

Artículo original

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

Yesid Camilo Hurtado Amézquita<sup>1</sup>, María Fernanda Acosta Ospina<sup>2</sup>, Alex Valenzuela<sup>3</sup>, Miguel Omeara<sup>3</sup>, Fernando Lizcano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Clínica Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Hurtado-Amézquita YC, Acosta-Ospina MF, Valenzuela A, Omeara M y Lizcano F. Uso de medicación con efecto incretina para control glucémico en pacientes adultos hospitalizados con diabetes mellitus tipo 2 entre 2002 y 2018. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(2):e682. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.682>

Recibido: 4/Octubre/2021

Aceptado: 7/Febrero/2022

Publicado: 16/Marzo/2022

### Resumen

**Contexto:** la diabetes *mellitus* tipo 2 es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial y su incidencia aumenta, por lo que es frecuente que los pacientes que se encuentran hospitalizados por diversas causas tengan diabetes. Las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) muestran a la insulina como medicamento de elección, a pesar de que ambulatoriamente reciban otros medicamentos antidiabéticos.

**Objetivo:** evaluar la no inferioridad de los medicamentos con efecto incretina (inhibidores de dipeptidil peptidasa IV y agonistas de GLP-1) al compararlos con insulina de forma intrahospitalaria.

**Metodología:** se realizó una revisión sistemática de 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 (normoglucemia) y como desenlaces secundarios hiper o hipoglucemia. Se calcularon *odds ratios* (OR) 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 siete estudios. Cinco comparaban inhibidores de DPP-4 vs. insulina y dos 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 vs. insulina, mientras que para el comparador medicamento incretina asociado a insulina vs. insulina fue de 1,5 (IC 95% 1,00-2,27,  $I^2 = 95%$ ).

### Destacados

- Existe la necesidad de tener estrategias terapéuticas en hospitalización adicionales a la insulina, entre ellas, los medicamentos con efecto incretina como inhibidores de DPP4 y análogos de GLP1.
- Se revisaron sistemáticamente 116 referencias, de las cuales se incluyeron siete estudios para posteriormente metaanalizar el comportamiento en el ámbito hospitalario de los inhibidores de DPP4 y los análogos de GLP1.
- No hubo diferencias en el control glucémico en normoglucemia e hiperglucemia entre la medicación con efecto incretina y la insulina.
- Se encontró una menor evidencia de hipoglucemia al comparar la medicación con efecto incretina con la insulina, constituyéndose como una estrategia terapéutica más segura.

**Correspondencia:** Yesid Camilo Hurtado Amézquita, Cra. 19 No. 8a-32, Sede Centro, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia. Correo-e: [camilohurtado88@gmail.com](mailto:camilohurtado88@gmail.com)

Para hiperglucemia, en ambas comparaciones los OR fueron de 0,81 (IC 95% 0,63–1,04,  $I^2 = 84\%$ ) y 0,63 (IC 95% 0,50–0,80,  $I^2 = 81\%$ ), respectivamente. En el desenlace de hipoglucemia, el OR fue de 0,15 (IC 95% 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.

**Conclusiones:** 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 dar una recomendación para el uso de estos medicamentos en el ámbito intrahospitalario.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, hospitalizado, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4, análogos de péptido similar al glucagón tipo 1, insulina.

## Use of medication with incretin effect for glycemic control in hospitalized adult patients with type 2 diabetes mellitus between 2002 and 2018

### Abstract

**Background:** Type 2 diabetes mellitus is a disease with a high prevalence worldwide and its incidence increases, so it is frequent that patients who are hospitalized for various causes have diabetes. In this population group, the American Diabetes Association (ADA) recommends insulin as the drug of choice, despite the fact that they receive other antidiabetic drugs in their outpatient treatment.

**Purpose:** Therefore, the objective of this study is to evaluate the non-inferiority of drugs with incretin effect (IV dipeptidyl peptidase inhibitors and GLP-1 agonists) when compared with insulin in the hospital setting.

**Methodology:** A systematic review of the literature and meta-analysis we were carried out. The literature search was carried out in the Pubmed, Embase, Science direct, Scielo, Scopus, Open Gray and Google scholar databases. Randomized clinical trials were included comparing treatment with drugs with incretin effect vs basal bolus insulin regimen in hospitalized patients. The primary outcome was glycemic control (normoglycemia) and as secondary outcomes hyper or hypoglycemia. Odds Ratios (ORs) were calculated as measures of association with their 95% confidence intervals and  $I^2$  indices in each analysis as a measure of heterogeneity, using the Review Manager software. For interpretation, 1.25 was arbitrarily set as the non-inferiority limit.

**Results:** 116 references were identified as possibly eligible and 7 studies were included. Five of them compared DPP-4 inhibitors vs insulin and 2 with GLP-1 agonists vs insulin. The OR for normoglycemia was 1.35 (95% CI 1.27–1.42,  $I^2 = 95\%$ ) when comparing incretin drug (both types) vs insulin, while for the comparator incretin drug associated with insulin vs insulin it was 1.5 (95% CI 1.00–2.27,  $I^2 = 95\%$ ). For hyperglycemia in both comparisons, the OR were 0.81 (95% CI 0.63–1.04,  $I^2 = 84\%$ ) and 0.63 (95% CI 0.50–0.80,  $I^2 = 81\%$ ), respectively. In the hypoglycemic outcome, the OR was 0.15 (95% CI 0.06 to 0.4,  $I^2 = 23\%$ ) for incretin drug vs insulin and 0.44 (95% CI 0.18–1.06,  $I^2 = 50\%$ ) for incretin drug associated with insulin vs insulin.

**Conclusions:** incretin drugs were inferior to insulin for the outcome of normoglycemia in hospitalized diabetic patients. In contrast, they were not inferior with respect to hyperglycemia and hypoglycemia outcomes. Further studies are required to get a recommendation for the use of these drugs in the hospital setting.

**Keywords:** Diabetes mellitus, inpatient, Dipeptidyl–Peptidase IV Inhibitors, Glucagon like peptide 1 analogues, insulin.

### Highlights

- There is a need for in-hospital therapeutic strategies in addition to insulin, including drugs with incretin effect such as DPP4 inhibitors and GLP1 analogues.
- 116 references were systematically reviewed, of which seven studies were included for subsequent meta-analysis of the behavior of DPP4 inhibitors and GLP1 analogs in the hospital setting.
- There were no differences in glycemic control in normoglycemia and hyperglycemia between medication with incretin effect and insulin.
- There was less evidence of hypoglycemia when comparing incretin medication with insulin, making it a safer therapeutic strategy.

