



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Insulina degludec para el tratamiento de la Diabetes Mellitus

**Insulin degludec for the treatment of Diabetes
Mellitus**

Esta es una Actualización del
Informe de Respuesta Rápida N°
374. Septiembre de 2014

Informe de Respuesta Rápida N°389

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Diciembre de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Anastasia Secco

Dr. Agustín Ciapponi

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 389

Insulina degludec para el tratamiento de la Diabetes Mellitus

Fecha de realización: Diciembre de 2014

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel. /Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco
Dra. María Calderón

Para Citar este informe:

Secco A, Ciapponi A, Pichon Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, López A, Rey-Ares L. *Insulina degludec para el tratamiento de la Diabetes Mellitus*. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 389, Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2014. Disponible en www.iecs.org.ar

INSULINA DEGLUDEC PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

CONCLUSIONES

Existe evidencia de alta calidad que muestra que, comparada con la insulina glargina, la insulina degludec tiene una eficacia similar en el control de la HbA1c, y en algunos grupos de pacientes reduce levemente la frecuencia de hipoglucemias.

No existen estudios que evalúen su efectividad en términos de complicaciones micro y macro vasculares, ni su seguridad a largo plazo. Tampoco hay evidencia acerca de la eficacia de la misma en sujetos que, por difícil manejo de la enfermedad, serían candidatos a recibir tratamiento con bomba de insulina.

INSULIN DEGLUDEC FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

CONCLUSIONS

There is high quality evidence showing that, when compared with insulin glargine, insulin degludec has similar efficacy in controlling HbA1c and, in some group of patients, it slightly reduces the frequency of hypoglycemia episodes.

There are no studies assessing its effectiveness in terms of micro and macrovascular complications or its long-term safety. Also, there is no evidence about its efficacy in subjects who, due to their difficult disease management, would be candidates to receive therapy with insulin pump.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia. Se asocia con una morbilidad importante y algunas de sus complicaciones a largo plazo son: retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares.

Se clasifica en DM tipo 1 (DM1), en la que existe una deficiencia absoluta en la secreción de insulina y en DM tipo 2 (DM2) en la cual la hiperglucemia es el resultado de la resistencia a la insulina, pudiendo existir cierto grado de deficiencia relativa de la misma.

De acuerdo al reporte del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos del 2012, la DM2 representa el 95% de las formas de DM, siendo más frecuente entre los 20 - 44 años y luego de los 65 años.¹ En Argentina, según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del 2009, basada en el auto reporte de diabetes o glucemia elevada, la prevalencia es de 9,4%.²

Dentro de los factores de riesgo para DM1 se encuentran los antecedentes familiares y la predisposición genética, mientras que para DM2 se incluyen el sobrepeso, la obesidad abdominal, la historia familiar, y los antecedentes de otras formas de DM, como diabetes gestacional.^{1,3}

Todos los pacientes con DM1 necesitan insulina. En la DM2 el tratamiento se intensifica a medida que avanza la enfermedad, siendo necesario el uso de insulina en muchos casos.

Existen diferentes tipos de insulina y en los últimos años se han desarrollado los análogos de la insulina basal con acción ultra lenta, cuyo objetivo es producir un control sostenido de la glucemia, lo que reduciría el riesgo de hipoglucemias.

Con los dos análogos de insulina basal, insulina glargina e insulina detemir, el riesgo de hipoglucemia es menor en comparación con las insulinas tradicionales. Sin embargo, todavía existe un margen de mejora en la farmacocinética y farmacodinamia y continúa la búsqueda de un análogo con menor variabilidad en el efecto farmacodinámico y una mayor duración de acción que aquellas opciones actualmente disponibles, para cumplir con los requerimientos de los pacientes de una sola aplicación diaria.^{1,4}

En este contexto se propone a la insulina degludec para el tratamiento de la DM1 y DM2.

