empleo podría permitirnos prescindir de la endoscopia, disminuyendo así la necesidad de realizar gastroscopias urgentes y la estancia en Urgencias de los pacientes con impactación esofágica alimentaria.

### OBJETIVOS, MATERIAL Y MÉTODOS

#### OBJETIVOS

- Comparar la proporción de pacientes que sufren efectos adversos entre un grupo de sujetos a los que se les administra glucagón i.v. previo a la realización de la endoscopia digestiva alta y un grupo de sujetos a los que se les administra placebo previo a dicha intervención.
- Comparar la proporción de impactaciones esofágicas resueltas en ambos grupos y la complejidad de la intervención endoscópica.
- Evaluar los factores predictores de un tratamiento con glucagón efectivo.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

**DISEÑO:** subestudio anidado en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

**POBLACIÓN A ESTUDIO:** todos los sujetos que acuden a los servicios de urgencias de los centros participantes (HURH de Valladolid, HCR Y HGUJA) con diagnóstico clínico de impactación esofágica alimentaria, que acepten su participación en el Ensayo Clínico en el que se anida este subestudio.

URL: Hospital Universitario Río Hortega; HCR: Hospital de Ciudad Real; HGUJA: Hospital General Universitario de Alicante

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ✓ Obtención de consentimiento informado escrito (firma del formulario)
- ✓ Diagnóstico clínico de impactación esofágica alimentaria (determinada por al menos uno de los siguientes síntomas: sialorrea, imposibilidad para la deglución o sensación de cuerpo extraño cervical o retrosternal) que precise extracción endoscópica (procedimiento habitual)
- ✓ Edad ≥ a 18 años.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ✗ Embarazo
- ✗ Contraindicación para la administración de glucagón, por hipersensibilidad o por diagnóstico de feocromocitoma, insufloma o glucagonoma
- ✗ Estenosis esofágica benigna o maligna
- ✗ Cuerpo extraño no alimentario (incluye espaldas de pescado o huesos)
- ✗ Trastornos de motilidad esofágica (acalasia o trastorno motor por hipomotilidad)
- ✗ Esclerodermia (u otras conectivopatías con afectación esofágica)
- ✗ Tratamiento con indometacina o warfarina
- ✗ Enfermedad arterial coronaria (tratamiento con beta-bloqueantes)
- ✗ Negativa a participar en el estudio

#### INTERVENCIÓN

Con los pacientes incluidos se sigue el siguiente procedimiento:

Intervención:

-GRUPO GLUCAGÓN: 1mg de glucagón i.v.

-GRUPO PLACEBO: 10 ml de SSF.

Endoscopia:

Se realiza la endoscopia digestiva para valorar la presencia de cuerpo extraño impactado, eliminándolo en su caso.

Seguimiento:

Entrevista vía telefónica por un colaborador ciego, registrando los eventos adversos acontecidos.

#### ENTREVISTA CLÍNICA:

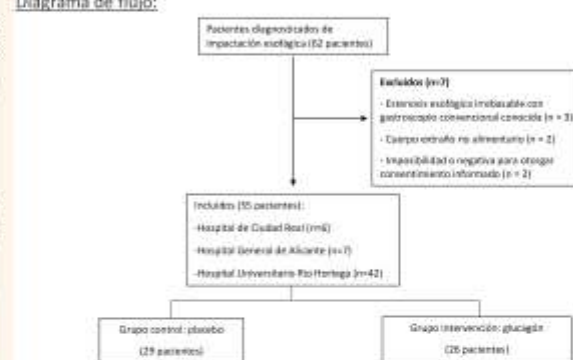
1. Dolor a las 3h después del procedimiento endoscópico
2. Disfagia (No / Para sólidos / Para líquidos / Afagia).
3. Efectos adversos relacionados con la endoscopia (Escala de Gravedad ASGE).
4. Cualquier efecto adverso no relacionado con la endoscopia (Si / No).

#### CONCLUSIONES

1. Al comparar la proporción de eventos adversos entre el grupo intervención y el grupo placebo, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, los eventos adversos relacionados con la endoscopia se distribuyen uniformemente en ambos grupos, siendo el más frecuente el dolor faríngeo/retrosternal de intensidad leve.
2. La presencia de cuerpo extraño fue de 20/26 (76.92%) en el grupo intervención y de 21/29 (72.41%) en el grupo placebo, siendo por lo tanto la resolución pre-endoscópica mayor en este último grupo.
3. La complejidad de la intervención (duración global del procedimiento endoscópico) resultó en una mediana de 7 min en el grupo placebo y 7,5 min en el grupo glucagón, y la duración de la desimpactación registró una mediana de 3 min en el grupo placebo y de 5 min en el grupo intervención.
4. No se ha determinado ningún factor predisponente a una mayor efectividad del tratamiento con glucagón i.v.
5. Aunque el ensayo clínico principal aún no ha concluido, los resultados apuntan a demostrar la ineffectividad del glucagón como tratamiento de la impactación esofágica alimentaria.

### RESULTADOS

**Diagrama de flujo:**



```

    graph TD
      A[82 Pacientes diagnosticados de impactación esofágica] --> B[75 Incluidos]
      A --> C[Excluidos n=7]
      C --> C1[Entrevista endoscópica inabordable con gastroscopio convencional cecocada n=3]
      C --> C2[Cuerpo extraño no alimentario n=2]
      C --> C3[Incapacidad o negativa para otorgar consentimiento informado n=2]
      B --> D[29 Grupo control: placebo]
      B --> E[26 Grupo intervención: glucagón]
      
```

**Tabla 2: Descripción del procedimiento**

	Grupo control (n=29)	Grupo glucagón (n=26)
<b>Duración endoscopia (min), med (RIC)</b>	7 (4-10)	7,5 (6-15)
<b>Cuerpo extraño n (%)</b>		
- Si	21 (72,4)	20 (76,9)
- No	8 (27,6)	6 (23,1)
<b>Duración desimpactación (min), med (RIC)</b>	3 (2-7)	5 (1,5-9)

RIC: Rango intercuartiles; med: mediana

**Tabla 3: Seguimiento**

	Grupo control (n=29)	Grupo glucagón (n=26)
<b>Dolor, n (%)</b>		
- 0	19 (70,4)	18 (78,3)
- 1-2	1 (3,7)	3 (13)
- 3-4	4 (14,8)	2 (8,7)
- 5-6	3 (11,1)	0
<b>Disfagia, n (%)</b>		
- No	22 (81,5)	18 (78,3)
- Para sólidos	3 (11,1)	3 (13)
- Para líquidos	2 (7,4)	1 (4,4)
- Afagia	0	1 (4,4)
<b>Eventos adversos endoscopia, n (%)</b>		
- Hemorragia	5 (18,5)	4 (17,4)
- Otros	0	1 (4,4)
<b>Eventos adversos no relacionados, n (%)</b>		
- Leves	1 (3,7)	0
- Graves	0	1 (4,4)

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Tåhlin L, Björkholm A, Jansson E, Stenkvist M. Effect of spasmolytic drugs on esophageal foreign bodies. *Gastroenterology*. 1995;108(2):126-7. doi: 10.1097/00004398-19951080200004. PMID: 7600855.
2. Peksa GD, DeMott JM, Sloum GW, Burkins J, Gottlieb M. Glucagon for Relief of Acute Esophageal Foreign Bodies and Food Impactions. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2019 Apr;39(4):463-472. doi: 10.1002/phar.2236. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30779190.