## Introducción

La diabetes *mellitus* es una enfermedad crónica que comprende un grupo de trastornos metabólicos, caracterizada por cursar con hiperglucemia y que es producida por una interacción entre factores genéticos y ambientales (1).

La prevalencia de la población hispana de América Central y del Sur para el 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) y siendo en Estados Unidos la séptima causa de muerte (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). La edad promedio de presentación es 59,8 años de edad (5) y en este país ocupa el cuarto lugar en morbilidad y se encuentra entre las primeras cinco causas de mortalidad (4–6%) (6).

A partir del control de la diabetes va a depender la expectativa de vida, las comorbilidades y las complicaciones (7). Se ha tenido conocimiento sobre los desenlaces adversos que conlleva tener niveles de glucosa en sangre no controlados en los pacientes hospitalizados (8) y, generalmente, es una condición que no se le da la importancia que requiere y que en ocasiones puede no tratarse adecuadamente, dado que se suele enfocarse en la patología de consulta (9), sin embargo, en los últimos años se evidencia que el adecuado control glucémico de los pacientes es un objetivo esencial durante la hospitalización, puesto que contribuye a evitar complicaciones (10).

Durante la hospitalización es difícil conseguir un adecuado control glicémico, ya que hay varios factores que pueden afectar los niveles de glucemia, como 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 (9, 11). Se ha demostrado que los medicamentos con efecto incretina tienen una mayor efectividad frente al riesgo de hipoglucemia (11). Por tanto, se ve la necesidad de realizar una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de ensayos clínicos que determine la efectividad del uso de medicamentos con efecto incretina en pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2, comparado con insulina.

## Materiales y métodos

Se trata de una revisión sistemática en la que se analizarán ensayos clínicos que evaluará el control glucémico con el uso de medicamentos con efecto incretina, comparados con insulina, en pacientes adultos hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2, examinando los resultados de acuerdo con lo reportado en los estudios y estableciendo un análisis de no inferioridad.

Las palabras clave o MESH words utilizadas son diabetes *mellitus*, inpatient, Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors, Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Tenzeligliptin, Gliptin, DPP-4 inhibitor, GLP-analogues, Glucagon like peptide 1 analogues, Liraglutide, Exenatide, Lixisenatide, Albiglutide, Dulaglutide, insulin, que se combinaron con el operador booleano OR para dar diferentes resultados en nuestra búsqueda.

Se realiza la búsqueda de las palabras 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) y sin restricción de idioma. Posteriormente, se realizó una revisión de los estudios por dos investigadores para definir cuáles 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.

## Criterios de inclusión

Ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de medicamentos con efecto incretina, frente a esquema basal bolo de insulina para alcanzar un adecuado control glucémico en pacientes adultos

hospitalizados con diabetes *mellitus* tipo 2, tomando como referencia la normoglucemia, la hiperglucemia y la hipoglucemia.

### Criterios de exclusión

Estudios que sean considerados por el instrumento Review manager 5.3 como de mala calidad.

### Plan de análisis

Se presenta un flujograma que describe los resultados de la búsqueda y la 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.

Con la información recolectada 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 mediante un método aleatorio, con un OR cuyo intervalo de confianza en su límite superior sea 1.25.

### Resultados

Se obtuvieron 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 el texto completo), se evaluaron en detalle 10 de los artículos de los cuales se excluyeron 3 por no cumplir los requisitos de comparación. Así, el total de artículos fue 7 (figura 1).

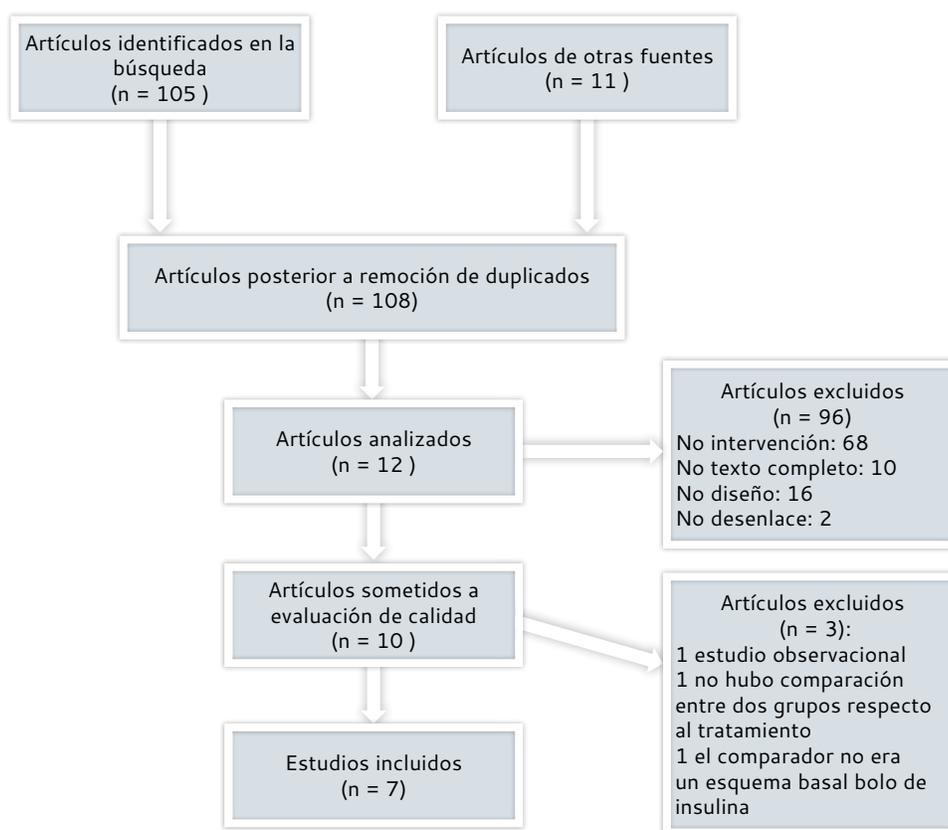


Figura 1. Esquema de selección de artículos

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Género	Edad	Objetivos de glucosa				Hipo-glucemia	Hiperglucemia				HbA 1c	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
Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients (14)	Rajesh Garg, Brooke Schuman, Shelley Hurwitz, Cheyenne Metzger, Shreya Bhandari	2017	Estados Unidos	Aleatorizado, controlado, abierto	66	Hombres: 30 Mujeres: 36	Saxagliptina 69 +/- 10 insulina basal-bolo 67 +/- 10	X			X				X	X			
Safety and Efficacy of Sitagliptin Therapy for the inpatient Management of General Medicine and Surgery Patients With Type 2 Diabetes (15)	Guillermo E. Umpierrez, Roma Gianchandani, Dawn Smiley, Sol Jacobs, David H. Wesorick, Christopher Newton, Farnoosh Farrokhi, Limin Peng, David Reyes, Sangeta Lathkar-pradhan, Francisco Pasquel	2013	Estados Unidos	Piloto, multi céntrico, 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			
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 (16)	Guillermo E. Umpierrez, Saumeth Cardona, David Chachkiani, Maya Fayrman, Sahebi Saied, Heiqiong Wang, Priyathama Vellanki, J. Sonya Haw, Darin E. Olson, Francisco 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				