2. TECNOLOGÍA

La insulina degludec es una insulina basal de última generación con acción ultralongada y estable, que ha sido formulada para formar complejos multihexámeros solubles que después de la inyección subcutánea producen depósitos de monómeros que son absorbidos lentamente por la circulación sanguínea. Este mecanismo resulta en un perfil farmacocinético y farmacodinámico plano y estable.

La vida media es de aproximadamente 25 horas y la duración de la acción de alrededor de 40 horas, lo que permite su administración una sola vez al día, incluso a intervalos variables.^{1, 4}

Fue aprobada por EMA y ANMAT en lapiceras pre-llenadas de 100 y 200 unidades/ml.^{1, 5, 6}

Actualmente, en la Argentina sólo se encuentra disponible la presentación de 100 unidades/ml.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de insulina degludec para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 y Diabetes Mellitus tipo 2.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (("insulin degludec"[Supplementary Concept] OR "insulin degludec"[All Fields]) AND versus[All Fields] AND ("glargine"[Supplementary Concept] OR "glargine"[All Fields] OR "insulin glargine"[All Fields])) OR (versus[All Fields] AND ("insulin detemir"[Supplementary Concept] OR "insulin detemir"[All Fields])).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas (EE), guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.

5. RESULTADOS

Se encontraron dos RS, tres ETS y una política de cobertura.

Vora y colaboradores publicaron en el 2014 un meta-análisis financiado por el fabricante, que incluyó siete ECAs (4576 pacientes) y que comparó a la insulina degludec con insulina glargina, ambos administrados una sola vez al día, con un rango de duración de los estudios entre 26 y 52 semanas. Dos de los estudios incluían una rama de régimen de administración flexible de degludec, excluyéndose este subgrupo de pacientes del meta-análisis. El objetivo primario fue evaluar la diferencia en el control de los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c); siendo objetivos secundarios la diferencia en el número de episodios de hipoglucemia, la glucemia basal y la dosis requerida de insulina. Respecto a los episodios de hipoglucemia, se analizaron en tres categorías: nocturna no severa, diurna no severa y severa.

Todos los estudios incluidos eran ensayos aleatorizados, basados en la estrategia de tratamiento guiada al objetivo, de grupos paralelos, abiertos, de no inferioridad. La estrategia guiada al objetivo consiste en obtener valores de auto monitoreo de glucosa menores a 90 mg/dL promedio en tres días consecutivos. Se analizaron tres categorías de ECAs: pacientes con DM1 tratados previamente con cualquier régimen de insulina en bolo-basal (DM1 B/B), DM2 vírgenes de tratamiento con insulina y sujetos con DM2 que recibieron previamente terapia en bolo-basal (DM2 B/B). Se encontraron resultados similares en los cambios porcentuales de HbA1c en ambos grupos, con una diferencia entre degludec menos glargina (diferencia de deltas) de 0,06% (IC95%: de -0,04 a 0,15%); 0,08% (IC95%: de -0,01 a 0,16%); y 0,08% (IC95%: de -0,05 a 0,21%) respectivamente en cada grupo. Por otro lado, la reducción en los valores de glucemia en ayunas fue significativamente mayor en los pacientes con DM1 B/B tratados con insulina degludec vs. glargina (diferencia de deltas: -10,81 mg/dl; IC 95%: -20,36; -1,8) y en aquellos con DM2 vírgenes de tratamiento con insulina (-6,13 mg/ dl; IC 95%: -9,73; -2,7).

A su vez, los requerimientos de dosis diaria de insulina (tanto de insulina degludec basal como de insulina rápida en bolo) fueron menores en los pacientes que recibieron insulina degludec, en el grupo de DM1B/B (12% menor; IC95%: 8- 15%), así como en DM2 vírgenes de terapia con insulina (10% menor; IC95%: 4-15%).

