

**Uso de medicación con efecto incretina para control glucémico en pacientes
adultos hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2 entre 2002 y 2018**

Autores principales:

María Fernanda Acosta Ospina

Yesid Camilo Hurtado Amézquita

Tutor temático:

Alex Valenzuela M.D.
Médico Internista Endocrinólogo
Fundación Cardioinfantil

Tutor metodológico:

Juan Carlos Villar M.D
MSc, PhD en Epidemiología Clínica
Investigador asociado, Dependencia de Investigaciones
Fundación Cardioinfantil

Universidad Del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencia de la Salud
Programa De Especialización En Medicina Interna
Bogotá, DC
2019

Contenido

1. Resumen	3
2. Introducción	6
3. Marco Teórico	9
4. Pregunta de investigación	18
5. Objetivos	18
4.1 Objetivo general	18
4.2 Objetivos específicos	18
5. Metodología	19
5.1. Tipo y diseño de estudio:	19
5.2. Muestra	19
5.3. Criterios de búsqueda	19
5.4. Fuentes De Información	20
5.5. Estrategia De Búsqueda Para La Selección De Los Estudios:	20
5.6. Criterios De Selección	20
5.6.1. Criterios de inclusión:	20
5.6.2. Criterios de exclusión:	21
5.7. Instrumento	21
5.8. Manual de codificación de las variables	22
5.9. Calidad del dato	23
5.10. Plan de Análisis	23
6. Aspectos éticos	24
7. Resultados	26
8. Discusión	39
9. Conclusiones	44
10. Referencias	45
11. Anexos	51
- Presupuesto	62
- Cronograma	63

1. Resumen

Introducción: La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial y su incidencia aumenta a medida que pasan los años, por lo que es frecuente que los pacientes que se encuentran hospitalizados por diversas causas tengan diabetes como antecedente. En este grupo poblacional, las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA), recomiendan la insulina como medicamento de elección, a pesar de que en su tratamiento ambulatorio reciban otros medicamentos antidiabéticos. Por lo anterior, el objetivo de este estudio es evaluar la no inferioridad de los medicamentos con efecto incretina (Inhibidores de dipeptidil peptidasa IV y agonistas de GLP-1) al compararlos con insulina en el ámbito intrahospitalario.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. La búsqueda de literatura se realizó en las bases de datos *Pubmed*, *Embase*, *Science direct*, *Scielo*, *Scopus*, *Open Grey* y *Google scholar*. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados comparando el tratamiento con medicamentos con efecto incretina vs esquema basal bolo de insulina en pacientes hospitalizados. El desenlace primario fue el control glucémico (tasa de normoglucemia) y como desenlaces secundarios hiper o hipoglucemia. Se realizó la evaluación del riesgo de sesgo siguiendo el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones. Se calcularon *Odds ratios* (OR) agregados como medidas de asociación con sus intervalos de confianza del 95% e índices I^2 en cada análisis como medida de heterogeneidad, usando el software Review Manager. Para la interpretación, se estableció arbitrariamente 1,25 como límite de no inferioridad.

Resultados: De 116 referencias identificadas como posiblemente elegibles, se incluyeron 7 estudios. Cinco comparaban inhibidores de DPP-4 vs insulina y 2 agonistas de GLP-1 vs insulina. El OR para normoglucemia fue de 1.35 (IC 95% 1.27- 1.42, $I^2=95\%$) al comparar medicamento incretina (ambos tipos) vs insulina, mientras que para el comparador medicamento incretina asociado a insulina vs insulina fue 1.5 (IC 95% 1.00-2.27, $I^2 = 95\%$). Para hiperglucemia en ambas comparaciones los OR fueron 0.81 (IC 95% 0.63-1.04, $I^2 = 84\%$) y 0.63 (IC95% 0.50-

0.80, $I^2 = 81\%$), respectivamente. En el desenlace de hipoglucemia el OR fue 0.15 (IC95% 0.06 a 0.4, $I^2 = 23\%$) para medicamento incretina vs insulina y 0.44 (IC 95% 0.18-1.06, $I^2 = 50\%$) para medicamento incretina asociado a insulina vs insulina .

Conclusión: En esta revisión de estudios aleatorizados de moderada calidad de desenlaces sustitutos, los medicamentos con efecto incretina fueron inferiores a la insulina para el desenlace de normoglucemia en pacientes diabéticos hospitalizados. En cambio, fueron no inferiores respecto a los desenlaces de hiperglucemia e hipoglucemia. Se requieren nuevos estudios para informar mejor una recomendación para el uso de estos medicamentos en el ámbito intrahospitalario.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

JUAN CARLOS VILLAR M.D. PHD

Master y PHD en Epidemiología Clínica

Investigador asociado, Dependencia de Investigaciones

Fundación Cardioinfantil

ALEX VALENZUELA M.D.

Médico Internista Endocrinólogo

Fundación Cardioinfantil

Por asesorarnos durante la realización de este proyecto.

2. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que comprende un grupo de trastornos metabólicos que se caracterizan por cursar con hiperglucemia, producida por una interacción entre factores genéticos y ambientales (1). Su fisiopatología se debe a que hay una deficiencia en la secreción de insulina, disminución en la utilización de la glucosa por parte del organismo o aumento en la producción de ésta. Es una enfermedad que tiene compromiso multiorgánico, predisponiendo a insuficiencia renal, neuropatía, compromiso cardiovascular, entre otros (1).

La prevalencia de la población hispana de Centro América y Sur América para el año 2014 corresponde al 8,5% en adultos mayores de 18 años y en Estados Unidos era de 30.3 millones, correspondiente al 9.4% de la población (2). A nivel mundial 371 millones de personas tienen diagnóstico de diabetes, produciendo cada año 4,8 millones de muertes por complicaciones secundarias a esta enfermedad (3), siendo en Estados Unidos la séptima causa de muerte, y en 2015 (4).

En Colombia la incidencia es de 2 por cada 100.000 habitantes, con un incremento de 17.700 nuevos casos en el 2015, respecto al año anterior (5). Según las estadísticas del año 2016, se ha documentado que es mayor la prevalencia en las mujeres (58%) que en los hombres y la edad promedio de presentación es 59.8 años de edad (5). En Colombia ocupa un cuarto lugar en morbilidad y se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad (4-6%)(6) .

El control de la diabetes se mide con la hemoglobina glicosilada que en un paciente diabético se espera que se encuentre inferior a 7%; a partir de esta va a depender directamente la expectativa de vida, las comorbilidades y complicaciones asociadas a la diabetes (7), por lo tanto es indispensable dar un tratamiento óptimo para los pacientes, mediante medidas no farmacológicas como hábitos nutricionales y ejercicio, pero también con terapia farmacológica tanto insulínica como no

insulínica. Por lo tanto, con esta revisión sistemática se pretende analizar la evidencia médica disponible sobre el uso de medicamentos con efecto incretina (inhibidores de dipeptidil peptidasa- 4 y análogos de GLP-1 en pacientes adultos hospitalizados con el fin de evaluar el adecuado control glucémico, comparado con el esquema basal bolo convencional.

1.2 Justificación

Desde ha tenido conocimiento sobre los desenlaces adversos que conlleva tener niveles de glucosa en sangre no controlados en los pacientes hospitalizados (8). Generalmente es una condición que no se le da la importancia que requiere y en ocasiones puede no tratarse adecuadamente, dado que el personal asistencial está enfocado en la patología de consulta (9), sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado que el adecuado control glucémico de los pacientes es un objetivo esencial durante la hospitalización, puesto que contribuye a evitar complicaciones (10).

Adicionalmente a los desenlaces secundarios adversos, en varios estudios se ha documentado que la hiperglucemia intrahospitalaria aumenta la mortalidad tanto en pacientes diabéticos como en los que desarrollan hiperglicemia durante la estancia hospitalaria (9).

Durante la hospitalización es difícil conseguir un adecuado control glicémico, ya que hay varios factores que pueden afectar los niveles de glicemia, como son el cambio de medicación respecto a la ambulatoria, la ingesta calórica y las limitaciones respecto a la monitorización adecuada de la glucosa y la administración de la insulina (11).

La insulina es el medicamento de elección para el tratamiento de pacientes hospitalizados, puesto que es el que menos efectos adversos presenta; sin embargo, no reduce la mortalidad, por lo cual se ha considerado necesario evaluar

otros medicamentos antidiabéticos que contribuyan a disminuir la mortalidad secundaria a la hiperglicemia (9,11). Se ha demostrado que los medicamentos con efecto incretina, han demostrado mayor efectividad en el riesgo de hipoglucemia, que es un efecto adverso importante evitar en el contexto intrahospitalario, y la administración de la insulina que puede afectar considerablemente los niveles de glucosa en sangre (11).

Por lo tanto, se ve la necesidad de realizar una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de ensayos clínicos, dada la gran variedad de presentaciones farmacológicas de este grupo de medicamentos y la heterogeneidad clínica que esto representa, en la cual se determine la efectividad del uso de medicamentos con efecto incretina (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y análogos de GLP - 1 en pacientes adultos hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2, comparado con insulina al evaluar la normoglucemia, hipoglucemia e hiperglucemia de forma intrahospitalaria.

3. Marco Teórico

La diabetes mellitus es una enfermedad con prevalencia desconocida en pacientes hospitalizados. En el ámbito intrahospitalario se da importancia secundaria al mal control glucémico y se da enfoque principal al motivo de consulta a urgencias (12).

Se ha identificado que la hiperglucemia predispone a complicaciones intrahospitalarias como enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, nefropatía, infecciones, entre otras (12), alterando la morbimortalidad en pacientes hospitalarios (9,12).

En contexto intrahospitalario la hiperglicemia se define como glucosa en sangre mayor en ayunas a 140 mg/dl o a lo largo del día mayor a 180 mg/dl e hipoglicemia se considera menor a 70 mg/dl (9). Las recomendaciones actuales indican que en los pacientes hospitalizados, los niveles de glicemia deben estar entre 140-180 mg/dl para pacientes hospitalizados críticamente enfermos (8). Se cambiaron los regímenes más estrechos, dado que se presentaban mayores episodios de hipoglicemia y por lo tanto a complicaciones asociadas a ésta(13), aunque en algunos casos como en posoperatorio de cirugía cardíaca e infarto agudo de miocardio y eventos cerebrovasculares se aceptan valores entre 110-140 mg/dl(9).

El inadecuado control glucémico se ha visto asociado a alteraciones en la función inmune tanto innata como adaptativa, dado por disfunción del sistema fagocítico, secundario a alteraciones en adherencia, quimiotaxis, fagocitosis de neutrófilos y monocitos, con disminución en defensa contra microorganismo (14,15), además se evidencia que la hiperglicemia secundaria al estrés, medicamentos como corticoesteroides nutrición enteral aumenta la permeabilidad vascular (12,15). La hiperglicemia bloquea la función antimicrobiana inhibiendo la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, aumentado la apoptosis de polimorfonucleares (14). Adicionalmente se activa la protein quinasa C que conlleva a alteración del sistema del complemento y se produce glicosilación de inmunoglobulinas reduciendo su función inmunológica (14,15).

Efecto incretina

Ya desde los años setenta se había descrito la asociación entre la ingesta de glucosa y la secreción de insulina pancreática (16) una de estas es el polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), encontrándose en las células K del duodeno (17), ya posteriormente, se descubrió el GLP-1, que tiene mayor efecto sobre la secreción de insulina; la cual está sintetizada por las células L que se encuentran en el yeyuno, íleon y colon (18,19).

Funciones incretinas

Estas hormonas a nivel de las células β del páncreas se encargan de aumentar la síntesis de insulina, estimulando el crecimiento de esta célula y evita la apoptosis (18) disminuyen el apetito, el peso y el vaciamiento gástrico, al igual que la presión arterial (19), inclusive se ha descrito que favorece el ingreso de glucosa al miocardio afectado por isquemia (20,21).

El efecto de las incretinas dura entre dos a cuatro minutos dado que es inhibida por una enzima llamada dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) (19,22), haciendo que sus funciones sean limitadas.

Dipeptidil Peptidasas (DPP)

También es llamada adenosin deaminasa, la cual es un miembro serin peptidasas, las cuales se pueden encontrar de forma soluble en el plasma y transmembrana. La dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) es una glicoproteína que se encuentra de predominio en el endotelio (23,24), además se expresa en riñón, páncreas, bazo, pulmón y en altos niveles en células dendríticas, epiteliales, linfocitos T, linfocitos y macrófagos (25). Se ha visto que existe actividad aumentada de la DPP-4 en diabetes mellitus tipo 2 (26), mostrando un aumento de la expresión de la enzima en tejido adiposo visceral en individuos obesos no diabéticos, lo cual establece la hipótesis de que el

aumento de esta enzima representa una de las primeras fases de la diabetes en un paciente obeso (27).

Inhibidores de DPP4

Los inhibidores de DPP4 o gliptinas, son moléculas que evitan la degradación de las incretinas, con el fin de potenciar y prolongar los efectos de la liberación endógena de estas hormonas, con los efectos anteriormente comentados (28). A pesar de que se encuentran ampliamente difundidos en la literatura desde 2006 aun estos medicamentos no hacen parte del plan de beneficios en nuestro país (18).