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Género	Edad	Objetivos de glucosa				Hipo-glucemia	Hiper glucemia		HbA 1c	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
Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial** (17)	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 Umplierrez	2016	Estados Unidos	Prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto	277	Hombres: 166 Mujeres: 111	Sitagliptina-insulina basal 56,8 Insulina basal bolo 57,1	70-140 mg/dl	100-140 mg/dl	70-180 mg/dl	100-180 mg/dl	X	> 180 mg/dl	> 300 mg/dl	> 200 mg/dl	> 140 mg/dl	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** (18)	Priyathama Vellanki, Neda Rasouli, David Baldwin, Sara Alexanian, Isabel Anzola Maria Urrutia, Saumeth Cardona, Limin Peng Francisco J. Pasquel, Guillermo E. Umplierrez, Inpatient Research Group	2018	Estados Unidos	Aleatorizado, multicéntrico, abierto	251	Hombres: 126 Mujeres: 124	Linagliptina 58 +/- 11 insulina basal bolo 58 +/- 12	70-140 mg/dl	100-140 mg/dl	70-180 mg/dl	100-180 mg/dl	X	> 180 mg/dl	> 300 mg/dl	> 200 mg/dl	> 140 mg/dl	X	X
Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in noncritical hospitalized patient (19)	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	70-140 mg/dl	100-140 mg/dl	70-180 mg/dl	100-180 mg/dl	X	> 180 mg/dl	> 300 mg/dl	> 200 mg/dl	> 140 mg/dl	X	X

Título	Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Género	Edad	Objetivos de glucosa				Hipo-glucemia	Hiperglucemia				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
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 (20)	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	Exenatida 55 +/- 12 Exenatida + insulina basal 55 +/- 12 insulina basal-bolo 57 +/- 11	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

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

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.

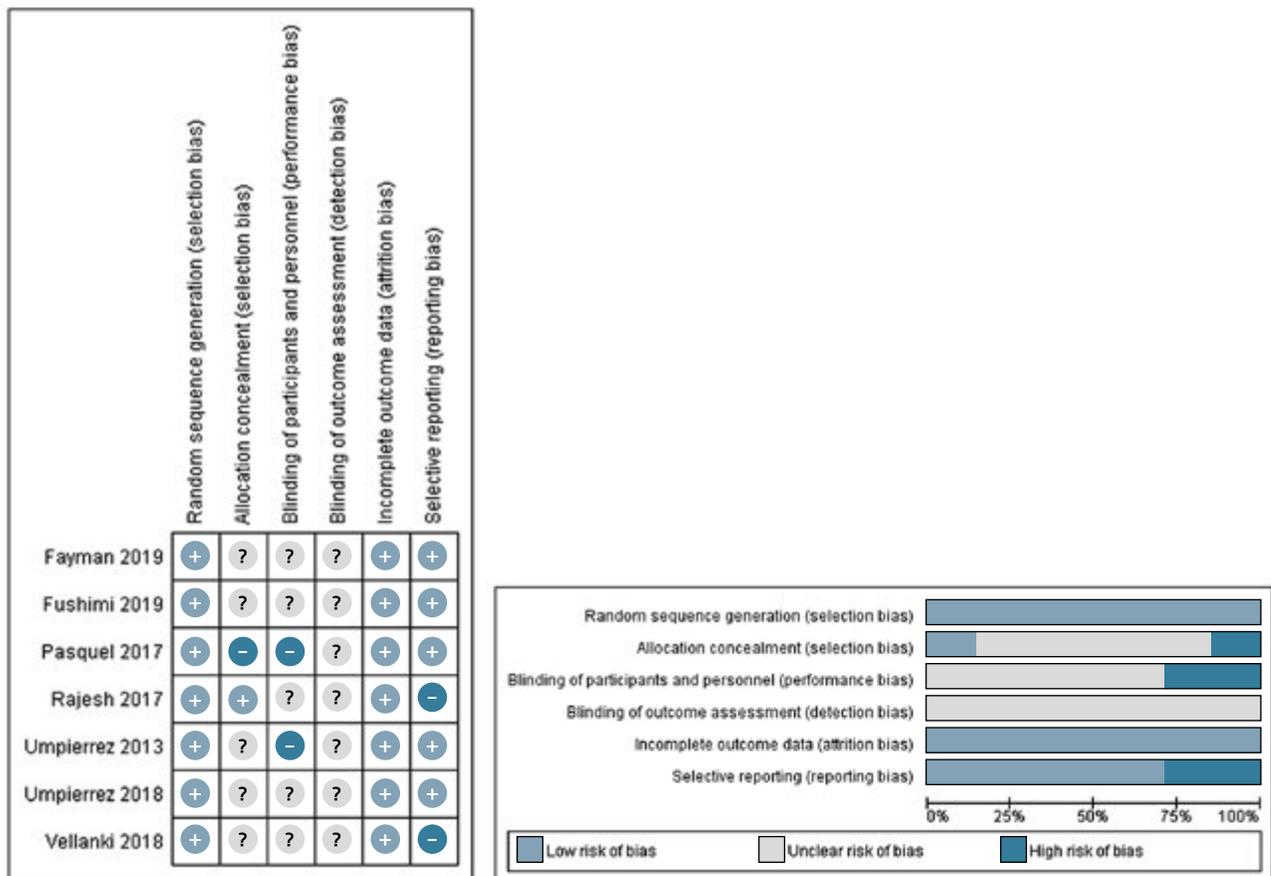
En el estudio de Pasquel y en el de Umpierrez de 2013 especifican que no hubo cegamiento de los participantes ni de los evaluadores, en los demás estudios no se especifica si hubo cegamiento, por lo que se asume que probablemente no lo hubo y aumenta el riesgo del sesgo de realización, generando diferencias 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 qué grupo pertenecían cada uno de los pacientes, aumentando el riesgo de detección.