Se encontró una menor tasa de episodios de hipoglucemia nocturna no severa en los pacientes tratados con insulina degludec versus glargina en: pacientes con DM1 B/B (5,13 eventos/ paciente año versus 7,23; razón de tasas: 0,83; IC 95%: 0,69- 0,99); en los DM2 vírgenes de insulina (0,32 eventos/ pacientes año versus 0,51; razón de tasas: 0,64; IC 95%: 0,47-0,86); y en los DM2 B/B (1,37 eventos/ pacientes año versus 1,83; razón de tasas: 0,75; IC95%: 0,57-0,98). En lo que respecta a los episodios

diurnos no severos, las diferencias fueron estadísticamente significativas en el caso de DM2 B/B (9,67 eventos/ pacientes año versus 11,75. Razón de tasas: 0,83; IC 95%: 0,69-0,99). En cuanto a los eventos severos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de insulina degludec en DM2 virgen de insulina (0,003 eventos/ pacientes años versus 0,03; razón de tasas: 0,14; IC 95%: 0,03-0,70); mientras que en la DM1 B/B no se encontraron diferencias significativas, no analizándose los datos de los pacientes con DM2 B/B por el bajo número de casos.⁴

Cabe aclarar que la metodología del meta-análisis fue insuficientemente descripta (Ver evaluación de la confiabilidad en el Apéndice 1).

Si bien se identificó un meta-análisis publicado previamente al descripto (Ratner y colaboradores) que incluye los mismos ECAs y que también excluye a los pacientes que recibieron régimen flexible de insulina degludec, se optó por el publicado por Vora y colaboradores, dado que este tiene como objetivo primario evaluar la eficacia a través del control de la HbA1c. A su vez, evalúa el riesgo de hipoglucemias, clasificándolas en grupos mutuamente excluyentes. Por el contrario, el meta-análisis de Ratner y colaboradores, analiza el riesgo de hipoglucemias sin diferenciar su tipo o severidad.⁷

Sorli y colaboradores publicaron en 2013 un meta-análisis que incluyó los mismos ECAs que el estudio antes mencionado, y que tuvo como objetivo comparar la tasa de episodios de hipoglucemia en ambos grupos de tratamiento en el grupo de pacientes con edad mayor o igual a 65 años. De los 917 pacientes incluidos 634 se encontraban en la rama de insulina degludec y 283 en la de insulina glargina. No se analizaron las diferencias de los episodios de hipoglucemia severa, debido al bajo número de eventos.

En el grupo de pacientes con DM1 con edad mayor o igual a 65 años (61 pacientes), el número de episodios de hipoglucemia confirmadas totales (es decir, todos los episodios severos o aquellos con mediciones de auto monitoreo menores a 56 mg/dl, independientemente de la presencia de síntomas) por paciente-año fue de 58 para degludec y 52 para glargina.

Respecto al número de hipoglucemias confirmadas totales en DM2, se produjeron 6,19 episodios pacientes-año en los sujetos tratados con degludec y 6,89 en los que recibieron insulina glargina (razón de tasas estimada: 0,76. IC95%: 0,61; 0,95); mientras que los episodios nocturnos fueron 0,74 y 0,91, respectivamente (0,64. IC 95%: 0,43; 0,95). En ambos casos las diferencias fueron estadísticamente significativas.⁸

Los dos ECAs abiertos, de los cuales se excluyó la rama de régimen flexible con insulina degludec en los meta-análisis, evaluaron la eficacia y seguridad de insulina degludec administrada una vez al día a intervalos variables (mínimo 8 y máximo 40 horas) comparada con insulina glargina y con degludec administrada una vez al día a intervalos fijos. Uno de ellos, publicado por Mathieu y colaboradores en el 2013, de 52 semanas de seguimiento, incluyó 493 pacientes con DM1.⁹ El otro, publicado por Meneghini y colaboradores en el mismo año, de 26 semanas de duración, incluyó 687 sujetos con DM2.¹⁰ En ambos estudios, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el control de la HbA1c, observándose un buen perfil de seguridad con el régimen de administración flexible.