Los inhibidores de IDPP 4, actualmente disponibles en Colombia son sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina, entre los que los primeros tres pertenecen al grupo de los péptido-miméticos y los dos últimos al grupo de los derivados de xantinas (18), en donde los peptidomiméticos tienen menor selectividad para la enzima y se predisponen por tanto a más eventos alérgicos (28).

- Sitagliptina

Tiene una absorción oral del 87 % (28), su unión a proteínas es del 34-46 %, presenta una vida media de 10-12 horas y la eliminación es principalmente renal (75-80 %) y el resto es metabolizado por los citocromos, por lo que presentan interacción medicamentosa con antidepresivos, macrólidos, antirretrovirales, bloqueadores de canales de calcio y esteroides (18).

En el caso de falla renal con TFG entre 30 y 50 mL/min se disminuye 50 % la dosis y con 30 mL/min un 25 % (29). En el caso de insuficiencia hepática leve a moderada podría utilizarse, aunque debería utilizarse con precaución en la insuficiencia severa (18).

La sitagliptina disminuye la HbA1c hasta en un 0.94 %, principalmente cuando se encuentra por encima de 9% (18).

Se ha relacionado su uso con eventos de nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior lumbalgia y cefalea, al igual que dolor en extremidades, aumento del conteo leucocitario, de los niveles de ácido úrico y disminución de la fosfatasa alcalina (18) y se ha asociado a mayor riesgo de hospitalización por falla cardíaca (30).

Se había asociado inicialmente a pancreatitis (31), no obstante, existen metaanálisis el riesgo de pancreatitis es igual al placebo (32). Se ha asociado también a reacciones cutáneas alérgicas y anafilaxis (33).

- Vildagliptina

Tiene una biodisponibilidad del 85% tras 1.5 horas de su ingesta, bloqueando a los 45 minutos el 95% de la DPP-IV durante 12 horas con dosis de 100 mg (34).

Su excreción se da en mayor parte a nivel renal y con solo un 13% de eliminación hepática, dejando una la vida media es de 2 a 3 horas. En caso de insuficiencia renal se deja una sola dosis de 50 mg día con TFG por debajo de 50 mL/min (18).

La vildagliptina disminuye aproximadamente 1% en la HbA1c como monoterapia, sin aumento de riesgo de hipoglucemia (18).

Vildagliptina se ha asociado a angioedema en pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA), no ha sido asociado a pancreatitis, ni a neoplasias (35), no obstante, se ha asociado a elevación de transaminasas por lo que en insuficiencia pancreática se tiene que administrar con precaución (18).

- Saxagliptina

La saxagliptina tiene una biodisponibilidad del 60 %, tras su administración oral, reduciendo hasta en un 0.9% en la Hemoglobina glicosilada (18). Se ajusta a 2.5

mg/día en personas con TFG menor de 60 mL/min, además presenta un importante metabolismo hepático por lo que se debe tener en cuenta las interacciones con simvastatina, diltiazem, ketoconazol, rifampicina, entre otros (36).

La saxagliptina es generalmente segura y bien tolerada, presenta bajo riesgo de hipoglucemia (37), no se ha asociado a eventos de pancreatitis (38) no obstante el (SAVOR-TIMI 53) demostró una relación con el aumento de hospitalización por falla cardíaca en pacientes con historia de ERC y péptido natriurético elevado (39).

- Linagliptina

Genera una inhibición hasta del 80 % de la DDP-IV, presentando una biodisponibilidad del 30 %, una vida media de 131 horas, por su unión a proteínas plasmáticas y se elimina principalmente por vía hepática en un 85 %, y en un 5 % por vía renal (18). Disminuye la HbA1c entre un 0.60% a un 0.7% (28).

Presenta pocas interacciones farmacológicas, entre ellas con rifampicina ya que aumenta su metabolismo. Se ha asociado a casos de cefalea (3.1 %), nasofaringitis (5,8 %) e infección del tracto respiratorio superior (3.3 %) (40).

Agonistas del receptor de GLP -1

Son un grupo de medicamentos que simulan la acción de GLP – 1, disminuyendo los niveles de hemoglobina glicosilada sin riesgo de tener efectos de hipoglucemia, aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la secreción de glucagón, además produciendo disminución de peso retardando el vaciamiento gástrico y aumentando la saciedad. Se recomienda no usar en pacientes con insuficiencia renal con tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min, y utilizar con precaución en caso de tasas entre 30-50 ml/min (22).

Se ha demostrado múltiples efectos benéficos de este tipo de medicamentos, ya que se ha asociado a disminución de peso, lípidos, proteína C reactiva, inhibidor del

activador del plasminógeno tipo 1, del péptido natriurético cerebral, causando un efecto directo en miocardio y función ventricular, mejorando así la salud cardiovascular, de igual forma se han visto efectos positivos en enfermedades neurodegenerativas (22).

Los agonistas de GLP -1 son de presentación subcutánea, entre estos encontramos los de acción corta y de acción larga (22).

- **Exenatide**

Es derivado de la exendina 4, un péptido que se obtiene a partir de la saliva del reptil *Heloderma suspectum* o monstruo de Gila, el cual presenta un efecto secretor de insulina un 63% más que el GLP-1 y una vida media de 2,4 horas y una duración total de hasta 10 horas. Con dosis inicial de 5µg/2 veces al día, produce una reducción en la hemoglobina glicosilada de 0,7 a 0,9%, y produce un decremento de peso de 2,8-3,1 kg (22). La vía de eliminación es renal por lo cual debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal. Además, contribuye a disminuir el exceso de glucagón y retardar el vaciamiento gástrico (41). En diferentes estudios se ha encontrado que promueve la proliferación de las células beta y de los islotes pancreáticos a partir de células progenitoras (42).

- **Lixisenatide**

Es un derivado sintético de la exendina 4, el cual se obtiene cambiando de posición la prolina en posición 38 y agregando 6 lisinas en el extremo terminal, lo cual potencia 4 veces la GLP1 humana. Su vida media es de 2,8 horas, pero por su acción prolongada se administra una vez al día (18). Fue aprobado en 2016 por la FDA para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos (42). La dosis es de 10µg una hora antes de la comida principal, inicialmente por dos semanas, para luego aumentar a 20µg/día, con lo cual se disminuye la HbA1c en

un 0,85%, llegando a tener un 47% de pacientes con cifras menores a 7%, con baja incidencia de hipoglicemias (18).

Acción larga

- Exenatida LAR

Se obtiene tras la encapsulación del exenatide en microesferas, realizadas con copolímero de ácido láctico y ácido glicólico, que cuando se administra subcutáneo se hidroliza y se liberan de forma lenta, llegándose a utilizar por una semana con dosis de 2 mg, disminuyendo en un 7% la incidencia de hipoglucemias (18).

- Liraglutide

Es un análogo sintético de la GLP-1 humana, obtenido por tecnología del ADN recombinante, en donde se sustituye lisina por arginina en la posición 34, prolongando su vida media hasta 13 horas, con duración total de 24 horas. Fue el segundo agonista GLP- 1 aprobado por la FDA en 2009 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (42). Se administra subcutánea vez al día en dosis inicial es de 0,6mg y se incrementa semanalmente según tolerancia hasta 1,8mg/día, disminuyendo así la hemoglobina glicosilada un 0,84% con dosis de 1,2mg y en 1,14% con 1,8mg, disminuyendo peso entre 2,1 y 2,5 Kg (22) . No hay afectación en la farmacocinética tanto en pacientes con enfermedad renal o hepática, lo que confiere una ventaja para su uso y estos pacientes. Su efecto hipoglucemiante está dado por tratarse de un potenciador de insulina y además de retrasar el vaciamiento gástrico y aumento de la sensación de saciedad (41). Se ha reportado que en modelos animales aumenta la masa celular pancreática por medio de la replicación de las células beta e inhibiendo la apoptosis (42).

- **Dulaglutide**

Aprobado en 2014 por la FDA y se componen de 2 cadenas de péptidos análogos a las GLP-1 asociado a una cadena de IgG4, lo que le confiere protección contra la degradación por medio de las DPP-4 (42). Se creó al unir dos moléculas de GLP-1 con un fragmento de inmunoglobulina humana. Su vida media es de 4,5 a 4,7 días, al usarlo con dosis entre 0,75 o 1,5mg y se aplica semanalmente, con un decremento de hemoglobina glicada 0,78 a 1,51% y disminuyendo peso entre 0,35 a 3,03 kg (22). Su tamaño se aumenta debido a la unión de la IgG4, lo cual favorable la disminución de la filtración renal y el fragmento Fc de la inmunoglobulina previene la producción de anticuerpos, disminuyendo la inmunogenicidad (42).

- **Albiglutide**

Constituye una GLP1 modificada, al sustituirse una alanina por glicina, y al unirse a una molécula de albumina humana, lo cual va a enlentecer la absorción en el sitio de inyección, administrándose semanalmente (22).

Efectos adversos de los Análogos del receptor de GLP- 1

- **Gastrointestinales**

Presentan náuseas en un 8 a 57%, las cuales son transitorias y en un tiempo entre 4 a 8 semanas, suele resolver. Ocasionalmente se ha reportado casos de vómito y diarrea (22).

- **Hipoglucemias**

Es un efecto adverso poco frecuente, por lo general está asociado a la administración de otra terapia farmacológica como las sulfonilureas (22).

- **Reacciones locales:**

En el sitio de punción se han reportado nódulos, prurito y eritema en un 10% (22).

- Endocrinológicos

Se ha descrito un caso carcinoma papilar de tiroides en un paciente con liraglutida, por lo que no se recomienda utilizar este tipo de medicamentos en casos de antecedentes personales o familiares de cáncer tiroideo ni en neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (22).

4. Pregunta de investigación

¿En pacientes adultos hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2, el uso de medicamentos con efecto incretina (inhibidores de DPP-4 y análogos del receptor de GLP - 1) conllevan al control glucémico comparado con insulina?

5. Objetivos

4.1 Objetivo general

Revisar sistemáticamente ensayos clínicos aleatorizados en los que se evalúe el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 hospitalizados con el uso de medicamentos con efecto incretina (inhibidores de DPP-4 y análogos del receptor de GLP - 1) con respecto al uso de insulina.

4.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la calidad de los ensayos clínicos encontrados en la búsqueda de la literatura
2. Revisar estudios que entre sus objetivos planteen la evaluación del control glucémico en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2
3. Comparar los resultados de los estudios escogidos, para determinar si existe equivalencia entre medicamentos con efecto incretina (inhibidores de DPP-4 y análogos del receptor de GLP - 1) y la insulina
4. Determinar la presencia de hipoglucemia e hiperglucemia asociadas con el uso de medicamentos con efecto incretina (inhibidores de DPP-4 y análogos del receptor de GLP - 1) con respecto a insulina.

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio:

- Se trata de una revisión sistemática a través de la cual se analizarán ensayos clínicos en la que se evaluará el control glucémico con el uso de medicamentos con efecto incretina (inhibidores de DPP-4 y análogos del receptor de GLP - 1) comparados con insulina en pacientes adultos hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2, analizando los resultados de acuerdo con lo reportado en los estudios y estableciendo análisis de no inferioridad.

5.2. Muestra

- Unidad de análisis
 - Ensayos clínicos entre 2002 y 2018 sobre uso de medicamentos con efecto incretina (inhibidores de DPP-4 y análogos del receptor de GLP - 1), comparados con insulina para alcanzar un adecuado control glucémico en pacientes adultos hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2

5.3. Criterios de búsqueda

- Resultados de búsqueda
 - Total artículos encontrados en bases de datos: 105
 - Artículos excluidos por no cumplir criterios para inclusión: 31
 - Duplicados: 6
 - Total artículos para análisis: 68
 - Total artículos seleccionados 7

5.4. Fuentes De Información

La búsqueda se realizará empleando las bases de datos disponibles en la Universidad del Rosario, tales como *Pubmed*, *Embase*, *Science direct*, *Scielo*, *Scopus* y *literatura gris (open Grey)* y *google scholar*.

5.5. Estrategia De Búsqueda Para La Selección De Los Estudios:

Se realiza la búsqueda de las palabras como se describió en los criterios de búsqueda y según las combinaciones establecidas en las bases de datos *Pubmed*, *Embase*, *Science direct*, *Scielo*, *Scopus*, *literatura gris (open Grey)* y *google scholar*, con restricción de año de publicación (2002 a 2018), sin restricción de idioma. Posteriormente se realizó revisión de los estudios por dos investigadores para definir cuáles estudios cumplían con los criterios de búsqueda y a partir de estos valorar la calidad. Posteriormente, de los artículos escogidos se extrajeron los datos para realizar el análisis.

5.6. Criterios De Selección

5.6.1. Criterios de inclusión:

- Tipos de estudios: ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de medicamentos con efecto incretina (dipeptidil peptidasa-4 y análogos de GLP1) frente a esquema basal bolo de insulina para alcanzar un adecuado control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

- Tipos de participantes: Los pacientes seleccionados en los estudios como casos deben corresponder a pacientes adultos hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2.

