

Lima, setiembre de 2020

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 18-2020

# Análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

## **Análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1**

Ciudad de Lima / Perú / Setiembre de 2020

**Dr. César Cabezas Sánchez**  
Jefe  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa**  
Directora General  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
Responsable  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas del Ministerio de Salud.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## Autor

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

## Revisores

Ericson Gutiérrez<sup>1</sup>

Nora Reyes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Setiembre de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 18-2020.

## TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. OBJETIVO .....	13
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES.....	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES .....	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	21
VIII.FINANCIAMIENTO .....	21
IX. REFERENCIAS.....	22
X. ANEXOS .....	26

## MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas del Ministerio de Salud.
- La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una forma de enfermedad autoinmune que produce la destrucción de las células que producen insulina. En el Perú, representa el 2,7% del total de casos de diabetes. El tratamiento con insulina permite alcanzar un adecuado control glicémico y disminuir las complicaciones macro y microvasculares. En la actualidad, existen nuevas formulaciones denominadas análogos de insulina humana (AI), desarrollados con el propósito de imitar de forma más precisa el comportamiento de la insulina fisiológica.
- Los análogos de insulina son un tipo de insulina cuyas moléculas han sido modificadas en la secuencia de aminoácidos. Existen tres tipos principales: de acción rápida, de acción prolongada y formulaciones premezcladas o mixtas. En el Perú se cuenta con doce registros sanitarios vigentes.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica del uso de análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes con DM1; **I:** análogos de insulina humana; **C:** insulina humana; **O:** control glucémico, calidad de vida y eventos adversos.
- Se identificó cinco revisiones sistemáticas, siete guías de práctica clínica y cinco evaluaciones de tecnología sanitaria. No se identificó evaluaciones económicas en países de América Latina.
- En adultos con DM1, los AI de acción rápida redujeron en promedio la glucosa postprandial en 19 mg/dL, la HbA1c en 0,13% y el riesgo de hipoglicemia general, nocturna y severa (en 7%, 45% y 32%, respectivamente) comparado con insulina humana. En población pediátrica, no se observó una reducción en los niveles de HbA1c, ni en el riesgo de episodios de hipoglicemia. En ambas poblaciones, el impacto sobre la calidad de vida fue inconsistente.
- En adultos con DM1, los AI de acción lenta redujeron en promedio la HbA1c en 0,17% y el riesgo de hipoglicemia general y nocturna (en 7% y 32%, respectivamente), sin diferencias en el riesgo de hipoglicemia severa. El impacto sobre la calidad de vida fue inconsistente.
- Las seis GPC incluyen en sus recomendaciones el uso de AI e insulina humana para pacientes pediátricos o adultos con DM1. En tres de ellas, se recomienda preferentemente usar AI, mientras en otras tres no se establece algún tipo de preferencia entre el uso de ambas formulaciones.
- Cinco ETS, procedentes de Canadá, España y Perú, coinciden en no recomendar el uso de AI debido a insuficiente evidencia sobre su beneficio clínico y aspectos relacionados con su costo-efectividad.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo, mientras que tres RS fueron consideradas como nivel de confianza alto. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje global promedio en la evaluación de calidad que varió entre 69,4% y 80,4%.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas del Ministerio de Salud; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 (DM1); **I:** análogos de insulina humana; **C:** insulina humana; **O:** control glucémico, calidad de vida y eventos adversos.

#### a. Cuadro clínico

La DM1 es una forma de enfermedad autoinmune que ocasiona la destrucción de las células que producen insulina. En el Perú, para el 2018, los casos de DM1 representaron el 2,7% del total de casos de diabetes. El uso de insulina representa el pilar de tratamiento farmacológico de las personas con DM1, permitiendo alcanzar un adecuado control glicémico y disminuir las complicaciones macro y microvasculares. En la actualidad, además de la insulina humana recombinante, existen en el mercado nuevas formulaciones denominados análogos de insulina humana, desarrollados con el propósito de imitar de forma más precisa el comportamiento de la insulina fisiológica.