Un reporte de la Agencia para la Investigación y Calidad de Salud de Estados Unidos (AHRQ por sus siglas en inglés *Agency for Healthcare Research and Quality*) del 2014 mostró acuerdo entre la mayoría de los expertos intervinientes acerca del potencial beneficio de la insulina degludec con una moderada potencialidad de aceptación tanto por los pacientes como por los médicos, siendo el costo la principal barrera para su utilización.¹

Se identificaron dos informes del año 2013 del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica inglés (NICE, por sus siglas en inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Uno de ellos, acerca del uso de insulina degludec en DM2 y el otro en DM1, concuerdan en que la misma reduce en forma estadísticamente significativamente algunos tipos de hipoglucemia, como las nocturnas, en algunos grupos de pacientes; sin embargo, remarcan que las diferencias encontradas al respecto en los estudios individuales, que la comparan con insulina glargina, son pequeñas, que los efectos y seguridad deberán continuar evaluándose en el largo plazo y que debe considerarse el riesgo de error en la administración de la formulación de 200 unidades/ml^{11, 12}(presentación actualmente no comercializada en Argentina).

Las GPC de la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Europea para el estudio de la DM del 2014 no la mencionan.³

No se encontraron estudios que evalúen su utilidad en población con DM lábil.

La ley Argentina de DM 2014 no contempla explícitamente su cobertura.²

En Argentina, el costo aproximado de venta al público de cinco lapiceras pre- llenadas es de AR\$2500 (pesos argentinos, septiembre 2014).¹³

BIBLIOGRAFÍA

1. Priority Area 07: Diabetes Mellitus. *AHRQ Healthcare Horizon Scanning System – Potential. High-Impact Interventions Report.* June 2014. <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/>. Accessed 2014 09 02.
2. Resolución N° 1156/2014. Ley de Diabetes Mellitus N° 23.753. *Boletín Oficial de la República Argentina.* 2014(32.934):42-47.
3. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* Oct 2013;34(39):3035-3087.
4. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Endpoints in Phase 3a Trials. *Diabetes Therapy.* 2014.
5. Tresiba. Insulin degludec. EMA/206128/2014. *European Medicines Agency.* 2014.
6. Disposición N°78 8 5. *Ministerio de Salud. Secretaria de Políticas, Regulación e Institutos. A.N.M.A.T.* 2013.
7. R. E. Ratner SCLG, C.Mathieu, S. Del Prato,B.Bode, H. Mersebach, L. Endahl & B. Zinman. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012:3- 10.
8. Sorli C, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough SC. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs & aging.* Dec 2013;30(12):1009-1018.
9. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* Mar 2013;98(3):1154-1162.
10. Meneghini L ASL, Gough S.C.L, et al. The Efficacy and Safety of Insulin Degludec Given in Variable Once-Daily Dosing Intervals Compared With Insulin Glargine and Insulin Degludec Dosed at the Same Time Daily. *Diabetes care.* 2013 Apr;36(4):858- 864.
11. ESNM25: Type 2 diabetes: insulin degludec. *NICE. National Institute for Health and Care Excellence.* 2013.
12. ESNM24: Type 1 diabetes: insulin degludec. *NICE. National Institute for Health and Care Excellence.* 10 September 2013.
13. INSULINA TRESIBA FLEXTOUCH. Kairos; 12 sep 2014: ar.kairosweb.com. Accessed 2014 09 15.

APÉNDICE

Lista de cotejo SURE para juzgar la confianza en una revisión sistemática modificada para su uso en el contexto de evaluación de tecnologías sanitarias

Adaptado de la lista de cotejo utilizada para los resúmenes SUPPORT (<http://www.support-collaboration.org/summaries.htm>) incorporando los criterios de la lista de cotejo AMSTAR.