La evaluación del control glucémico se hará según los parámetros de la ADA (American Diabetes Association)

- Tipos de intervención: Se escogerán los estudios en los cuales se compare el uso de medicamentos con efecto incretina (dipeptidil peptidasa-4 y análogos de GLP1) frente a esquema basal bolo de insulina.
- Tipos de desenlace: Ensayos clínicos que en sus objetivos planteados, evalúen el control glucémico, tomando como referencia la normoglucemia, hiperglucemia e hipoglucemia en los pacientes adultos hospitalizados.

5.6.2. Criterios de exclusión:

Estudios que sean considerados por el instrumento utilizado (Review manager 5.3) de mala calidad.

5.7. Instrumento

Para la elaboración de la revisión sistemática se tuvieron en cuenta las recomendaciones del Manual Cochrane.

Para la selección de los estudios se utilizará la herramienta creada por Cochrane para revisiones sistemáticas llamada Review manager versión 5.3, con la que se elegirán los estudios a incluir en la revisión sistemática. Finalmente se construirá la tabla de riesgo de sesgos.

5.8. Manual de codificación de las variables

VARIABLE INDEPENDIENTE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIZACION
Sexo	Cualitativa	Nominal	• Femenino • Masculino
Uso de insulina	Cualitativa	Nominal	0.si 1. no
Uso de inhibidores de DPP IV	Cualitativa	Nominal	0.si 1. no
Uso de análogo de GLP 1	Cualitativa	Nominal	0.si 1. no
Diabetes	Cualitativa	Nominal	0.si 1. no

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICION	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION
Normoglucemia	De acuerdo a cada estudio	Cuantitativo	Razón
Hipoglucemia	Glucometrías menores a 70 mg /dl	Cuantitativo	Razón
Hiperglucemia	De acuerdo a cada estudio	Cuantitativo	Razón

5.9. Calidad del dato

TIPO DE SESGO	FORMA DE CONTROLARLO
Selección	Instrumentos validados para la selección de los artículos.
Información	Búsqueda de la literatura en bases de datos reconocidas y confiables. Identificación de las fortalezas y sesgos de los artículos seleccionados.
Confusión	Eliminación del ranking, de los estudios en los que se identifiquen sesgos que puedan comprometer la validez de los resultados. .

5.10. Plan de Análisis

Se presenta un flujograma que describe los resultados de la búsqueda y selección de estudios. Se muestran allí las razones de exclusión de los estudios preseleccionados y se documentan los ensayos escogidos para llevar a cabo la revisión sistemática.

Posteriormente se presentan las características (elementos de la pregunta PICO) de cada estudio, teniendo en cuenta el diseño, la intervención, duración del estudio, desenlaces de interés.

Con la información recolectada de cada uno de los estudios se realizó el análisis, exponiéndolos en *Forest Plot*. Se presentan las medidas de asociación (*Odds Ratio*) para cada uno de los estudios y su resultado agregado. Posteriormente se evaluó la heterogeneidad de los estudios.

Según la heterogeneidad que se calculó por medio de la aplicación Review Manager versión 5.3, se establecieron los valores mínimos de no inferioridad posibles en las comparaciones mediante un método aleatorio, con un OR cuyo intervalo de confianza en su límite superior sea 1.25.

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (43).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (44).

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría INVESTIGACION SIN RIESGO

“Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100

de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Resultados

7.1. Descripción de los estudios

Se obtuvieron en total 116 resultados, de los cuales se descartaron 8 por estar duplicados y 96 se excluyeron por no cumplir criterios de selección (no correspondían a ensayos clínicos aleatorizados, no cumplían con el tipo de intervención, no se encontró texto completo), se evaluaron en detalle 10 de los artículos de los cuales se excluyeron 3 por no cumplir los requisitos de comparación. El total de artículos elegidos fue de 7 (Figura N° 1).

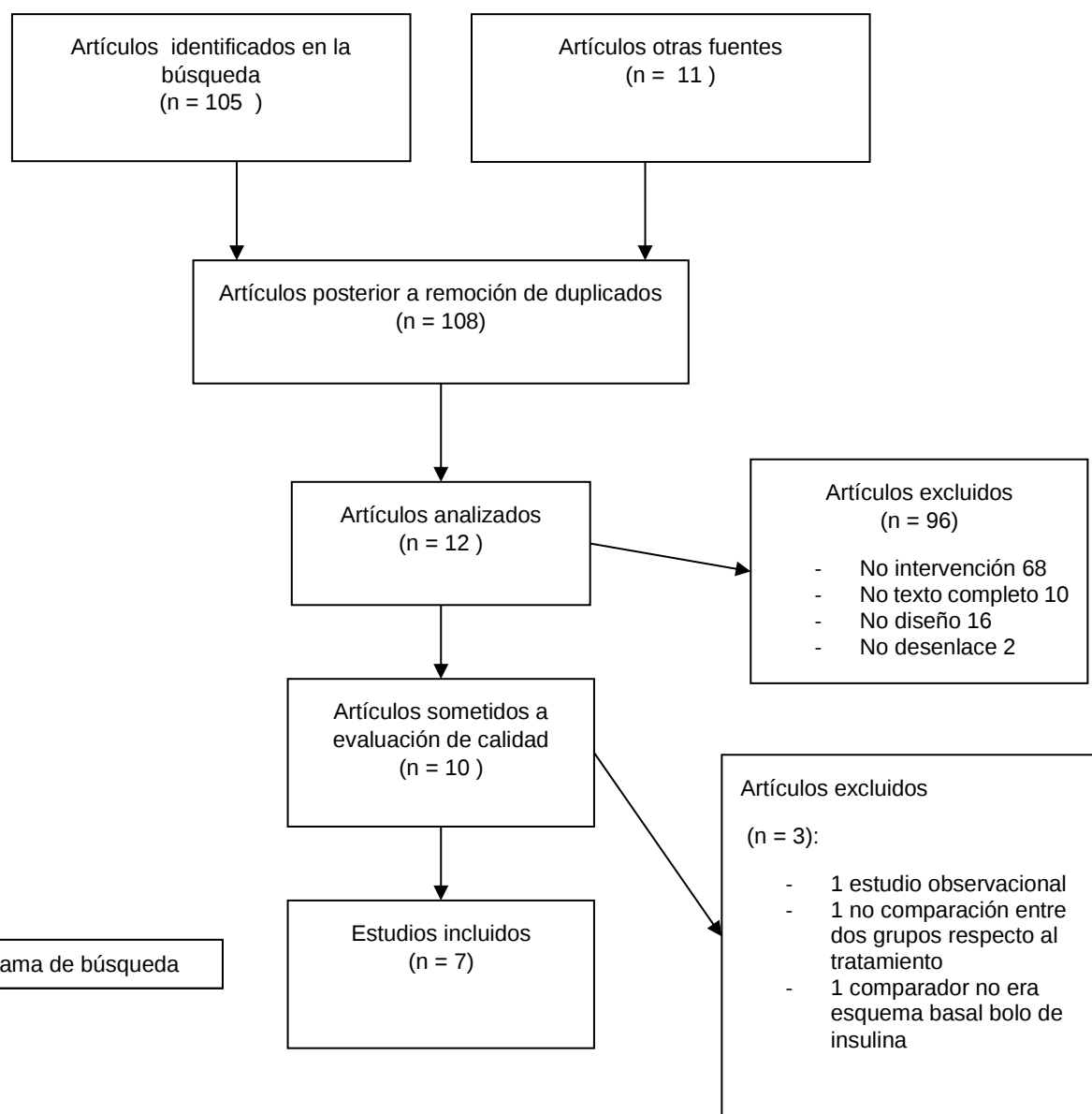


Figura N° 1: Flujograma de búsqueda

7.2 Características de los estudios incluidos.

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Género	Edad	Objetivos de glucosa				Hipo-glucemia	Hiperglicemia					HbA1c	Tipo de pacientes	
								70-140 mg/dl	100-140 mg/dl	70-180 mg/dl	100-180 mg/dl		<70 mg/dl	>180 mg/dl	>300 mg/dl	>200 mg/dl	>140 mg/dl		Médicos	Quirúrgicos
Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients (45)	Rajesh Garg, Brooke Schuman, Shelley Hurwitz, Cheyenne Metzger, Shreya Bhandari	2017	Estados Unidos	Aleatorizado, controlado, abierto	66	Hombres: 30 Mujeres: 36	Saxagliptin a 69+/- 10 Insulina basal-bolo 67+/- 10	X					X			X		X	X	X
Safety and Efficacy of Sitagliptin Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes (46)	Guillermo E. Umpierrez, Roma Gianchandani, Dawn Smiley, Sol Jacobs, David H. Wesorick, Christopher Newton, Farnoosh Farrokhi, Limin Peng, David Reyes, Sangeeta Lathkar-pradhan, Francisco Pasquel	2013	Estados Unidos	Piloto, multicéntrico, abierto, aleatorizado	90	Hombres: 48 Mujeres: 34	Sitagliptina 58.7 +/-11 Sitagliptina + glargina 57.6 +/-12 Insulina basal bolo 57.2 +/-10		X				X			X		X	X	X
A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial (47)	Guillermo E. Umpierrez, Saumeth Cardona, David Chachkhiani, Maya Fayfman, Sahebi Saiyed, Heqiong Wang, Priyathama Vellanki, J. Sonya Haw, Darin E. Olson, Francisco J. Pasquel, Theodore M. Johnson II	2018	Estados Unidos	Aleatorizado, controlado, abierto	140	Hombres: 57 Mujeres: 83	Insulina basal 71.5/-13 Linagliptina 68+/-14				X		X					X	X	

** Los resultados se presentan en mmol/l, por lo que para hacer la tabla que resume los estudios y para el análisis, se convirtieron los resultados de las glucometrías a mg/dl.

Tabla N° 1: Características de los estudios incluidos

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Género	Edad	Objetivos de glucosa				Hipo-glucemia	Hiperglicemia				HbA1c	Tipo de pacientes	
								70-140 mg/dl	100-140 mg/dl	70-180 mg/dl	100-180 mg/dl		>180 mg/dl	>300 mg/dl	>200 mg/dl	>140 mg/dl		Médicos	Quirúrgicos
Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial**(48)	Francisco J Pasquel, Roma Gianchandani, Daniel J Rubin, Kathleen M Dungan, Isabel Anzola, Patricia C Gomez, Limin Peng, Israel Hodish, Tim Bodnar, David Wesorick, Vijay Balakrishnan, Kwame Osei, Guillermo E Umpierrez	2016	Estados Unidos	Prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto	277	Hombres: 166 Mujeres: 111	Sitagliptina-insulina basal 56.8 Insulina basal bolo 57.1			X		X					X	X	X
Glycaemic Efficacy and Safety of Linagliptin compared to Basal-Bolus Insulin Regimen in Patients with Type 2 Diabetes Undergoing Non-Cardiac Surgery: A Multicenter Randomized Clinical Trial**(49)	Priyathama Vellanki, Neda Rasouli, David Baldwin, Sara Alexanian, Isabel Anzola, Maria Urrutia, Saumeth Cardona, Limin Peng, Francisco J. Pasquel, Guillermo E. Umpierrez, Linagliptin Inpatient Research Group	2018	Estados Unidos	Aleatorizado, multicéntrico, abierto	251	Hombres: 126 Mujeres: 124	Linagliptina 58+/- 11 Insulina basal bolo 58+/-12			X		X		X			X		X

** Los resultados se presentan en mmol/l, por lo que para hacer la tabla que resume los estudios y para el análisis, se convirtieron los resultados de las glucometrías a mg/dl.

Tabla N° 1: Características de los estudios incluidos

Tabla N° 1: Características de los estudios incluidos

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Género	Edad	Objetivos de glucosa				Hipo-glucemia	Hiperglicemia					HbA1c	Tipo de pacientes	
								70-140 mg/dl	100-140 mg/dl	70-180 mg/dl	100-180 mg/dl		<70 mg/dl	>180 mg/dl	>300 mg/dl	>200 mg/dl	>140 mg/dl		Médicos	Quirúrgicos
Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in noncritical hospitalized patients(50)	Nobutoshi Fushimi, Takashi Shibuya, Yohei Yoshida, Shun Ito, Hiroki Hachiya, Akihiro Mori	2019	Japón	Aleatorizado, controlado, abierto	54	Hombres: 33 Mujeres: 21	Dulaglutide+ insulina basal 70 +/- 13 Insulina basal-bolo 70 +/-14				X	X	X					X	X	
A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes (51)	Maya Fayfman, Rodolfo J. Galindo, Daniel J. Rubin, Dara L. Mize, Isabel Anzola, Maria A. Urrutia, Clementina Ramos, Francisco J. Pasquel, J. Sonya Haw, Priyathama Vellanki, Heqiong Wang, Bonnie S. Albury, Rita Weaver, Saumeth Cardona, and Guillermo E. Umpierrez	2019	Estados Unidos	Multicéntrico, aleatorizado, abierto	155	Hombres: 76 Mujeres: 74	Exenatide 55+/-12 Exenatide+insulina basal 55+/- 12 Insulina basal-bolo 57+/-11	X	X			X	X					X	X	X

** Los resultados se presentan en mmol/l, por lo que para hacer la tabla que resume los estudios y para el análisis, se convirtieron los resultados de las glucometrías a mg/dl.