#### b. Tecnología sanitaria

Los análogos de insulina son un tipo de insulinas cuyas moléculas han sido modificadas en la secuencia de aminoácidos. Existen tres tipos principales: de acción rápida (aspart, lispro, glulisina), de acción prolongada (glargina, detemir, degludec) y las formulaciones de análogos de insulina premezclados. Los análogos de insulina permiten emular más estrechamente la fisiología normal de la insulina y seleccionar diferentes regímenes según las preferencias y estilo de vida del paciente. Sin embargo, su precio es significativamente más alto que la insulina humana. En Perú, los análogos de insulina humana cuentan con un total de doce registros sanitarios vigentes.

### OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, EMBASE y LILACS hasta el 01 de setiembre de 2020, complementada con la búsqueda de evidencia en páginas



institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. La calidad de la evidencia se valoró usando: AMSTAR 2 para RS y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

## **RESULTADOS**

Se identificó cinco revisiones sistemáticas, siete guías de práctica clínica y cinco evaluaciones de tecnología sanitaria.

### ***Análogos de insulina de acción rápida vs. insulina humana:***

- En adultos, comparado con insulina humana, no se observó diferencias en los niveles de glucemia basal. Comparado con insulina humana regular, se observó una reducción en los niveles de HbA1c (DM: -0,13%; IC 95%: -0,16 a -0,10) y glucemia postprandial (DM: -19,44 mg/dL; IC 95%: -21,49 a -17,39). En población pediátrica, cinco de seis estudios no observaron diferencias en los niveles de HbA1c. Los hallazgos sobre la calidad de vida fueron inconsistentes en ambas poblaciones. Los análogos de insulina de acción rápida redujeron el riesgo de hipoglicemia general (IRR: 0,93; IC 95%: 0,87 a 0,99; p=0,03), nocturna (IRR: 0,55; IC 95%: 0,40 a 0,76; p<0,0002) y severa (IRR: 0,68; IC 95%: 0,60 a 0,77; p<0,00001). En población pediátrica, no se observó una reducción del riesgo de episodios de hipoglicemia.

### ***Análogos de insulina de acción lenta vs. insulina humana:***

- En adultos con DM1, no se observó diferencias en los niveles de HbA1c, en comparación con pacientes tratados con insulina humana. Los análogos de insulina de acción lenta redujeron el riesgo de hipoglicemia general (RR: 0,95; IC 95%: 0,91 a 0,99) e hipoglicemia nocturna (RR: 0,66; IC 95%: 0,57 a 0,76), sin diferencias en el riesgo de hipoglicemia severa. Los hallazgos sobre el impacto de su uso sobre la calidad de vida fueron inconsistentes.

### **Evaluaciones de tecnología sanitaria:**

- Dos ETS de CADTH (Canadá) concluyen que la evidencia sobre la eficacia de los análogos de insulina humana se sustenta en desenlaces de corto y mediano plazo, y que en comparación con la insulina NPH sus beneficios son apenas marginales. Un informe de ETS producido por AETSA (España) considera que, aunque los análogos de insulina humana presentan un control glucémico similar a la NPH y un menor riesgo de hipoglicemia, se requieren estudios a más largo plazo, con mejor calidad metodológica y que incluyan poblaciones especiales como embarazadas, ancianos y niños. Dos ETS de DIGEMID concluyen en no recomendar insulina glargina debido a existir en el PNUME una alternativa más costo-efectiva, ni insulina glulisina en pacientes pediátricos debido a la ausencia de estudios *head to head* que comparen su eficacia respecto a la insulina NPH.

### **Recomendaciones en GPC:**

***Análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 18-2020***

- Las recomendaciones sobre el uso de análogos de insulina humana fueron variables. Las GPC de NICE (Reino Unido), CENETEC (México) y Ministerio de Salud de Chile mencionan en sus recomendaciones, tanto el uso de análogos de insulina, como insulina humana; asimismo, las GPC de la CDA (Canadá), CINETS (Colombia) y AACE/ACE (Estados Unidos) recomiendan preferentemente el uso de análogos de insulina.

**Evaluación de la calidad metodológica:**

Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo y tres RS fueron consideradas como nivel de confianza alto. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje global promedio en la evaluación de calidad que varió entre 69,4% y 80,4%.