Respecto al abandono o la 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 se 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 un alto riesgo en los estudios de Rajesh y Pasquel *et al.* (17), 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 *et al.* (17) faltan los resultados de las glucometrías entre 10 y 13 mmol/l (figura 2)



Figuras 2. Riesgo de sesgos de artículos seleccionados

Fuente: elaboración propia.

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 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.* (16, 17, 19) del 2018, se desconocía el número total de glucometrías realizadas durante el periodo de estudio, por lo que 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

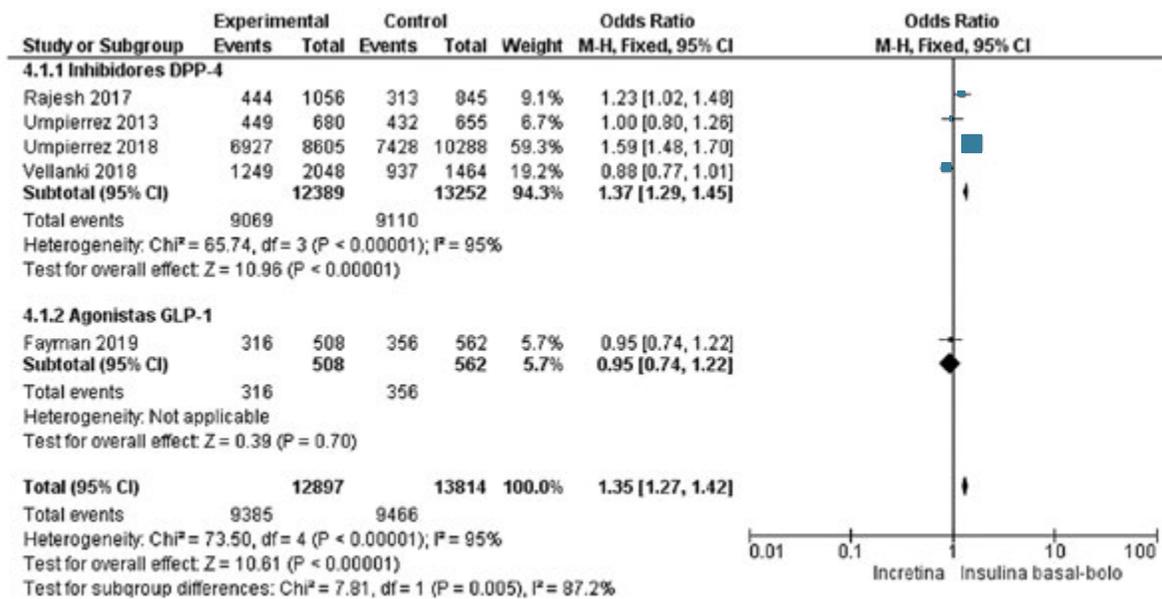
absolutos de glucometrías en los diferentes rangos evaluados.

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 con base en estos datos extraídos.

### Normoglucemia

- **Medicamento incretina vs. insulina basal bolo:**

En cuanto a los ensayos clínicos de inhibidores de DPP-4, se obtuvo un OR de 1,37 (IC 95% 1,29-1,45). De los agonistas de GLP 1, el OR es de 0,95 (IC 95% 0,74-1,22) y al hacer el análisis general, el OR es de 1,35 (IC 95% 1,27-1,42) (figura 3).



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

**Figura 3.** Forest plot para evaluación de normoglucemia entre medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

- **Medicamento incretina + insulina basal vs. insulina basal bolo**

En los inhibidores de DPP -4 el OR es de 1,27 (IC 95% 0,64 - 2,56). En los agonistas de GLP-1, para ambos estudios clínicos

el OR fue mayor a 1,25. Al combinar los datos de ambos grupos, se obtiene un OR de 1,25 (IC 95% 1,00-2,27), es decir que el resultado es de inferioridad para la normoglucemia (figura 4).

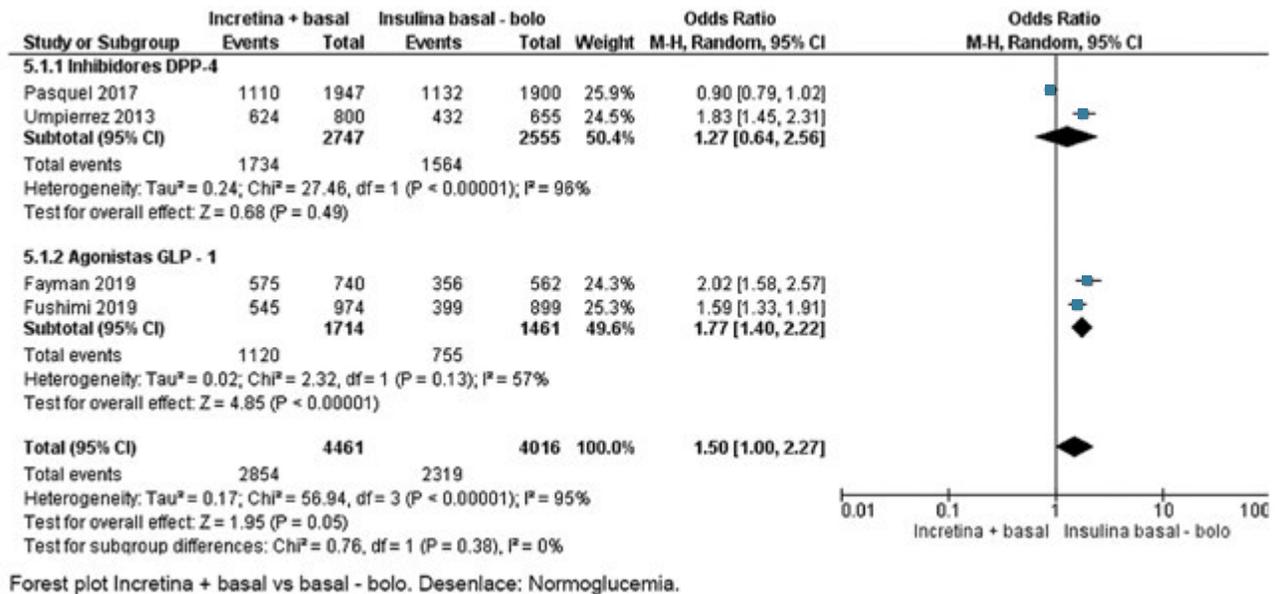


Figura 4. Forest plot para evaluación de normoglicemia entre insulina basal con medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

## Hiperglucemia

### Medicamento incretina vs. insulina basal bolo

Para los inhibidores de DPP4, a excepción del estudio de Umpierrez del 2013 (15), el OR se encuentra menor a 1. Con estos resultados se puede observar que no son inferiores al esquema basal bolo de insulina para hiperglucemia y lo mismo se encuentra en los resultados de los agonistas de GLP-1 con un OR de 1,10.