Tabla N° 1: Características de los estudios incluidos

7.3 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los siete estudios escogidos correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados. En el estudio de Pasquel describen que no hubo enmascaramiento de la asignación de los pacientes a los dos grupos de interés, en los demás estudios a excepción del ensayo clínico de Rajesh et al no describen en la metodología si se realizó ocultamiento por lo que existe riesgo de sesgo de selección. En el estudio de Rajesh et al si se describe que se realizó el ocultamiento para la asignación de los pacientes a los grupos a evaluar. En la tabla 1 de cada uno de los estudios respecto a las características de los participantes, se evidencia que los grupos tenían características similares, sin diferencias sistemáticas entre los grupos, por ejemplo, en la edad de los participantes, años de duración de la diabetes, hemoglobina glicosilada de ingreso, comorbilidades.

En el estudio de Pasquel et al y en el de Umpierrez et al 2013 especifican que no hubo cegamiento de los participantes ni de los evaluadores, en los demás estudios no se especifica si hubo cegamiento por lo que se asume que probablemente no lo hubo y aumenta por lo tanto el riesgo del sesgo de realización, generando diferencias sistemáticas entre los grupos en cuanto a la intervención de interés.

En ninguno de los estudios se especificaba si el evaluador que realizó el análisis desconocía a que grupo pertenecían cada uno de los pacientes, aumentando por lo tanto el riesgo de detección.

Respecto al abandono o pérdida en el seguimiento de los participantes en los diferentes estudios, no hay sesgo dado que describen las pérdidas que se presentaron y las razones de esto. Como por ejemplo en el estudio de Rajesh et al que describe que en el grupo de Saxagliptina se excluyeron del análisis 2 pacientes y 4 en el grupo de insulina basal bolo por egreso antes de 24 horas; esto es similar a que en el estudio de Fayfman et al se excluyeron el grupo de Exenatide y de Exenatide más insulina basal- bolo a 1 paciente de cada grupo por egreso antes de 24 horas.

Respecto al sesgo de notificación existe alto riesgo en los estudios de Rajesh et al y Pasquel et al, puesto que al presentar los resultados, no especifican todos los valores obtenidos de las glucometrías, es decir que en el estudio de Rajesh et al no describen las glucometrías entre 140 y 200 mg/dl; y en el estudio de Pasquel faltan los resultados de las glucometrías entre 10 y 13 mmol/l(Figura 2)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Fayman 2019	+	?	?	?	+	+
Fushimi 2019	+	?	?	?	+	+
Pasquel 2017	+	-	-	?	+	+
Rajesh 2017	+	+	?	?	+	-
Umpierrez 2013	+	?	-	?	+	+
Umpierrez 2018	+	?	?	?	+	+
Vellanki 2018	+	?	?	?	+	-

Figura 2.

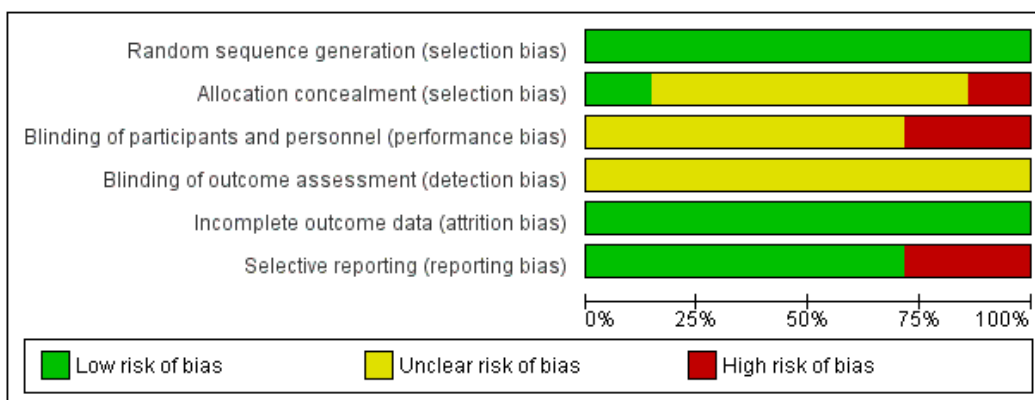


Figura 2.

7.4 Extracción de la información

Con el fin de valorar los desenlaces, se obtuvieron variables dicotómicas respecto a los diferentes desenlaces que son normoglucemia, hiperglucemia e hipoglucemia. Todos los estudios expresaban los resultados para en porcentaje de glucometrías con normoglucemia e hiperglucemia. Por lo que se calculó a partir de los datos reportados en los estudios en número absoluto de glucometrías que se encontraban tanto en los valores definidos para normoglucemia como para hiperglucemia. A excepción de los estudios de Pasquel et al, Fushimi et al y Umpierrez et al 2018, se desconocía el número total de glucometrías realizadas durante el período de estudio, por lo cual se asumió que por cada paciente se realizaron cuatro glucometrías al día por cada día de hospitalización. Esto fue necesario realizarlo para obtener los números absolutos de glucometrías en los diferentes rangos evaluados.

Respecto a los datos de hipoglucemia, todos los estudios reportaban los resultados en número de pacientes con episodios de hipoglucemia por lo que el análisis de este desenlace se realizó en base a estos datos extraídos.

7.5 Efectos de la intervención

Para los resultados se tuvieron en cuenta las intervenciones realizadas en cada uno de los ensayos clínicos, puesto que en algunos se comparó el medicamento

incretina contra esquema basal bolo de insulina, mientras que en otros fue medicamento incretina asociado a insulina basal vs esquema basal bolo de insulina, y en otros como es el caso del estudio de Fayfman et al y Umpierrez et al del 2013, se realizaron ambas comparaciones. Por lo anterior se presentan los resultados en dos grupos, incretina vs insulina basal bolo e incretina +insulina basal vs insulina basal bolo; para cada uno de los desenlaces principales que son normoglucemia, hiperglucemia e hipoglucemia. Adicionalmente los resultados se presentan por grupos de medicamentos, es decir inhibidores de DPP-4 y agonistas de GLP1.

7.5.1 Normoglucemia

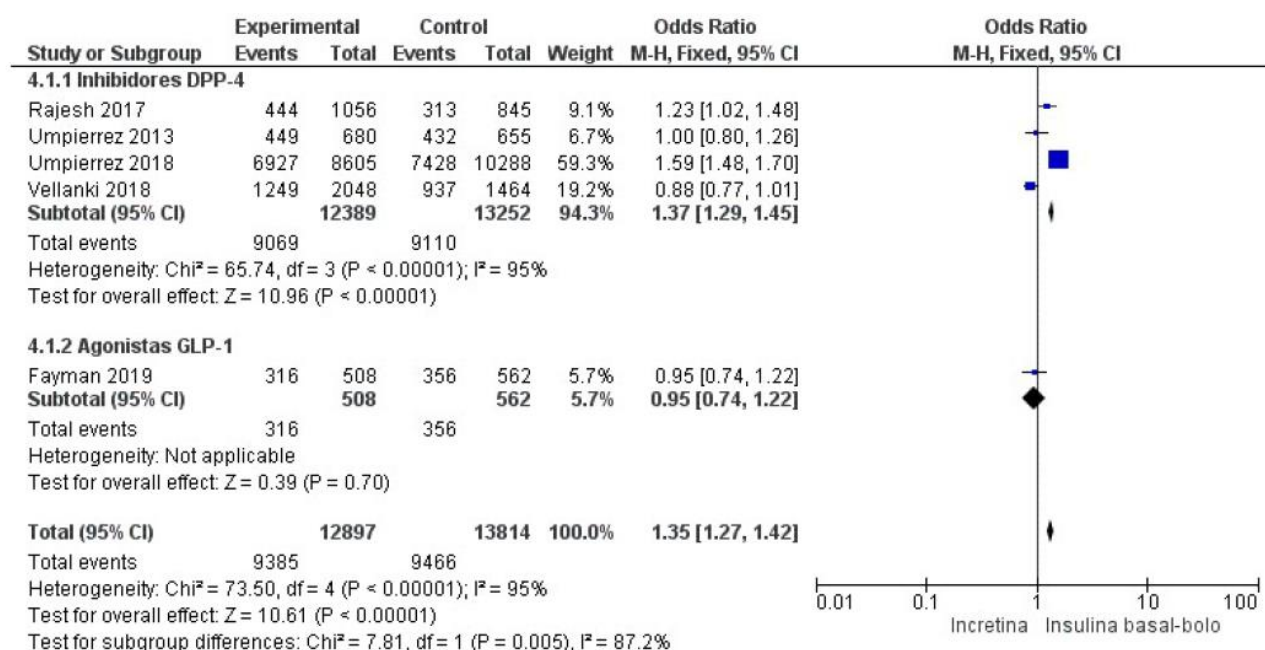
- Medicamento incretina vs insulina basal bolo:

En cuanto a los ensayos clínicos de inhibidores de DPP-4, el estudio de Umpierrez et al del 2018, el OR es de 1.59 (IC 95% 1.48-1.59), mientras que los demás estudios tienen OR menores a 1.25 que fue el parámetro establecido para establecer no inferioridad. Con un OR del grupo completo de inhibidores de DPP-4 de 1.37 (IC 95% 1.29-1.45). De los agonistas de GLP 1, solo se incluyó el estudio de Fayfman et al con un OR del 0.95 (IC 95% 0.74-1.22) para el desenlace de normoglucemia. El OR obtenido al combinar los datos de los inhibidores de DPP-4 más los datos de agonistas de GLP-1, se obtiene OR de 1.35 (IC 95% 1.27- 1.42) (Figura 3).

- Medicamento incretina + insulina basal vs Insulina basal bolo

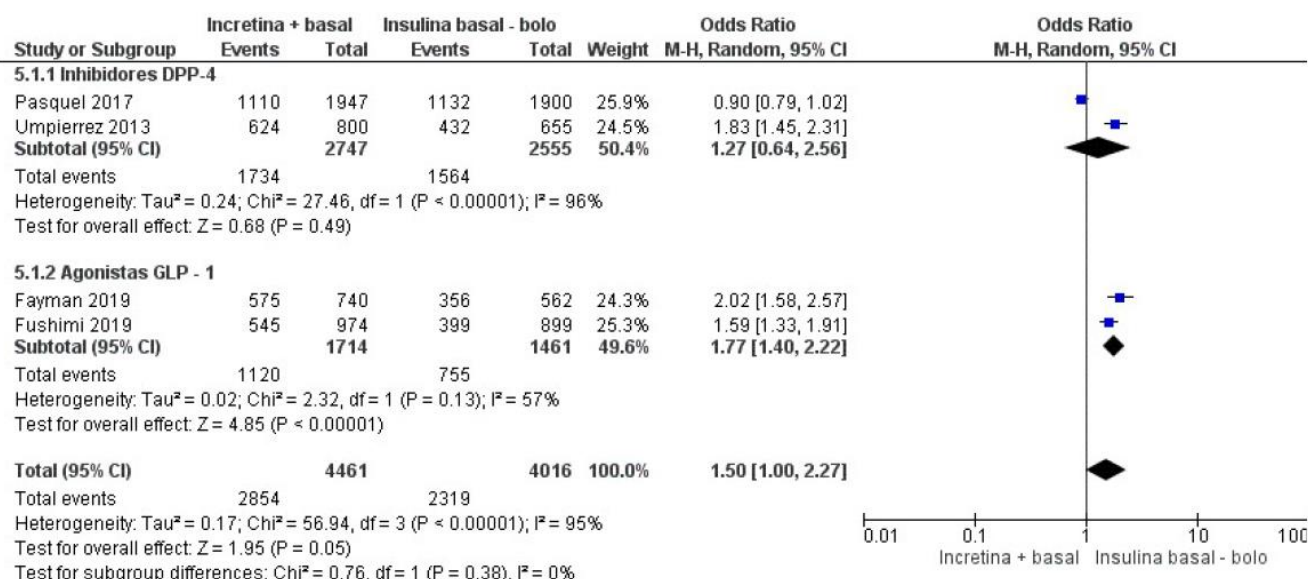
Para el desenlace de normoglucemia, en el grupo de inhibidores de DPP -4, el ensayo clínico de Pasquel et al evidencia OR de 0.9 (IC 95% 0.79-1.02), mientras que el estudio de Umpierrez et al del 2013 el OR es de 1.83. El resultado para el grupo de inhibidores de DPP-4 es un OR 1.27 (IC95% 0.64 - 2.56).

En los agonistas de GLP-1, para ambos estudios clínicos el OR es mayor a 1.25. Al combinar los datos de ambos grupos de medicamentos, se obtiene un OR 1.25 (IC 95% 1.00-2.27), es decir que el resultado al metanalizar los datos es de inferioridad para el desenlace de normoglucemia (Figura 4).



Forest plot Incretina vs insulina basal- bolo. Desenlace: Normoglucemia.

Figura 3.