Revisión Sistemática: Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Endpoints in Phase 3a Trials. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2014. 10.1007/s13300-014-0076-9.
Valorada por: Dra. Anastasia Secco
Fecha: 2/9/2014

Sección A: Métodos utilizados para identificar, incluir y evaluar críticamente los estudios

A.1 ¿Fueron reportados los criterios de inclusión de estudios? Los autores especifican: <input checked="" type="checkbox"/> Tipos de estudios <input checked="" type="checkbox"/> Participantes <input checked="" type="checkbox"/> Intervención(es) <input checked="" type="checkbox"/> Resultado(s)	<input checked="" type="checkbox"/> Sí (Todos los criterios respondidos afirmativamente) <input type="checkbox"/> No se puede decir / parcialmente <input type="checkbox"/> No (Todos los criterios respondidos negativamente)
<i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes)</i>	
A.2 ¿Fue la búsqueda de evidencia razonablemente completa? Se realizaron los siguientes procedimientos: <input type="checkbox"/> Se evitó el sesgo de idioma (sin restricción de inclusión por idiomas) <input type="checkbox"/> Sin restricción de inclusión basada en el estado de publicación <input type="checkbox"/> Búsquedas en bases de datos relevantes (incluyendo Medline y Biblioteca Cochrane*) <input type="checkbox"/> Se controlaron listas de referencias de los estudios incluidos <input type="checkbox"/> Autores / expertos contactados	<input type="checkbox"/> Sí (Todos los criterios respondidos afirmativamente) <input checked="" type="checkbox"/> No se puede decir / parcialmente (Si al menos bases de datos y listas de referencias controladas) <input type="checkbox"/> No
<i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes)</i> *No aplica a preguntas de diagnóstico	

<p>A.3 ¿La revisión está razonablemente actualizada? <i>¿Fueron las búsquedas lo suficientemente recientes de modo que sea improbable que se encuentren estudios más reciente o que de existir cambien los resultados de la revisión?</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No se puede decir / parcialmente <input type="checkbox"/> No (por ejemplo, si la fecha de búsqueda supera los 5 años, y si hay investigación más reciente que pueda cambiar los resultados de la revisión)</p>
<p><i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes)</i></p>	
<p>A.4 ¿Se evitó el sesgo en la selección de estudios? Los autores especifican: <input type="checkbox"/> Criterios de selección explícitos <input type="checkbox"/> Evaluación independiente de texto completos por al menos 2 evaluadores <input type="checkbox"/> Se proporcionó lista de los estudios incluidos <input type="checkbox"/> Se proporcionó lista de los estudios excluidos</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí (Todos los criterios respondidos afirmativamente) <input checked="" type="checkbox"/> No se puede decir / parcialmente <input type="checkbox"/> No (Todos los criterios respondidos negativamente)</p>
<p><i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes)</i></p>	
<p>A.5 ¿Se utilizaron criterios adecuados para evaluar el riesgo de sesgo en el análisis de los estudios incluidos? <input type="checkbox"/> Se reportaron los criterios utilizados para evaluar el riesgo de sesgo <input type="checkbox"/> Se presentó una tabla o resumen de la evaluación de cada criterio para cada estudio incluido <input type="checkbox"/> Se utilizaron criterios sensatos centrados en el riesgo de sesgo (y no otras cualidades de los estudios, como la precisión o la aplicabilidad)</p>	<p><input type="checkbox"/> Sí (Todos los criterios respondidos afirmativamente) <input checked="" type="checkbox"/> No se puede decir / parcialmente <input type="checkbox"/> No</p>
<p><i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes)</i></p>	
<p>A.6 Resumen – ¿Cómo calificaría los métodos utilizados para identificar, incluir y valorar críticamente los estudios? <i>Puntuación de la evaluación global A se refiere a las 5 preguntas anteriores. Si alguna respuesta fue "No" o "parcial" para cualquiera de las preguntas anteriores, la revisión puede tener limitaciones importantes. Ejemplos de las principales limitaciones pueden ser no reportar los criterios de selección explícitos, no proporcionar un listado de los estudios incluidos o no evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Limitaciones mayores (limitaciones lo suficientemente importantes como para no considerar la revisión) <input checked="" type="checkbox"/> Limitaciones importantes (limitaciones lo suficientemente importantes que valdría la pena buscar otra revisión sistemática o de interpretar los resultados de esta revisión con cautela, si una mejor revisión sistemática no se puede encontrar) <input type="checkbox"/> Confiable (sólo limitaciones menores)</p>
<p><i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes) Los métodos no fueron descriptos.</i></p>	