Al metaanalizar los datos de ambos grupos, el OR es de 0,81 (IC 95% 0,63-1,04) que indica una no inferioridad al comparar con el esquema basal bolo de insulina y existe una alta heterogeneidad entre los estudios con I<sup>2</sup> de 89% (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 de 0,72 y 0,55, respectivamente. Con un OR del total del grupo de 0,63 (IC 95%

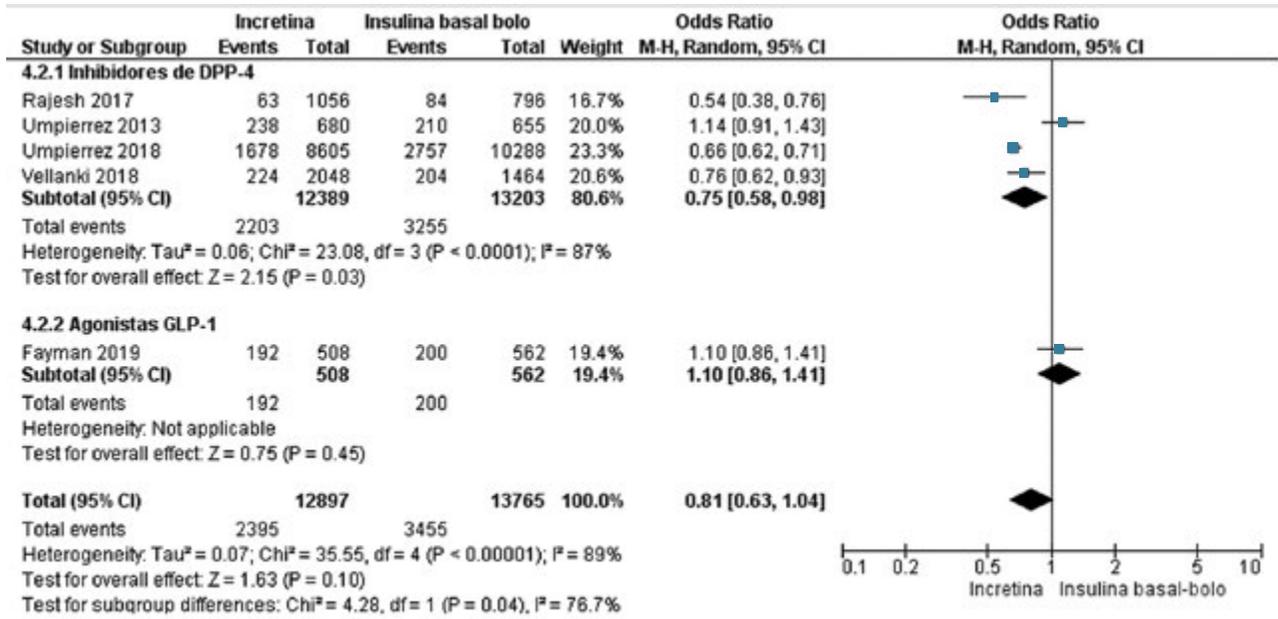
0,50-0,80), evidenciando superioridad del efecto de los medicamentos incretinas asociados a insulina basal, comparado con esquema basal bolo de insulina. La heterogeneidad de los estudios es alta con I<sup>2</sup> de 81% (figura 6).

## Hipoglucemia

### Medicamento incretina vs. insulina basal bolo

Los inhibidores de DPP-4 tienen OR menores a 1, con intervalos de confianza estrechos, excepto el estudio de Rajesh, con OR de 1 (IC 95% 0,06-16,69). Al tener en cuenta estos datos, se observa una no inferioridad de los medicamentos incretina al compararse con el esquema basal bolo, respecto al desenlace de hipoglucemia. En los agonistas GLP 1, el estudio de Fayfman *et al.* (20) tiene un OR de 0,06, lo que indicaría superioridad de la terapia al compararlo con esquema basal bolo de insulina.

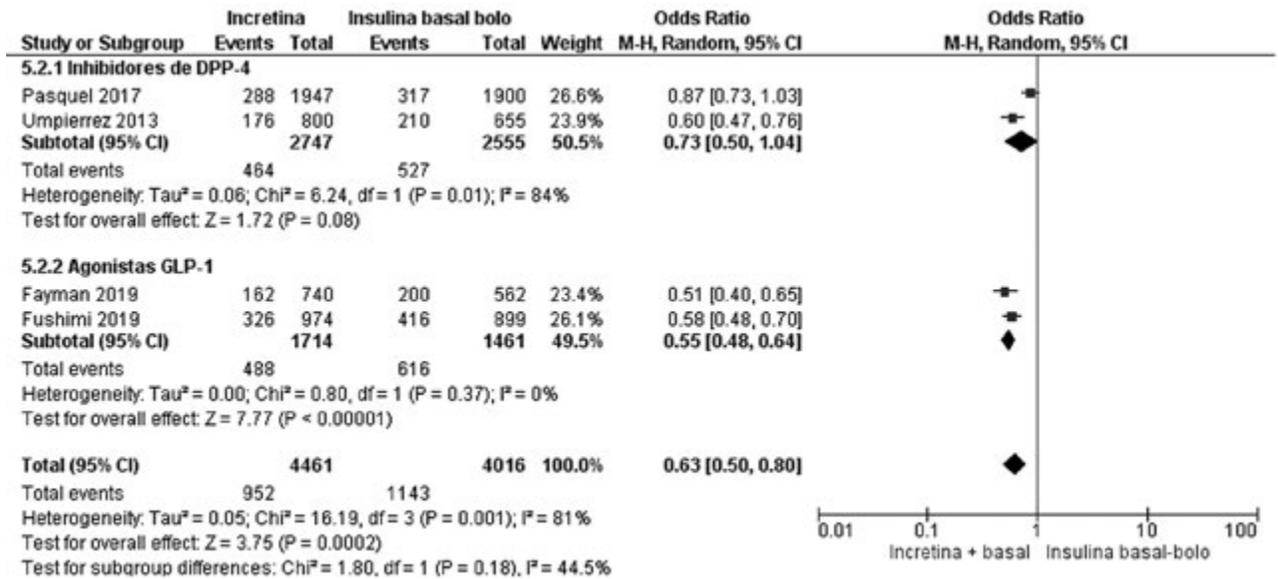
Al metaanalizar los resultados de ambos grupos, se obtiene OR de 0,15 (IC 95%



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

Figura 5. Forest plot para evaluación de hiperglucemia entre medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.