Forest plot Incretina + basal vs basal - bolo. Desenlace: Normoglucemia.

Figura 4.

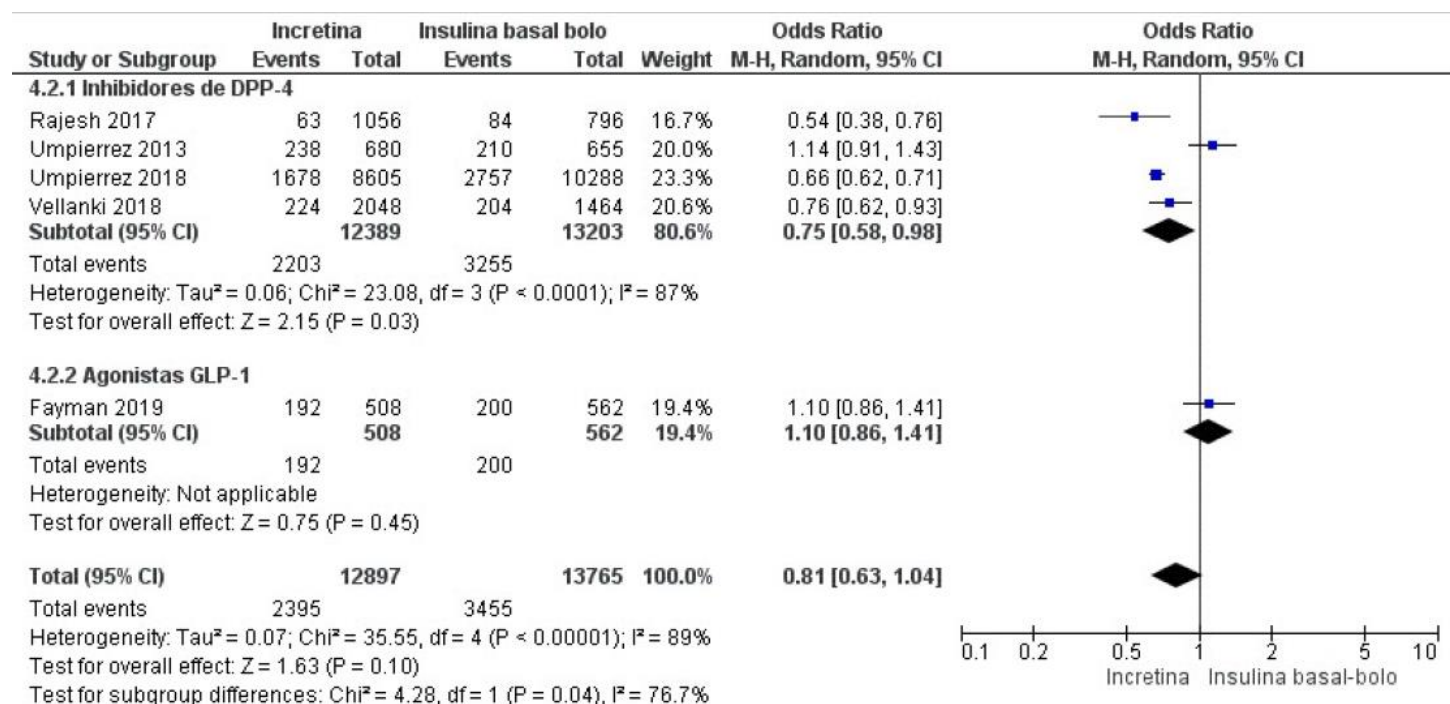
7.5.2 Hiperglucemia

- Medicamento incretina vs Insulina basal bolo

En cuanto al desenlace de hiperglucemia, se encuentra que todos los estudios de inhibidores de DPP4, a excepción del estudio de Umpierrez et al del 2013, el OR se encuentra menor a 1. En el de Umpierrez et al 2013, el OR es de 1.14. Con estos resultados se puede observar que los inhibidores de DPP-4, no son inferiores al esquema basal bolo de insulina para hiperglucemia. Lo mismo se encuentra en los resultados de los agonistas de GLP-1, con el estudio de Fayfman et al, con un OR de 1.10.

Al meta-analizar los datos de ambos grupos de medicamentos, se obtiene un OR de 0.81 (IC 95% 0.63-1.04), lo que indica no inferioridad al comparar con esquema basal bolo de insulina.

Existe alta heterogeneidad entre los estudios con I² de 89%. (Figura 5)

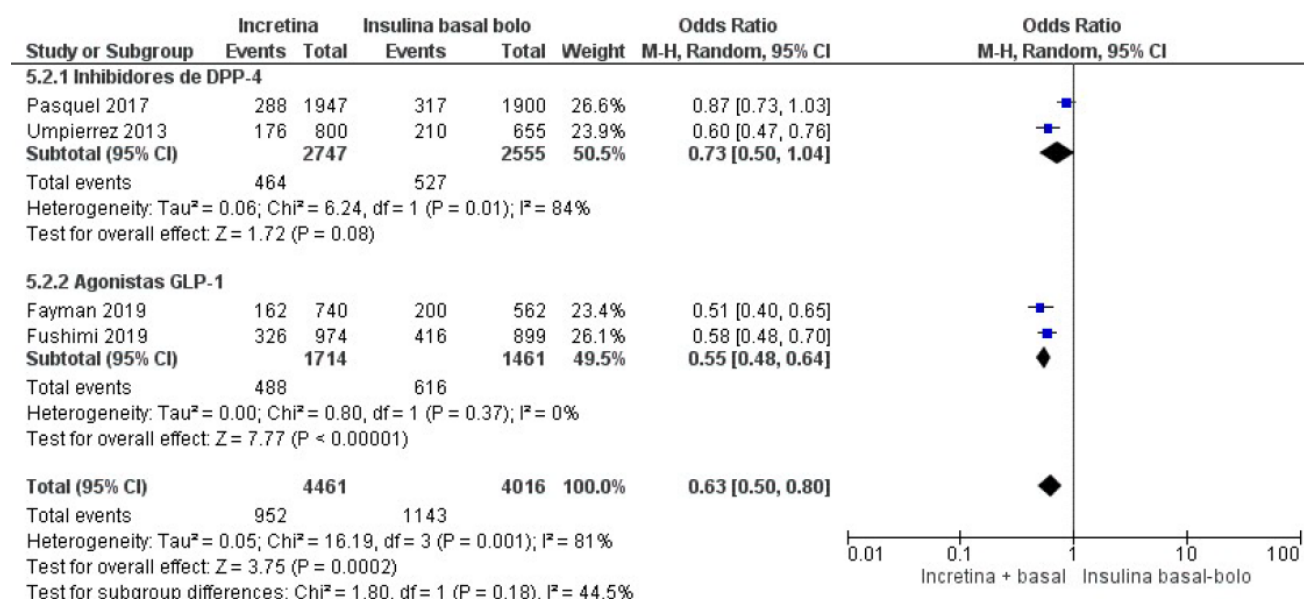


Forest plot Incretina vs insulina basal- bolo. Desenlace Hiperglucemia.

Figura 5.

- Medicamento incretina + insulina basal vs Insulina basal bolo

Tanto para el grupo de inhibidores de DPP-4 y agonistas de GLP-1 combinados con insulina basal, al compararse con esquema de insulina basal bolo, se obtiene un OR 0.72 y de 0.55 respectivamente. Con un OR del total del grupo de 0.63 (IC95% 0.50-0.80) evidenciando superioridad del efecto de los medicamentos incretinas asociados a insulina basal, comparado con esquema basal bolo de insulina. La heterogeneidad de los estudios es alta con I² de 81% (Figura 6).



Forest plot Incretina + basal vs basal - bolo. Desenlace: Hiperglucemia.

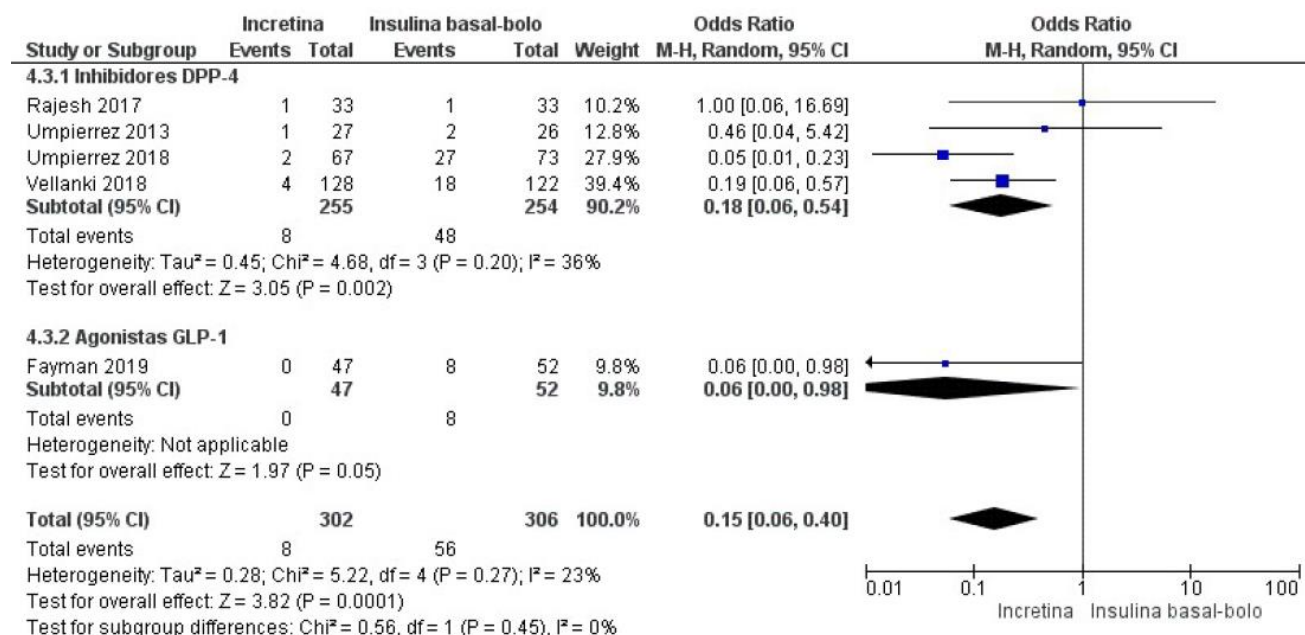
Figura 6.

7.5.3 Hipoglucemia

- Medicamento incretina vs Insulina basal bolo

Para el desenlace de hipoglucemia, en los inhibidores de DPP-4 se evidencian OR menores a 1, con intervalos de confianza estrechos, excepto el estudio de Rajesh et al, con un resultado de OR de 1 (IC 95% 0.06-16.69). Teniendo en cuenta estos datos, se observa no inferioridad de los medicamentos incretina al compararlo con el esquema basal bolo, respecto al desenlace de hipoglucemia. En los agonistas GLP 1, el estudio de Fayfman et al tiene un OR de 0.06 que indicaría superioridad de la terapia al compararlo con esquema basal bolo de insulina.

Al metanalizar los resultados de ambos grupos se obtiene OR 0.15 (IC95% 0.06 a 0.4), indicando superioridad de los medicamentos incretinas en cuanto a la hipoglucemia. La heterogeneidad de los estudios es baja con I2 de 23%. (Figura 7).



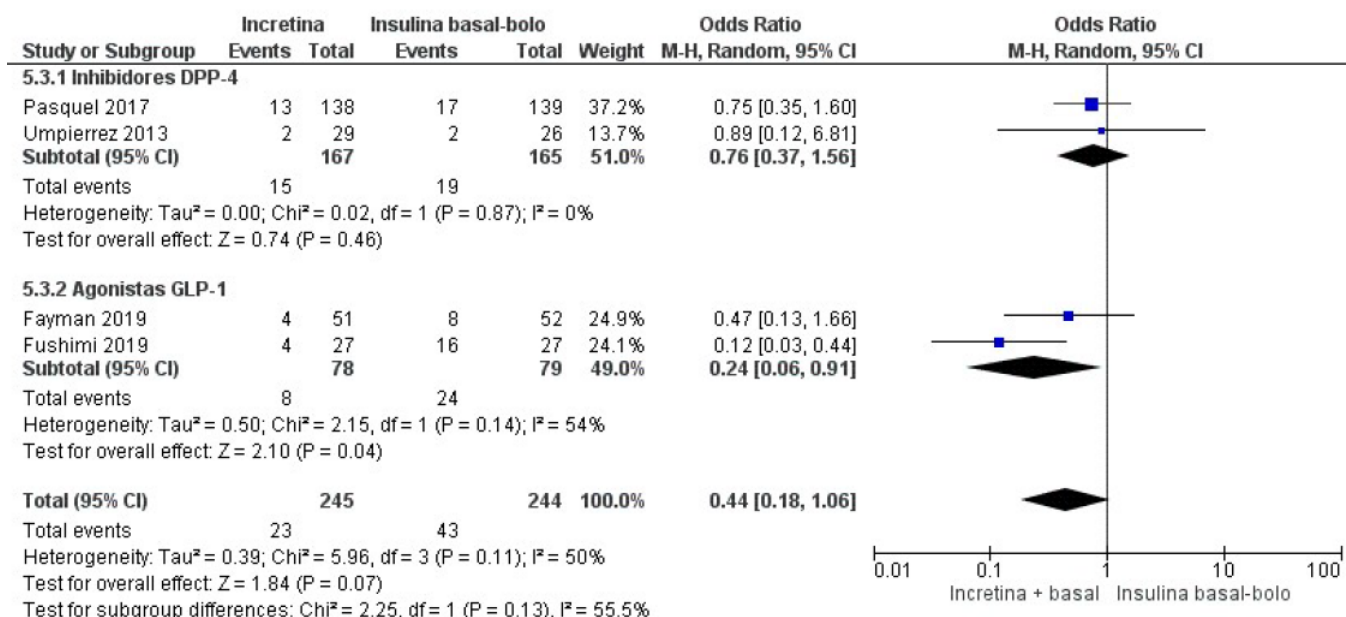
Forest plot Incretina vs insulina basal- bolo. Desenlace Hipoglucemia.