**CONCLUSIONES**

- En adultos con DM1, los análogos de insulina de acción rápida redujeron en promedio la glucosa postprandial en 19 mg/dL, la hemoglobina glicosilada en 0,13% y el riesgo de hipoglicemia general, nocturna y severa (en 7%, 45% y 32%, respectivamente) comparado con insulina humana. En población pediátrica, no se observó una reducción en los niveles de hemoglobina glicosilada, ni en el riesgo de episodios de hipoglicemia. En ambas poblaciones, el impacto sobre la calidad de vida fue inconsistente.
- En adultos con DM1, los análogos de insulina de acción lenta redujeron en promedio la hemoglobina glicosilada en 0,17% y el riesgo de hipoglicemia general y nocturna (en 7% y 32%, respectivamente), sin diferencias en el riesgo de hipoglicemia severa. El impacto sobre la calidad de vida fue inconsistente.
- Las seis GPC incluyen en sus recomendaciones el uso de análogos de insulina e insulina humana para pacientes pediátricos o adultos con DM1. En tres de ellas, se recomienda preferentemente usar análogos de insulina, mientras en otras tres no se establece algún tipo de preferencia entre el uso de ambas formulaciones.
- Cinco informes de ETS, procedentes de agencias de Canadá, España y Perú, coinciden en no recomendar el uso de análogos de insulina debido a insuficiente evidencia sobre su beneficio clínico y aspectos relacionados con su costo-efectividad.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo, mientras que tres RS fueron consideradas como nivel de confianza alto. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje global promedio en la evaluación de calidad que varió entre 69,4% y 80,4%.

**PALABRAS CLAVES:** Diabetes Mellitus Tipo 1, insulina, evaluación de la tecnología biomédica.

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas del Ministerio de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### a. Cuadro clínico

La diabetes mellitus es un desorden metabólico caracterizado por la elevación en los niveles de glucosa debido a una deficiencia en la producción o resistencia a la insulina (1). Los tipos 1 y 2 constituyen los dos tipos principales de diabetes. La diabetes tipo 1 (DM1) es una forma de enfermedad autoinmune que produce la destrucción de las células que producen insulina por el propio sistema inmunológico (2). A nivel mundial, se estima una prevalencia de 9,5% y una incidencia de 15 casos por cada 100 000 personas (3). En Perú, según datos del sistema de vigilancia epidemiológica del año 2018, la DM1 representó el 2,7% del total de casos de diabetes (4).

Aunque la DM1 puede diagnosticarse a cualquier edad, es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia (5). La incidencia máxima de diagnóstico ocurre entre los 10 y 14 años de edad, y suele ser más común en personas de sexo masculino (5,6). Sin embargo, dado que es una condición crónica, la mayoría de las personas que viven con DM1 son adultas (6).

Los niños con DM1 suelen presentar síntomas clásicos y de inicio rápido de hiperglucemia, tales como poliuria, polidipsia, pérdida de peso, síntomas abdominales, dolores de cabeza y cetoacidosis (6,7). En adultos, los síntomas de inicio suelen ser leves y variables (6,7), por lo que con frecuencia suele confundirse con diabetes tipo 2 (7).

La DM1 crónica produce complicaciones microvasculares como nefropatía, neuropatía y retinopatía, y macrovasculares, como enfermedad coronaria arterial, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (7). La expectativa de vida de las personas con DM1 al cumplir los 20 años de edad puede ser hasta 12 años menor que las personas sanas (7,8). En la edad temprana, el exceso de mortalidad

se explica principalmente por cetoacidosis diabética e hipoglucemia; y posteriormente, por enfermedades cardiovasculares (8).

El objetivo principal del tratamiento de las personas con DM1 es reemplazar la insulina que las células  $\beta$  pancreáticas no pueden producir en cantidades suficientes para mantener una glucemia normal (9). Lograr y mantener concentraciones de glucosa lo más cercanas posible a las observadas en personas sin diabetes conduce a una reducción de sus complicaciones (6). En ese sentido, el uso de insulina representa el pilar de tratamiento farmacológico, permitiendo un control glucémico óptimo al imitar la liberación de insulina fisiológica (6).