Sección B: Métodos utilizados para analizar los resultados

B.1 ¿Se reportaron de manera confiable las características y resultados de los estudios incluidos?: <input type="checkbox"/> Extracción independiente de datos por lo menos 2 evaluadores <input type="checkbox"/> Una tabla o resumen de las características de los participantes, las intervenciones y los resultados de los estudios incluidos <input type="checkbox"/> Una tabla o resumen de los resultados de los estudios incluidos.	<input type="checkbox"/> Sí (Todos los criterios respondidos afirmativamente) <input checked="" type="checkbox"/> Parcialmente <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No aplicable (Ejemplo. no hay estudios o no hay datos)
<i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes)</i>	
B.2 ¿Se reportaron los métodos utilizados por los autores de la revisión para analizar los resultados de los estudios incluidos?	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> Parcialmente <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No aplicable (Ejemplo. no hay estudios o no hay datos)
<i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes)</i>	
B.3 ¿Describen la revisión el grado de heterogeneidad? <input type="checkbox"/> ¿Se asegura que los estudios incluidos fueron lo suficientemente similares como para que sea sensato combinarlos, los analiza en grupos homogéneos o arriba razonablemente a la conclusión de que no tenía sentido combinar o agrupar los estudios incluidos? <input type="checkbox"/> ¿Se discute en qué medida existen diferencias importantes en los resultados de los estudios incluidos? <input type="checkbox"/> Si se realizó un meta-análisis, ¿se reportó el I ² , la prueba de chi cuadrado de heterogeneidad u otro estadístico apropiado?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No se puede decir / parcialmente <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No aplicable (Ejemplo. no hay estudios o no hay datos)
<i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes)</i>	

<p>B.4 ¿Fueron los resultados de los estudios combinados (o no combinados) adecuadamente en relación con la pregunta principal de la revisión y con los datos disponibles?</p> <p>¿Cómo se realizó el análisis de datos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sólo descriptivo <input type="checkbox"/> Conteo de votos en base a la dirección del efecto <input type="checkbox"/> Conteo de votos en base a la significación estadística <input type="checkbox"/> Descripción del rango de los tamaños del efecto <input checked="" type="checkbox"/> Meta-análisis <input type="checkbox"/> Meta-regresión <input type="checkbox"/> Otros: especifique <input type="checkbox"/> No aplicable (Ejemplo. no hay estudios o no hay datos) <p>¿Cómo se ponderaron los estudios en el análisis?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Pesos iguales (esto es lo que se hace cuando se utiliza el conteo de votos) <input type="checkbox"/> Por calidad o diseño de estudios (esto rara vez se hace) <input type="checkbox"/> Inversa de la varianza (esto es lo que se hace normalmente en un meta-análisis) <input type="checkbox"/> Número de participantes <input type="checkbox"/> Otros: especifique <input checked="" type="checkbox"/> No claro <input type="checkbox"/> No aplicable (Ejemplo. no hay estudios o no hay datos) <p>¿Se manejó el error de unidad de análisis?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sí (se tomó en cuenta en el análisis, por ejemplo, utilizó el coeficiente de correlación intragrupo) <input type="checkbox"/> No, pero reconoció errores de unidad de análisis <input checked="" type="checkbox"/> No se menciona la cuestión <input type="checkbox"/> No aplicable - ensayos o estudios incluidos no agrupados 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No se puede decir / parcialmente <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No aplicable (Ejemplo. no hay estudios o no hay datos)
<p><i>Si la revisión es narrativa o hace conteo de votos (donde habrían sido posibles los análisis cuantitativos) o tablas, gráficos o meta-análisis inapropiados o no se abordaron errores de unidad de análisis (y deberían haberse abordado) la respuesta es probablemente No.</i></p> <p><i>Si las tablas, gráficos o meta-análisis y pesos son adecuados y el grado de heterogeneidad se tuvo en cuenta, la respuesta es probablemente Sí.</i></p> <p><i>Si no hay estudios ni datos: No aplica</i></p> <p><i>Si no está seguro: No se puede decir / parcialmente</i></p>	
<p><i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes) No se describe</i></p>	
<p>B.5 ¿La revisión examina el grado en que ciertos factores específicos podrían explicar las diferencias en los resultados de los estudios incluidos?</p> <p><input type="checkbox"/> ¿Se describieron claramente los factores que los autores de la revisión se consideran como posibles factores explicativos?</p> <p><input type="checkbox"/> ¿Se utilizó un método razonable para explorar el grado en que los factores principales explican la heterogeneidad?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Descriptivo/textual <input type="checkbox"/> Gráfico <input type="checkbox"/> Meta-regresión <input type="checkbox"/> Otros 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No se puede decir / parcialmente <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No aplicable (por ejemplo, muy pocos estudios, no hubo diferencias importantes en los resultados de los estudios incluidos, o los estudios incluidos eran tan diferentes que no tendría sentido explorar la heterogeneidad de los resultados)
<p><i>Comentarios (si encuentra limitaciones o incertidumbres importantes)</i></p>	