Figura 7.

- Medicamento incretina + insulina basal vs Insulina basal bolo

Para el desenlace de hipoglucemia, comparando los ensayos clínicos que evaluaron medicamento incretina asociado a esquema basal bolo vs insulina basal bolo, los inhibidores de DPP-4 evidencian un OR 0.76 (IC95% 0.37-1.56). De los agonistas de GLP-1 el estudio de Fayfman et al tiene un OR de 0.47 (IC95% de 0.13-166) y el de Fushimi 0.12 (IC 95% 0.03-0.44), con un OR del grupo de 0.24 (IC 95% 0.06-0.091) evidenciando superioridad de los agonistas de GLP-1 combinados con insulina basal comparado con el esquema basal bolo de insulina.

Respecto a los resultados de ambos grupos, al metanalizarlos se obtiene un OR 0.44 (IC 95% 0.18-1.06), con evidencia de no inferioridad al compararlos con el esquema de insulina basal bolo. La heterogeneidad de los estudios es moderada (I2 de 50%). (Figura 8)



Forest plot Incretina + basal vs basal - bolo. Desenlace: Hipoglucemia.

Figura 8.

Además del análisis de cada uno de los estudios para obtener la medida de asociación (OR) y evaluar la significancia estadística de los resultados obtenidos por medio de los *Forest plot*, también se realizaron las gráficas de *funnel plot* con el fin de evaluar la heterogeneidad de los estudios y posible sesgo de publicación. Para cada una de las comparaciones y de los desenlaces se obtuvieron las gráficas de embudo.

En la figura 9, se observan las gráficas para el desenlace de normoglucemia. En la de la izquierda se evidencia asimetría de la gráfica con mayor tendencia de los estudios hacia el lado izquierdo, que puede estar condicionado por la heterogeneidad entro los estudios y adicionalmente estar condicionado por el número tan pequeño de estudios incluidos. Tampoco se puede descartar que exista sesgo de publicación, puesto que no se incluyeron en totalidad los estudios que cumplían con la intervención de interés, por no tener acceso completo a los ensayos clínicos encontrados durante la búsqueda; además se encontraron estudios sin datos completos por lo que se presenta sesgo de informe. En la gráfica de la derecha que compara los ensayos clínicos que compararon un medicamento incretina asociado a insulina basal bolo vs esquema basal bolo de insulina, el *funnel*

plot tiene mayor simetría reduciéndose el riesgo de sesgo de publicación, de informe a pesar de la heterogeneidad entre los estudios.

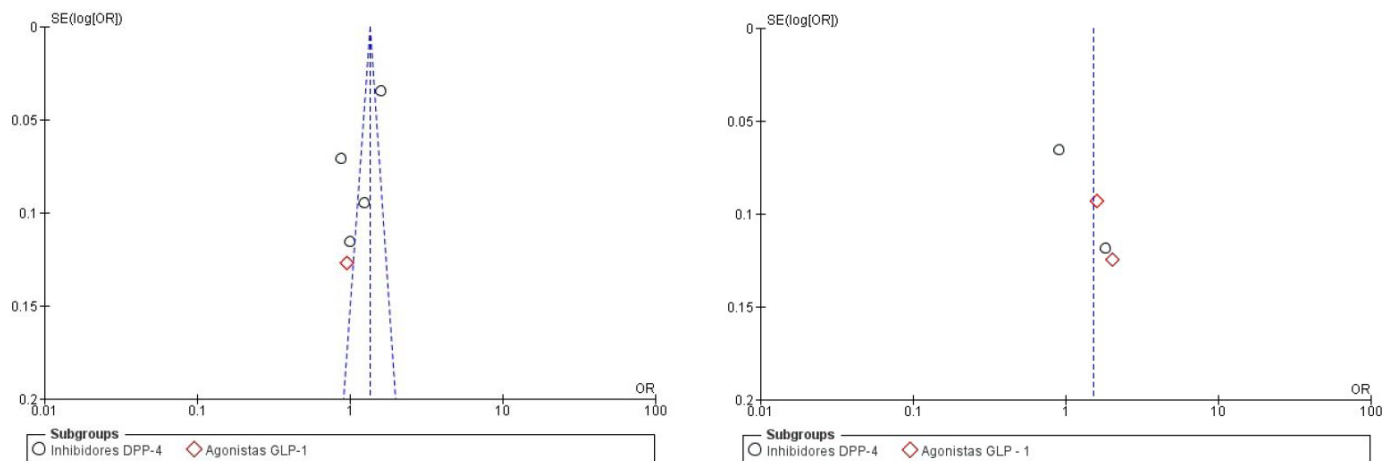


Figura 9. En la figura de la izquierda se encuentra en funnel plot para los estudios que compararon el esquema basal bolo de insulina contra medicamento incretina, para el desenlace de normoglucemia. La figura de la derecha muestra los estudios que compararon insulina basal bolo contra medicamento incretina asociado a esquema basal de insulina para el desenlace de normoglucemia.

Respecto al desenlace de hiperglucemia, los *funnel plots* para los dos tipos de comparaciones muestran simetría, por lo que se considera que no hay sesgo de publicación (Figura 10). Estos hallazgos son similares a los encontrados en los

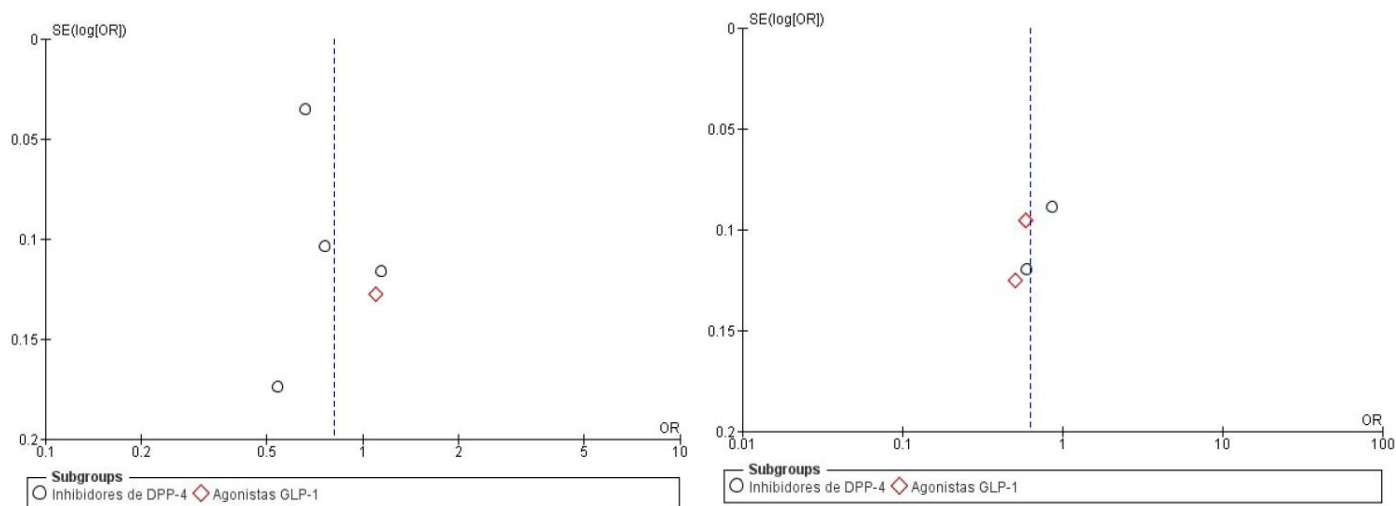


Figura 10. En la figura de la izquierda se encuentra en *funnel plot* para los estudios que compararon el esquema basal bolo de insulina contra medicamento incretina, para el desenlace de hiperglucemia. La figura de la derecha muestra los estudios que compararon insulina basal bolo contra medicamento incretina asociado a esquema basal de insulina para el desenlace de hiperglucemia.

funnel plot para el desenlace de hipoglucemia (Figura 11), y además de considerarse que tienen menor riesgo de sesgo, también existe menor heterogeneidad entre los estudios analizados.

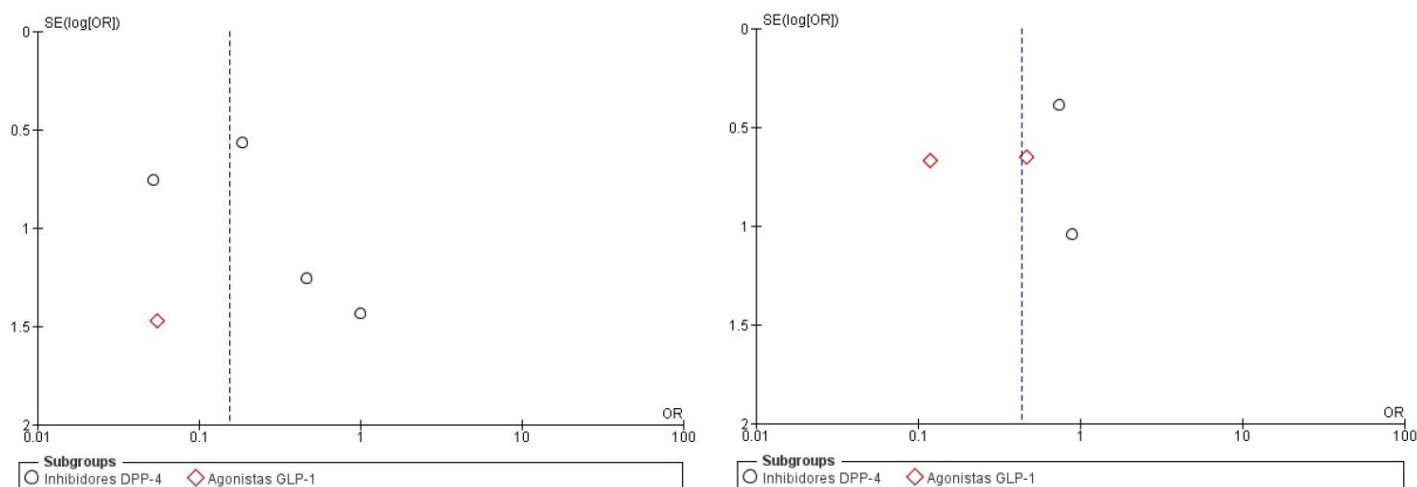


Figura 11. En la figura de la izquierda se encuentra en *funnel plot* para los estudios que compararon el esquema basal bolo de insulina contra medicamento incretina, para el desenlace de hipoglucemia. La figura de la derecha muestra los estudios que compararon insulina basal bolo contra medicamento incretina asociado a esquema basal de insulina para el desenlace de hipoglucemia.

7.6 Evaluación de calidad, sistema GRADE.

Certainty assessment							Certainty
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	
Normoglucemia							
7	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d	⊕○○○ MUY BAJA
Hiperglucemia							
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ BAJA
Hipoglucemia							
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	⊕⊕○○ BAJA

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Los estudios escogidos tienen alto riesgo de sesgo
- b. Heterogeneidad alta entre estudios
- c. Estudios con muestras de pacientes pequeñas
- d. No se incluyeron todos los valores de normoglucemia en los resultados

8. Discusión

La diabetes mellitus tipo 2, es una enfermedad con alta prevalencia con implicaciones importantes en la morbilidad y mortalidad de la población, por lo cual es una enfermedad que ha sido ampliamente estudiada desde hace muchos años, especialmente los tratamientos para esta, que con el paso de los años se han incluido nuevas moléculas como tratamiento de esta enfermedad (2,3,5). De los medicamentos más recientemente estudiados y puestos en el mercado para el tratamiento de la diabetes son los medicamentos con efecto incretina, entre los cuales se encuentran los inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP- 1 utilizados en el ámbito extrahospitalario (17,22). Respecto al manejo del paciente hospitalizado, las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) establecen que el manejo es exclusivo con insulina a pesar de que el paciente ambulatoriamente tenga antidiabéticos de otra clase (52). A pesar de la necesidad de establecer una terapia alternativa a la insulina en pacientes hospitalizados, no se han publicado suficientes ensayos clínicos por lo que este es el primer meta-análisis para evaluar la no inferioridad de los medicamentos con efecto incretina en los desenlaces de normoglucemia, hiperglucemia e hipoglucemia.