La insulina humana fue introducida en la década de 1980 como tratamiento de rutina de pacientes con DM1 (10), desarrollándose dos formas principales: la insulina regular de acción corta y formulaciones de acción prolongada, resultantes de la combinación de insulina regular y protamina (9). Posteriormente, la necesidad de preparaciones que simulen de forma más precisa el comportamiento de la insulina fisiológica a la hora de las comidas y con perfiles más estables durante las noches, marcó el inicio del desarrollo de los análogos de insulina humana, similares a la insulina humana pero modificadas en sus secuencias de aminoácidos o por la adición a la molécula original de cadenas de ácidos grasos libres (9).

## **b. Tecnología sanitaria**

Los análogos de insulina humana son un tipo de insulinas cuyas moléculas han sido modificadas en la secuencia de aminoácidos mediante tecnología de ADN recombinante. Existen tres tipos principales de análogos de insulina humana: de acción rápida (aspart, lispro, glulisina), de acción prolongada (glargina, detemir, degludec) y las formulaciones de análogos de insulina premezclados (11).

Los análogos de acción ultrarrápida se pueden administrar a la hora de las comidas y producen un pico de insulina rápido y de corta duración para abordar las elevaciones de glucosa postprandiales, mientras que los análogos de acción prolongada se acercan al ideal de un suministro de insulina basal suave, relativamente plano, de 24 horas, con menos variabilidad en la acción, en comparación con la insulina NPH (12).

Los análogos de la insulina brindan la oportunidad de emular más estrechamente la fisiología normal de la insulina y seleccionar diferentes regímenes según las preferencias y estilo de vida del paciente, lo cual hace que el tratamiento sea menos restrictivo para diferentes circunstancias (13). Sin embargo, su precio es significativamente más alto que la insulina humana. Según un estudio de Tenorio-Mucha *et al.* en el año 2019 (14), la mediana de precio de insulina humana regular en el sector público en Perú

fue de 4,02 dólares estadounidenses (US\$), mientras que la mediana de precio de insulina análoga de acción prolongada fue de US\$ 60,16 (**Tabla 1**).

A pesar de que esta tecnología sanitaria cuenta con algunos estudios comparativos, la Organización Mundial de la Salud, aun no recomienda su inclusión en las listas nacionales de medicamentos esenciales, dado que no cuentan con evidencia suficiente que sustente un beneficio mayor a los altos costos que demandan (15).

**Tabla 1.** Precios de insulina humana y análoga en Perú (en dólares estadounidenses)

	Farmacias públicas			Farmacias privadas		
	Mediana	Precio mínimo	Precio máximo	Mediana	Precio mínimo	Precio máximo
<b>Insulina humana</b>						
Regular	4.02	2.78	10.21	17.02	14.85	24.78
Isófana NPH	4.08	3.4	12.56	14.7	3.09	22.57
Mixta	NR	NR	NR	22.96	22.59	23.33
<b>Insulina análoga</b>						
Rápida	NR	NR	NR	46.2	40.72	56.72
Prolongada	60.16	32.87	64.2	70.03	49.01	107.73
Mixta	NR	NR	NR	50.07	53.07	53.07

NR: no reportado

Fuente: Tenorio-Mucha J, Lazo-Porras M, Hidalgo-Padilla L, Beran D, Ewen M. Precios, disponibilidad y asequibilidad de insulina en farmacias públicas y privadas en Perú. Rev Panam Salud Publica. 2019;43:e85.

En Perú, los análogos de insulina humana cuentan con un total de doce registros sanitarios vigentes, correspondiente a diferentes principios activos, como insulina glusina, lispro, aspart, glardina, detemir y degludec (16).

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1.

### III. MÉTODO

#### a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de la eficacia y seguridad del uso de análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1? (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Pregunta PICO.

<b>P</b>	Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1
<b>I</b>	Análogos de insulina humana
<b>C</b>	Insulinas humanas
<b>O</b>	<b>Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Control glucémico evaluado mediante cambios en los niveles de HbA1c, glucemia en ayunas o glucemia postprandial.</li><li>• Calidad de vida</li></ul> <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos</li></ul>

#### b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 01 de setiembre de 2020. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

**c. Selección de evidencia y extracción de datos**

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

**d. Evaluación de calidad**

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

**Revisiones sistemáticas:** se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (17). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

**Ensayos clínicos aleatorizados:** se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (18), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