<p>B.6 Resumen - ¿Cómo calificaría los métodos utilizados para analizar los resultados con relación a la pregunta principal de la revisión?</p> <p><i>Puntuación de la evaluación Resumen B se refiere a las 5 preguntas de esta sección, en relación con el análisis.</i></p> <p><i>Si responde "No" o "parcial" para cualquiera de las 5 preguntas anteriores, la revisión puede tener limitaciones importantes.</i></p> <p><i>Ejemplos de limitaciones mayores serían no reportar las características claves de los estudios incluidos, o no reportar los resultados de los estudios incluidos.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Limitaciones mayores (limitaciones lo suficientemente importantes como para no considerar la revisión)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Limitaciones importantes (limitaciones lo suficientemente importante que valdría la pena buscar otra revisión sistemática o de interpretar los resultados de esta revisión con cautela, si una mejor revisión sistemática no se puede encontrar)</p> <p><input type="checkbox"/> Confiable (sólo limitaciones menores)</p>
<p><i>Use los comentarios para especificar si procede, remarcar la incertidumbre o la necesidad de discusión</i></p>	

Sección C: Evaluación global de la confiabilidad de la revisión

<p>C.1 ¿Hay otros aspectos de la revisión no mencionados anteriormente que lo llevarán a cuestionar los resultados?</p>	<p><input type="checkbox"/> Preocupaciones metodológicas adicionales</p> <p><input type="checkbox"/> Robustez</p> <p><input type="checkbox"/> Interpretación</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Conflictos de interés (de los autores de la revisión o de los estudios incluidos)</p> <p><input type="checkbox"/> Otros</p> <p><input type="checkbox"/> No hay otros problemas de calidad identificados</p>
<p>C.2 ¿En base a las evaluaciones anteriores de los métodos ¿Cómo calificaría la confiabilidad general de la revisión?</p> <p><input type="checkbox"/> Limitaciones mayores. Exclúyala y explique las razones:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Limitaciones importantes. Utilice la frase "<i>Esta revisión tiene limitaciones importantes, como...</i>" indicando las limitaciones más importantes.</p> <p><input type="checkbox"/> Confiable; Utilice la frase "<i>Ésta es una revisión sistemática bien conducida, solo con limitaciones de menores</i>".</p>	