De la búsqueda realizada, solo siete de los artículos cumplieron con los criterios de inclusión para ser comparados, por lo que es el primer estudio en el que se resume de manera objetiva la evidencia respecto al uso de medicamentos con efecto incretina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 intrahospitalarios.

En los pacientes diabéticos hospitalizados, se busca mantener un control glucémico adecuado, que según las guías de la ADA debe ser en ayunas entre 70-140 mg/dl y posprandial menores a 180 mg/dl para pacientes hospitalizados en sala general (52).

La importancia de esto es evitar la hiperglucemia que puede contribuir a perpetuar la enfermedad de base por la que se encuentra hospitalizado; y con mayor importancia evitar la hipoglucemia y sus posibles complicaciones.

Analizando los resultados de la normoglucemia, se evidencia en ambos *forest plot* (Figuras 3 y 4) que los resultados son de inferioridad al comparar los medicamentos incretina con el esquema basal bolo (Incretina vs insulina basal bolo OR 1.35 (IC 95% 1.27-1.42) e incretina + insulina basal vs insulina basal bolo OR 1.5 (IC 95% 1.00-2.27), al establecerse la no inferioridad con un OR de 1.25. Esto se observa tanto con los medicamentos agonistas de GLP-1 como con los inhibidores de DPP-4. De acuerdo con estos resultados, se consideraría que no sería pertinente recomendar estos medicamentos en pacientes con diabetes hospitalizados.

Estos resultados difieren con lo concluido en cada uno de los estudios incluidos que evaluaron eficacia del medicamento incretina comparado con la terapia convencional y concluyen que son no inferiores. Los resultados encontrados en este estudio pueden estar alterados al tratar de unificar la forma en que se analizaron los datos a partir de todos los estudios. El análisis se hizo en razón del número de glucometrías que se encontraban en metas de acuerdo a lo establecido en cada estudio, pero al no contar con el número total de glucometrías se realizó un cálculo matemático para obtener el número absoluto, lo que puede generar inconsistencias en los resultados. En el estudio de Rajesh et al, se estableció un valor de normoglucemia entre 70 y 140 mg/dl, lo cual difería con el resto de estudios que lo contemplaban hasta 180 -200 mg/dl.

En cuanto a los otros dos desenlaces principales, los resultados si fueron más beneficiosos. En la hiperglucemia, se observa que el OR es de 0.81 (IC95% 0.63-1.04) al comparar medicamentos incretina con esquema basal bolo de insulina. Al analizar cada uno de los grupos de medicamentos, los inhibidores de DPP-4 incluso son superiores al tratamiento convencional. Al comparar el esquema basal bolo de insulina con el medicamento incretina asociado a insulina basal se obtiene OR de 0.63, lo que indica no inferioridad. Sin embargo, en este aspecto los inhibidores de DPP-4 no fueron superiores a la insulina en monoterapia, esto probablemente en relación a que solo se analizaron dos estudios; en cambio los agonistas de GLP-1

fueron superiores. En cuanto a la hiperglucemia, se puede establecer que los medicamentos con efecto incretina producen el mismo grado de hiperglucemia que la insulina basal bolo. Sin embargo, es necesario evaluar estos resultados con cuidado, dado que en los estudios de Rajesh et al y Pasquel et al, se omitieron los resultados de las glucometrías entre 140 - 200 mg/dl y 10 – 13 mmol/l, respectivamente, por lo que esos datos no pudieron ser analizados en el presente estudio.

La hipoglucemia que fue el tercer desenlace que se analizó, mostró no inferioridad al comparar los inhibidores de DPP-4 y agonistas de GLP-1, con el esquema basal bolo de insulina. En la comparación de inhibidores de DPP-4 vs insulina basal bolo, el OR es de 0.18 y el de los GLP 1 en el que solo se incluye el estudio de Fayfman et al es de 0.06. Y al comparar medicamentos incretina asociados con insulina basal vs insulina basal bolo, el resultado fue de no inferioridad. Teniendo en cuenta estos resultados, se evidencia que los medicamentos incretina no producen mayor hipoglucemia comparado con la insulina, por lo que en el ámbito hospitalario podrían utilizarse sin riesgo agregado.

Como se mencionó anteriormente, el análisis de normoglucemia e hiperglucemia se realizó con base en el número de glucometrías en los rangos establecidos para cada estudio, en cambio el análisis de hipoglucemia se realizó de acuerdo al número de pacientes que presentaron un episodio de hipoglucemia definida en todos los estudios menor a 70 mg/dl. Esto es lo que ha podido influir en que haya mayor heterogeneidad en los estudios incluidos en los desenlaces de normoglucemia e hiperglucemia, respecto a la baja – moderada heterogeneidad entre los estudios incluidos para la hipoglucemia.

Es importante tener en cuenta que los estudios incluidos en este estudio, fueron realizados en pacientes médicos y quirúrgicos de baja complejidad por lo que es necesario evaluar los resultados teniendo en cuenta estas consideraciones, dado que no se pueden extrapolar a pacientes críticos, en cuidado intensivo, que requieran cirugía cardíaca o con hemoglobina glicosilada mayor a 8.5%.

- Fortalezas

Constituye la primera revisión sistemática que se realiza respecto el tema de uso de medicamentos antidiabéticos con efecto incretina, en el ámbito intrahospitalario, como alternativa de la insulina.

De los desenlaces evaluados, uno con gran relevancia clínica es la hipoglucemia y este estudio evidencia más seguridad al utilizar inhibidores de DPP-4 o agonistas de GLP-1 en pacientes diabéticos hospitalizados para evitar la hipoglucemia.

Con esta revisión sistemática, se hace evidente las debilidades existentes en los estudios disponibles actualmente, haciéndose necesario la realización de nuevos ensayos clínicos de mayor calidad metodológica y con mayor número de pacientes para evaluar adecuadamente los desenlaces relacionados con el control glucémico en pacientes hospitalizados para establecer una recomendación fuerte en el uso de otros medicamentos antidiabéticos alternativos a la insulina.

- Limitaciones

Los estudios incluidos en este análisis son escasos, número de pacientes pequeños, con calidad aceptable y alta heterogeneidad entre los estudios lo que limita la objetividad de los resultados obtenidos, especialmente en el desenlace de normoglucemia, lo cual se ve asociado a los diferentes puntos de corte de euglucemia reportados en los estudios.

Como se mencionó con anterioridad, son resultados que no se pueden extrapolar a cualquier paciente hospitalizado. En general deben ser pacientes de baja complejidad y con aceptable control de la diabetes previamente a la hospitalización.

Todos los desenlaces no se pudieron analizar con las mismas variables, dada la falta de información publicada en los diferentes estudios. Esto influyó en los resultados al tener que hacer una aproximación matemática para el análisis de los datos de cada uno de los estudios y poderlos comparar entre ellos.

La baja calidad de los estudios por ausencia de reporte completo de los desenlaces respecto a la normoglucemia y además la inconsistencia e imprecisión no permitió realizar una mejor descripción de los desenlaces evaluados.

9. Conclusiones

- En esta revisión de ensayos clínicos de moderada calidad, los medicamentos con efecto incretina, inhibidores de DPP-4 y agonistas de GLP-1 han resultado inferiores al esquema basal bolo de insulina para el adecuado control glucémico en pacientes diabéticos hospitalizados.
- Los inhibidores de DPP-4 y agonistas de GLP-1 son no inferiores al esquema basal bolo de insulina para evitar hiperglucemia e hipoglucemia en pacientes diabéticos en el ámbito intrahospitalario.
- La evidencia disponible respecto al uso de medicamentos con efecto incretina en el ámbito hospitalario es escasa.
- Sería posible que nuevos estudios de mejor calidad y mayor número de pacientes pudiesen modificar los resultados sobre el uso de medicamentos con efecto incretina en el ámbito hospitalario.

10. Referencias

1. Dennis K, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL LJ. Harrison's Principles of Internal Medicine . 19th ed. McGraw-Hill Medical
2. World Health Organization. Global report on diabetes WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. ISBN . 2016 [cited 2017 Sep 27];978:92–4.
3. Mata-cases M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J. Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo 2: situación actual y propuesta de posibles soluciones. Aten Primaria. 2016;48(6):406–20.
4. Centers for Disease Control. National Diabetes Statistics Report, 2017 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States Background. 2017 [citado el 27 de septiembre de 2017]; Disponible en: <http://www.diabetes.org/assets/pdfs/basics/cdc-statistics-report-2017.pdf>
5. Cuenta de Alto Costo- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. La enfermedad renal crónica en crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia . Bogotá, Colombia; 2016.
6. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. 2010;26:95–100.
7. Wallia A, Molitch ME. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA . 2014 Jun 11 [cited 2017 Sep 27];311(22):2315.
8. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care . 2009;32(6):1119–31.
9. American Diabetes Association AD. 13. Diabetes Care in the Hospital. Diabetes Care . 2016 Jan 1 [cited 2017 Oct 28];39 Suppl 1(Supplement 1):S99-104.
10. Stuart K, Adderley NJ, Marshall T, Rayman G, Sitch A, Manley S, et al.

- Predicting inpatient hypoglycaemia in hospitalized patients with diabetes: a retrospective analysis of 9584 admissions with diabetes. *Diabet Med* . 2017; 34(10):1385–91.
11. Macdonald JJ, Neupane S, Gianchandani RY. The potential role of incretin therapy in the hospital setting. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2015; 1(1):4.
 12. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* . 2004;27(2):553–91.
 13. Investigators TN-SS. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* . 2009;360(13):1283–97.
 14. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* . 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-36.
 15. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am J Med Sci* . 2016;351(2):201–11.
 16. Neumiller JJ. Incretin-based therapies. *Med Clin North Am* . 2015; 99(1):107–29.
 17. Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* . 2003;12(1):87–100.
 18. Agudelo-zapata Y, Burgos-cárdenas AJ, Díaz-martínez AJ, Pnilla-Roa AE. Inhibidores de dipeptidil dipeptidasa-IV : de la teoría a la práctica. *Rev Fac Med*. 2015;63(2):259–70.
 19. Yap-Campos K, Sánchez-Gálvez X, Rivero-López CA. El papel de los inhibidores de la dpp 4: un enfoque actual en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *Atención Fam* . 2017;24(3):136–9.
 20. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* . 2007; 132(6):2131–57.

21. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev.* 2012;33(2):187–215.
22. Aylwin H. CG. Nuevos Fármacos en Diabetes Mellitus. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2016 Mar;27(2):235–56.
23. Chen X-W, He Z-X, Zhou Z-W, Yang T, Zhang X, Yang Y-X, et al. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015 Oct [cited 2019 Oct 26];42(10):999–1024.
24. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: Preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care.* 2007 May;30(6):1335–43.
25. Zhong J, Gong Q, Goud A, Srinivasamaharaj S, Rajagopalan S. Recent Advances in Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibition Therapy: Lessons from the Bench and Clinical Trials. *J Diabetes Res.* 2015;2015:606031.
26. Fadini GP, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg S V, Avogaro A. The increased dipeptidyl peptidase-4 activity is not counteracted by optimized glucose control in type 2 diabetes, but is lower in metformin-treated patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):518–22.
27. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011; 60(7):1917–25.
28. Zúñiga-guajardo S, Yamamoto-cuevas J, Juárez-comboni SC. Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiper glucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2. *Med Interna México.* 2015;31:441–53.
29. Keller F, Hartmann B, Czock D. Time of effect duration and administration interval for sitagliptin in patients with kidney failure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014; 39(2):77–85.

30. Hung Y-C, Lin C-C, Huang W-L, Chang M-P, Chen C-C. Sitagliptin and risk of heart failure hospitalization in patients with type 2 diabetes on dialysis: A population-based cohort study. *Sci Rep*. 2016; 6:30499.
31. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, et al. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24(12):1346–53.
32. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):48–56.
33. Sin C, Mahé E, Sigal M-L. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in a patient taking sitagliptin. *Diabetes Metab*. 2012; 38(6):571–3.
34. He Y-L, Valencia J, Zhang Y, Schwartz SL, Ligueros-Saylan M, Foley J, et al. Hormonal and metabolic effects of morning or evening dosing of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin in patients with type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* . 2010; 70(1):34–42.
35. Karagiannis T, Boura P, Tsapas A. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Ther Adv drug Saf*. 2014;5(3):138–46..
36. Ali S, Fonseca V. Saxagliptin overview: special focus on safety and adverse effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2013; 12(1):103–9.
37. Davidson JA. Tolerability of saxagliptin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results from 6 phase III studies. *J Manag Care Pharm*. 2014; 20(2):120–9.
38. Raz I, Bhatt DL, Hirshberg B, Mosenzon O, Scirica BM, Umez-Eronini A, et al. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin. *Diabetes Care*. 2014; 37(9):2435–41.

39. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–88.
40. McKeage K. Linagliptin: an update of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014;74(16):1927–46.
41. Jódar E. Características y tipos de agonistas del receptor de GLP-1. Una oportunidad más para la individualización terapéutica. *Med Clin (Barc)* . 2014; 143:12–7.
42. Tran KL, Park YI, Pandya S, Muliylil NJ, Jensen BD, Huynh K, et al. Overview of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes. *Am Heal drug benefits*. 2017; 10(4):178–88.
43. De Abajo FJ. La declaración de helsinki VI: Una revisión necesaria, pero ¿suficiente? *Rev Esp Salud Publica*. 2001;75(5):407–19.
44. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Minist Salud y Protección Soc República Colomb. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
45. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ open diabetes Res care*. 2017; 5(1):e000394.
46. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care* . 2013; 36(11):3430–5.
47. Umpierrez GE, Cardona S, Chachkhiani D, Fayfman M, Saiyed S, Wang H, et al. A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018; 19(5):399-404.e3.
48. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et

- al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(2):125–33.
49. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, Alexanian S, Anzola I, Urrutia M, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to a basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: A multicentre randomized clinical trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(4):837–43.
 50. Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, Ito S, Hachiya H, Mori A. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. *J Diabetes Investig* . 2019
 51. Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, Mize DL, Anzola I, Urrutia MA, et al. A Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Exenatide Therapy for the Inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* . 2019; 42(3):450–6.
 52. Johnson EL, Feldman H, Butts A, Billy CDR, Dugan J, Leal S, et al. Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes.* 2019 Jan 1;37(1):11–34.

11. Anexos

11.1 Anexo 1: Búsqueda de literatura

PALABRAS	BUSQUEDA
PACIENTES	
PALABRAS CLAVE	
- Diabetes mellitus	- Pubmed 438.929 - Embase 874.832 - Science direct 321.832 - Scopus 648.717 - Scielo 5833 - Open Grey 519 - Google scholar 2.310.000
- Inpatient	- Pubmed 98.048 - Embase 188.007 - Science direct 373.187 - Scopus 113.417 - Scielo 739 - Open grey 105 - Google scholar 1.250.000
MESH WORDS (PUBMED)	
- Diabetes mellitus	- 378.725
- Inpatient	- 17.741

INTERVENCIÓN PALABRAS CLAVES - Sitagliptin - Vildagliptin - Saxagliptin - Linagliptin	- <i>Pubmed</i> 1.943 - <i>Embase</i> 7.065 - <i>Science direct</i> 3.178 - <i>Scopus</i> 5.633 - <i>Scielo</i> 7 - <i>Open Grey</i> 3 - <i>Google scholar</i> 34.500 - <i>Pubmed</i> 904 - <i>Embase</i> 3.362 - <i>Science direct</i> 1.464 - <i>Scopus</i> 2.830 - <i>Scielo</i> 8 - <i>Open Grey</i> 1 - <i>Google scholar</i> 11.700 - <i>Pubmed</i> 590 - <i>Embase</i> 2.563 - <i>Science direct</i> 1.391 - <i>Scopus</i> 2215 - <i>Scielo</i> 2 - <i>Open Grey</i> 0 - <i>Google scholar</i>: 14.500 - <i>Pubmed</i> 542 - <i>Embase</i> 1.950 - <i>Science direct</i> 880
--	--

- Teneligliptin - Gliptin - DPP-4 inhibitor	- Scopus 1.424 - Scielo 3 - Open Grey 0 - Google scholar: 14700 - Pubmed 94 - Embase 220 - Science direct 115 - Scopus 154 - Scielo 0 - Open Grey 0 - Google scholar: 1250. - Pubmed 61 - Embase 14.798 - Science direct 419 - Scopus 88 - Scielo 0 - Open Grey 0 - Google scholar: 2760 - Pubmed 1188 - Embase 14.927 - Science direct 9.675 - Scopus 2.704 - Scielo 7 - Open Grey 1 - Google scholar:26600 - Pubmed 4598 - Embase 14.807
---	--

- Dipeptidyl-Peptidase Inhibitors	- <i>Science direct</i> 5.470 - <i>Scopus</i> 8.008 - <i>Scielo</i> 3 - <i>Open Grey</i> 9 - <i>Google scholar</i>: 53200
- Liraglutide	- <i>Pubmed</i> 2.008 - <i>Embase</i> 6.462 - <i>Science direct</i> 3.149 - <i>Scopus</i> 4.719 - <i>Scielo</i> 9 - <i>Open Grey</i> 15 - <i>Google scholar</i>: 29300.
- Exenatide	- <i>Pubmed</i> 2.703 - <i>Embase</i> 8.888 - <i>Science direct</i> 3.386 - <i>Scopus</i> 3.029 - <i>Scielo</i> 10 - <i>Open Grey</i> 27 - <i>Google scholar</i>: 38000
- Lixisenatide	- <i>Pubmed</i> 300 - <i>Embase</i> 1.101 - <i>Science direct</i> 623 - <i>Scopus</i> 793 - <i>Scielo</i> 0 - <i>Open Grey</i> 0 - <i>Google scholar</i>: 4300

- Albiglutide	- <i>Pubmed</i> 149 - <i>Embase</i> 729 - <i>Science direct</i> 382 - <i>Scopus</i> 549 - <i>Scielo</i> 0 - <i>Open Grey</i> 0 - <i>Google scholar</i>: 3880.
- Dulaglutide	- <i>Pubmed</i> 191 - <i>Embase</i> 712 - <i>Science direct</i> 375 - <i>Scopus</i> 478 - <i>Scielo</i> 0 - <i>Open Grey</i> 0 - <i>Google scholar</i>: 77
- Glucagon like peptide 1 analogues	- <i>Pubmed</i> 539 - <i>Embase</i> 1089 - <i>Science direct</i> 9822 - <i>Scopus</i> 2.778 - <i>Scielo</i> 3 - <i>Open Grey</i> 10 - <i>Google scholar</i>: 63400
- GLP-analogues	- <i>Pubmed</i> 3 - <i>Embase</i> 3 - <i>Science direct</i> 6.637 - <i>Scopus</i> 6 - <i>Scielo</i> 2 - <i>Open Grey</i> 0 - <i>Google scholar</i>: 125

MESH WORDS (PUBMED) - Sitagliptin Phosphate - Vildagliptin - Saxagliptin - Linagliptin - 3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine - Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors - Liraglutide - Exenatide - Lixisenatide - rGLP-1 protein - Dulaglutide	- 1101 - 518 - 291 - 293 - 52 - 2994 - 1147 - 2058 - 121 - 67 - 91
COMPARADOR KEY WORD- PALABRA CLAVE - Insulin	- Pubmed 378.315 - Embase 704.384 - Science direct 461.344

MESH WORD (PUBMED) - Insulin	- <i>Scopus</i> 634.396 - <i>Scielo</i> 2.968 - <i>Open Grey</i> 1355 - <i>Google scholar</i> 2.770.000 - 174.673
- (Sitagliptin OR Vildagliptin OR Saxagliptin OR Linagliptin OR Teneligliptin OR Gliptin OR DPP-4 inhibitor OR Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors) AND Diabetes mellitus AND Inpatient AND insulin - (Sitagliptina OR Vildagliptina OR Saxagliptina OR Linagliptina OR Teneligliptina OR Gliptina OR Inhibidor de DPP4 OR inhibidor de dipeptidilpeptidasa 4) AND Diabetes mellitus AND intrahospitalario AND insulina	- <i>Pubmed</i> 9 - <i>Embase</i> 154 - <i>Science direct</i> 3990 - <i>Scopus</i> 10 - <i>Scielo</i> 0 - <i>Google Scholar</i> 2330 - <i>Open Grey</i> 0 - <i>Clinical trials.gov</i> 29 - <i>Pubmed</i> 0 - <i>Embase</i> 0 - <i>Science direct</i> 203 - <i>Scopus</i> 0 - <i>Scielo</i> 8 - <i>Google Scholar</i> 112 - <i>Open Grey</i> 0 - <i>Clinical trials.gov</i> 0

- (Liraglutide OR Exenatide OR Lixisenatide OR Albiglutide OR Dulaglutide OR Glucagon like peptide 1 analogues OR GLP-analogues) AND Diabetes AND Inpatient AND insulin - (Liraglutide OR Exenatide OR Lixisenatide OR Albiglutide OR Dulaglutide OR análogo de GLP1 AND Diabetes AND Intrahospitalario AND insulina - MESH WORDS (PUBMED) ((((((((("Sitagliptin Phosphate"[Mesh]) OR "vildagliptin" [Supplementary Concept]) OR "saxagliptin" [Supplementary Concept]) OR "Linagliptin"[Mesh]) OR "3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-	- <i>Pubmed</i> 14 - <i>Embase</i> 115 - <i>Science direct</i> 965 - <i>Scopus</i> 7 - <i>Scielo</i> 6 - <i>Google Scholar</i> 2940 - <i>Open Grey</i> 0 - <i>Clinical trials.gov</i> 43 - <i>Pubmed</i> 0 - <i>Embase</i> 0 - <i>Science direct</i> 0 - <i>Scopus</i> 0 - <i>Scielo</i> 14 - <i>Google Scholar</i> 306 - <i>Open Grey</i> 39 - <i>Clinical trials.gov</i> 0 - 3
---	--

yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine" [Supplementary Concept])) OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Inpatients"[Mesh]) AND "Insulin"[Mesh]	
(((((((("Liraglutide"[Mesh])) OR "exenatide" [Supplementary Concept]) OR "lixisenatide" [Supplementary Concept]) OR "rGLP-1 protein" [Supplementary Concept]) OR "dulaglutide" [Supplementary Concept]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Inpatients"[Mesh]) AND "Insulin"[Mesh]	- 1

Se utilizó la siguiente combinación de Key words con operadores booleanos:

(sitagliptin OR vildagliptin OR saxagliptin OR linagliptin OR teneligliptin OR gliptins OR dpp-4 inhibitor OR dipeptidyl-peptidase iv inhibitors) AND diabetes mellitus AND inpatient AND insulin

Se obtuvo los siguientes resultados:

Pubmed (Keywords) 7

Embase 24

Science direct 3

Scopus 0

Scielo 0

Google Scholar 13

Open grey 0

Clinicaltrials.gov 4

Se utilizó la siguiente combinación de MESH Word con operadores booleanos por Pubmed, encontrando un (1) artículo seleccionado.

((((((("Sitagliptin Phosphate"[Mesh]) OR "vildagliptin" [Supplementary Concept]) OR "saxagliptin" [Supplementary Concept]) OR "Linagliptin"[Mesh]) OR "3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine" [Supplementary Concept])) OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Inpatients"[Mesh]) AND "Insulin"[Mesh]

Se utilizó la siguiente combinación de Key words con operadores booleanos:

(Sitagliptina OR Vildagliptina OR Saxagliptina OR Linagliptina OR Teneligliptina OR Gliptina OR Inhibidor de DPP4 OR inhibidor de dipeptidilpeptidasa 4) AND Diabetes mellitus AND intrahospitalario AND insulin

No se encontraron artículos.

Science direct 0

Scielo 0

Google Scholar 0

Se utilizó la siguiente combinación de Key words con operadores booleanos:

(Liraglutide OR Exenatide OR Lixisenatide OR Albiglutide OR Dulaglutide OR Glucagon like peptide 1 analogues OR GLP-analogues) AND Diabetes AND Inpatient AND insulin

Se encontraron los siguientes artículos:

- Pubmed (Keywords) 3
- Embase 9
- Science direct 4
- Scopus 0
- Scielo 0
- Google Scholar 9
- Open Grey 0
- Clinicaltrials.gov 0

Se utilizó la siguiente combinación de MESH words con operadores booleanos por Pubmed, encontrando cero (0) artículos seleccionados.

((((((("Liraglutide"[Mesh])) OR "exenatide" [Supplementary Concept]) OR "lixisenatide" [Supplementary Concept]) OR "rGLP-1 protein" [Supplementary Concept]) OR "dulaglutide" [Supplementary Concept]) AND "Diabetes Mellitus"[Mesh]) AND "Inpatients"[Mesh]) AND "Insulin"[Mesh]

Se utilizó la siguiente combinación de Key words con operadores booleanos:

(Liraglutide OR Exenatide OR Lixisenatide OR Albiglutide OR Dulaglutide OR análogo de GLP1 AND Diabetes AND Intrahospitalario AND insulin

Se encontraron los siguientes artículos:

- Pubmed 0
- Embase 0
- Science direct 0
- Scopus 0

- Scielo 0
- Google Scholar 2
- Open Grey 0

10.2 Anexo 2: Administración del proyecto

- Presupuesto

PRESUPUESTO	
Investigadores (2)	\$ 1.000.0000
Equipos	\$ 500.000
Materiales	\$ 100.000
Viajes	\$0
Publicaciones	\$0
Bibliografía	\$0
Servicios técnicos	\$0
Transporte	\$200.000
Software	\$0
Total	\$1.800.000

- Cronograma

ACTIVIDADES	MESES												
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	32	34
PREPARACION DE ANTEPROYECTO													
REVISION BASES DE DATOS													
SELECCION DE ARTICULOS													
ANALISIS DE ARTICULOS													
PREPARACIÓN DE INFORME													
PRESENTACION DE INVESTIGACION													
PUBLICACION EN BASE DE DATOS													