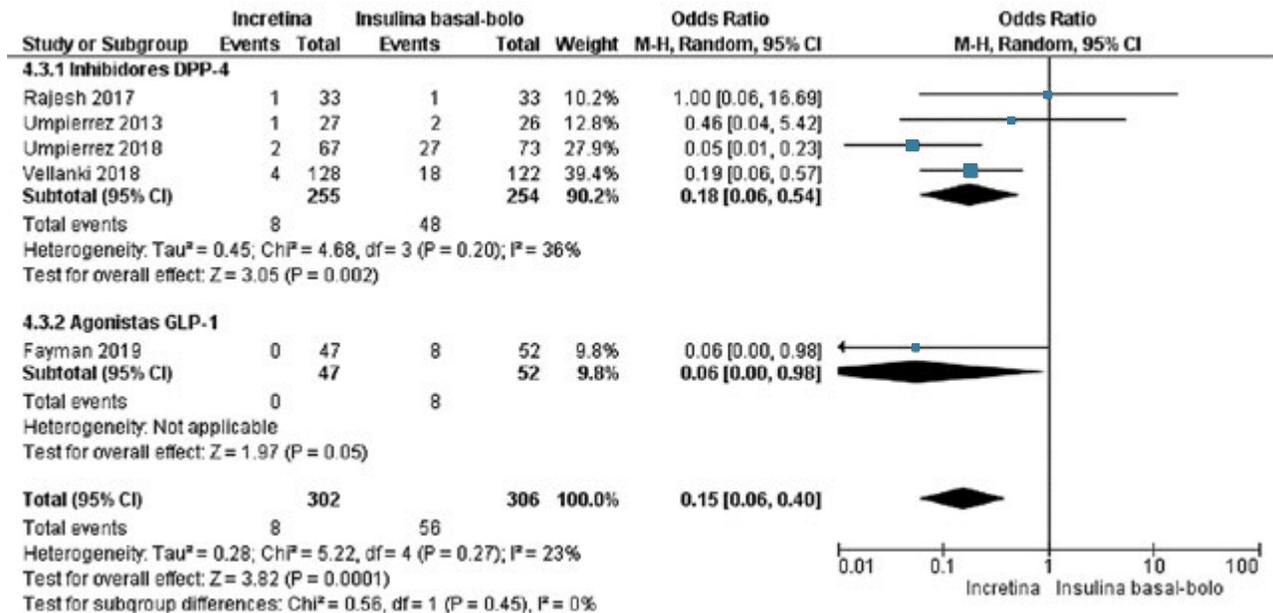
Forest plot Incretina + basal vs basal - bolo. Desenlace: Hiperglucemia.

Figura 6. Forest plot para evaluación de hiperglucemia entre insulina basal con medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

0,06 a 0,4), indicando superioridad de los medicamentos incretinas en cuanto a la

hipoglucemia. La heterogeneidad de los estudios es baja con  $I^2$  de 23% (figura 7).



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

Figura 7. Forest plot para evaluación de hipoglucemia entre medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

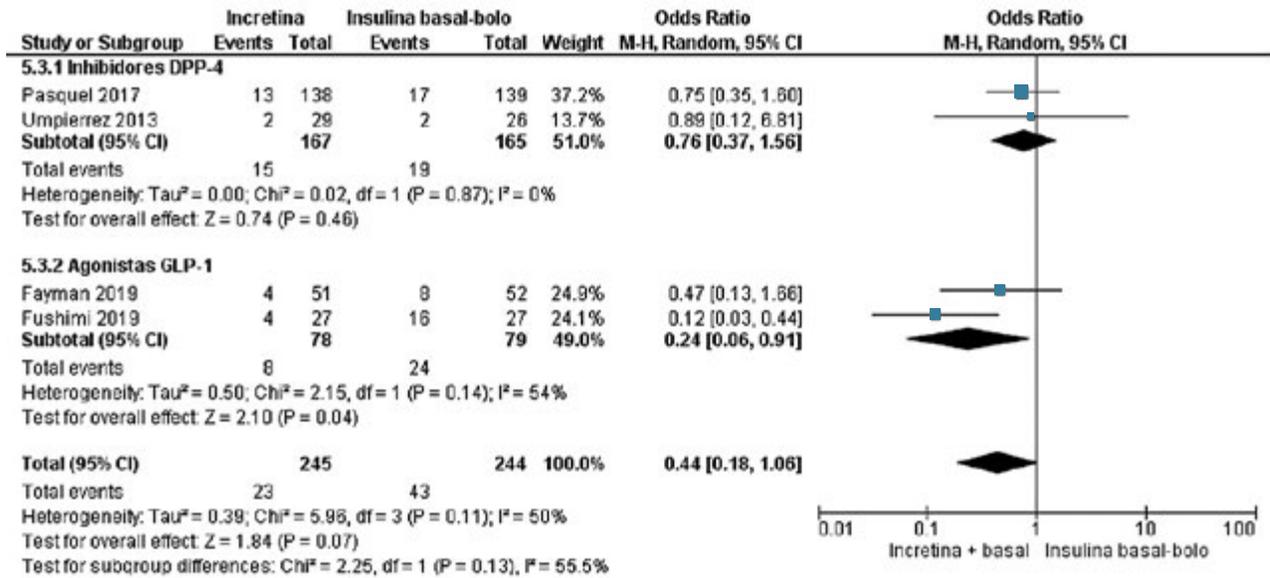
■ **Medicamento incretina + insulina basal vs. insulina basal bolo**

Los inhibidores de DPP-4 evidencian un  $OR$  de 0,76 (IC 95% 0,37-1,56). De los agonistas de GLP-1, el estudio de Fayman *et al.* (20) tiene un  $OR$  de 0,47 (IC 95% de 0,13-1,66) y el de Fushimi *et al.* (19) de 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 estos, combinados con insulina basal, comparado con el esquema basal bolo de insulina.

Respecto a los resultados de ambos grupos, se obtiene un  $OR$  de 0,44 (IC 95% 0,18-1,06), con evidencia de no inferioridad. La heterogeneidad de los estudios es moderada ( $I^2$  de 50%) (figura 8). También se realizaron las gráficas de *funnel plot*, con el fin de evaluar la heterogeneidad de los estudios y un posible sesgo de publicación.

En la figura 9 se observan las gráficas para el desenlace de normoglucemia. A la izquierda se evidencia la asimetría de la gráfica con una mayor tendencia de los estudios hacia el lado izquierdo, lo cual puede estar condicionado por la heterogeneidad dentro de los estudios y, adicionalmente, estar condicionado por el número tan pequeño de investigaciones incluidas. Tampoco se puede descartar que exista un 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 con datos incompletos, 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 una mayor simetría, reduciéndose el riesgo



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

Figura 8. Forest plot para evaluación de hipoglucemia entre insulina basal con medicamentos con efecto incretina e insulina basal-bolo

Fuente: elaboración propia.

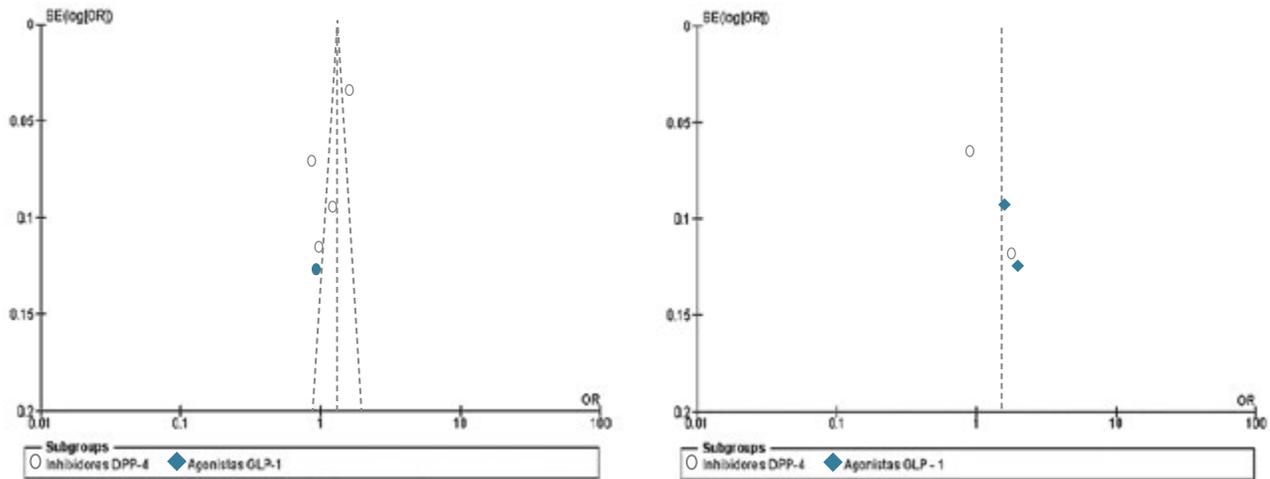


Figura 9. Funnel plot comparativos con desenlaces de normoglucemia

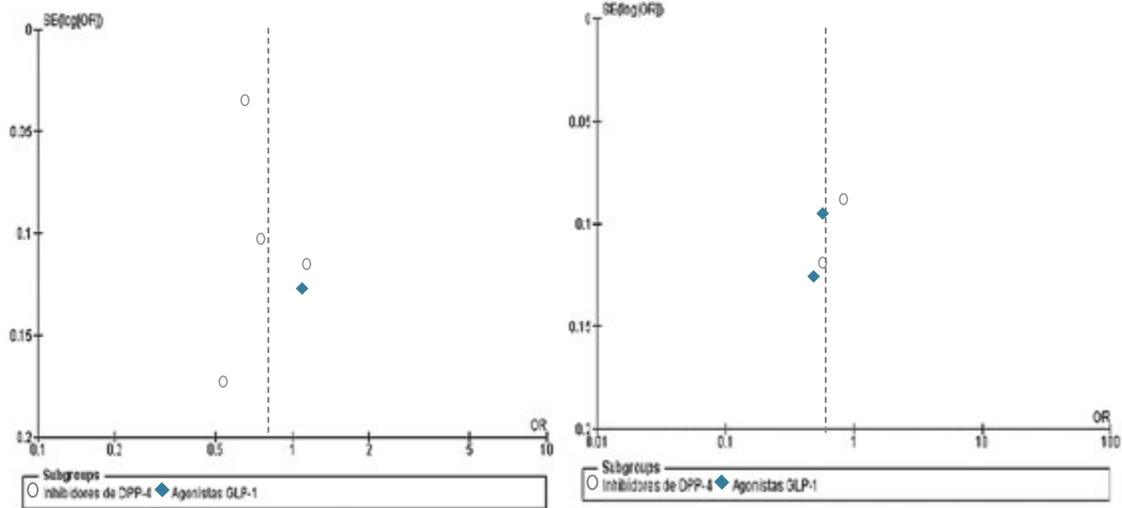
**Nota aclaratoria:** en la figura de la izquierda se encuentra en funnel plot para los estudios que compararon el esquema basal bolo de insulina contra medicamento incretina, para el desenlace de normoglucemia. La figura de la derecha muestra los estudios que compararon insulina basal bolo contra medicamento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

Fuente: elaboración propia.

de sesgo de publicación y de informe, a pesar de la heterogeneidad entre los estudios.

Respecto al desenlace de hiperglucemia, los *funnel plots*, para los dos tipos de comparaciones muestran simetría, por lo que se considera que

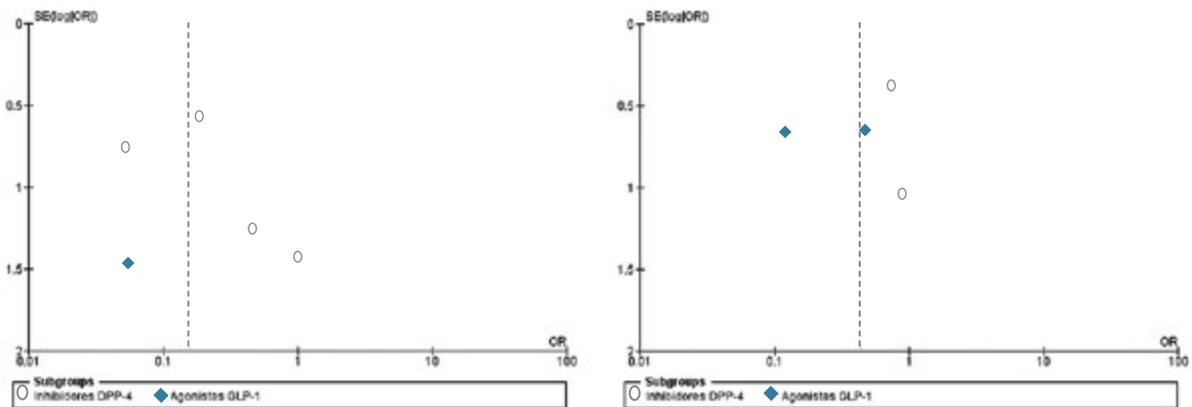
no hay sesgo de publicación (figura 10). Estos hallazgos son similares a los encontrados en los *funnel plot* para el desenlace de hipoglucemia (figura 11).



**Figura 10.** *Funnel plot* comparativos con desenlaces de hiperglucemia

**Nota aclaratoria:** 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.

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 11.** *Funnel plot* comparativos con desenlaces de hipoglucemia

**Nota aclaratoria:** 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.

**Fuente:** elaboración propia.

## Conclusión

La diabetes *mellitus* tipo 2 es una enfermedad con alta prevalencia de alta morbimortalidad en la población y con el paso de los años se han incluido nuevas moléculas para su tratamiento (2, 3, 5). Unos de los medicamentos son de efecto incretina, tales como inhibidores de DPP-4 y análogos de GLP-1 (12, 13). 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 (21).

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 metaanálisis para evaluar la no inferioridad de los medicamentos con efecto incretina en los desenlaces de normogluceemia, hipergluceemia e hipogluceemia.

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

En pacientes diabéticos hospitalizados se busca mantener un control glucémico adecuado, que según las guías ADA del 2022, es de 140 a 180 mg/dl para pacientes hospitalizados en sala general e incluso para pacientes críticos. En pacientes seleccionados, la meta es más estricta, entre 110–140 mg/dl (21).

Al analizar los resultados de la normogluceemia, en los forest plot (figuras 3 y 4), 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 de 1,5 (IC 95% 1,00–2,27). De acuerdo con estos resultados, se consideraría no 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 no son 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 debido al número de glucometrías que se encontraban en metas, de acuerdo con 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 se estableció un valor de normogluceemia entre 70 y 140 mg/dl, lo cual difería con el resto de los estudios que lo contemplaban hasta en 180–200 mg/dl. Estos niveles establecidos en los estudios difieren con el valor de normogluceemia en las guías ADA, dado que en estas se coloca un rango más estricto, pero un nivel seguro para evitar episodios de hipogluceemia; los estudios permitieron un mayor nivel de hipergluceemia considerada como normal.

En la hipergluceemia, el OR es de 0,81 (IC 95% 0,63–1,04), 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, el OR es de 0,63 (no inferioridad); sin embargo, en este aspecto los inhibidores de DPP4 no fueron superiores a la insulina en monoterapia, probablemente porque solo se analizaron dos estudios, en cambio, los agonistas de GLP1 fueron superiores. En cuanto a la hipergluceemia, se puede establecer que los medicamentos con efecto incretina quedan con el mismo grado de hipergluceemia que la insulina basal bolo, sin embargo, es necesario evaluar estos resultados con cuidado, dado que en los estudios de Rajesh y Pasquel *et al.* (17), se omitieron los resultados de las glucometrías entre 140–200 mg/dl y 10–13 mmol/l.

La hipogluceemia mostró una no inferioridad al comparar los inhibidores de DPP-4 y los 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.* (20) es de 0,06. Al comparar

medicamentos de incretina asociados con insulina basal vs. insulina basal bolo, el resultado fue de no inferioridad. Al tener en cuenta estos resultados, se evidencia que los medicamentos de incretina no producen una mayor hipoglucemia, comparados con la insulina, por lo que en el ámbito hospitalario podrían utilizarse.

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 con el 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 menor heterogeneidad entre los estudios para la hipoglucemia.

Es importante tener en cuenta que los estudios en este artículo fueron realizados con 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 o que requieran cirugía cardíaca o con hemoglobina glicosilada mayor a 8,5%.

### Limitaciones

Los estudios incluidos en este análisis son escasos, con un pequeño número de pacientes, con calidad aceptable y alta heterogeneidad, lo que limita la objetividad de los resultados obtenidos, especialmente en normoglucemia.

Los resultados no pueden extrapolarse a cualquier paciente hospitalizado, deben ser pacientes de baja complejidad y con aceptable control de la diabetes previamente a la hospitalización.

Se requieren estudios en los que se establezcan los niveles de normoglucemia de acuerdo con las guías ADA, puesto que en estos estudios permitieron un valor más elevado de control glucémico considerado como normal.

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 un 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.

### Agradecimientos

Damos las gracias al doctor Guillermo Umpierrez, quien amablemente nos brindó su ayuda en la elaboración del manuscrito, facilitándonos la consecución de varios de los artículos de la revisión.

### Declaración de fuentes de financiación

Los recursos destinados en la elaboración del estudio son propios de los investigadores.

### Conflictos de interés

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de interés en la realización el presente artículo.

### Referencias

- [1] Dennis K, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. Estados Unidos: McGraw-Hill Medical; 2018.
- [2] World Health Organization. Global report on diabetes WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. WHO; 2016.
- [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. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2015.09.001>
- [4] Centers for Disease Control. National Diabetes Statistics Report, 2017 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States Background; 2017. <http://www.http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- [diabetes.org/assets/pdfs/basics/cdc-statistics-report-2017.pdf](https://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: Cuenta de Alto Costo; 2016.
- [6] Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabet.* 2010;26:95–100. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62005-4](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62005-4)
- [7] Wallia A, Molitch ME. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes *Mellitus*. *JAMA.* 2014 jun. 11;311(22):2315. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5951>
- [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. *Diabet Care.* 2009;32(6):1119–31. <https://doi.org/10.2337/dc09-9029>
- [9] American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital. *Diabet Care.* 2016 en. 1;39 supl. 1:S99–104. <https://doi.org/10.2337/dc16-S016>
- [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. <https://doi.org/10.1111/dme.13409>
- [11] Macdonald JJ, Neupane S, Gianchandani RY. The potential role of incretin therapy in the hospital setting. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2015;1(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40842-015-0005-5>
- [12] 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. <https://doi.org/10.1517/13543784.12.1.87>
- [13] Aylwin H. Nuevos Fármacos en Diabetes *Mellitus*. *Rev Méd Clín Condes.* 2016 mzo.;27(2):235–56. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.04.013>
- [14] 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 Diabet Res Care.* 2017;5(1):e000394. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000394>
- [15] 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. <https://doi.org/10.2337/dc13-0277>
- [16] 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. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.11.002>
- [17] 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30402-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30402-8)
- [18] 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. <https://doi.org/10.1111/dom.13587>
- [19] 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;67(supl. 1):1087. <https://doi.org/10.2337/db18-1087-P>
- [20] 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. <https://doi.org/10.2337/dc18-1760>
- [21] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2022, Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2022 en. 1;40(1):10–38. <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>