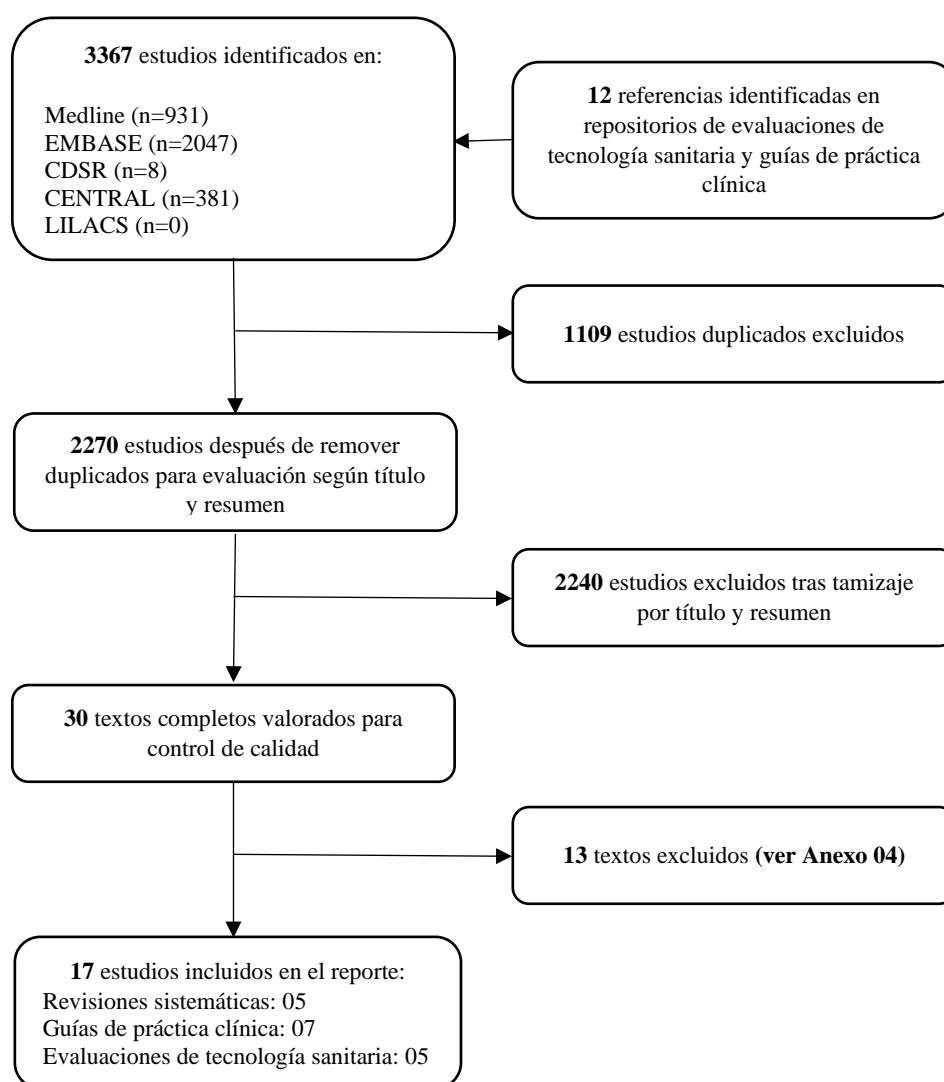
**Guías de práctica clínica:** se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (19), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

## IV. RESULTADOS

### a. Selección de estudios

Se identificaron cinco revisiones sistemáticas (20–24), siete guías de práctica clínica (25–31) y cinco evaluaciones de tecnología sanitaria (32–36) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

**Figura 1.** Flujograma de selección de artículos.



Las revisiones sistemáticas fueron publicadas entre el 2018 y 2020. Cuatro de ellas utilizaron meta-análisis tradicional (20–23) y la restante presentó resultados de forma cualitativa (24). Cuatro revisiones se enfocaron en población adulta (20–22,24), y una revisión se enfocó en población pediátrica (23). Tres



revisiones compararon análogos de insulina humana de acción rápida versus insulina humana (20,21,23), y dos revisiones compararon análogos de insulina humana de acción lenta versus insulina NPH (22,24). Dos revisiones fueron financiadas por laboratorios farmacéuticos (20,23), una por una sociedad científica (21) y dos por organismos gubernamentales (22,24). Las características de los estudios incluidos se presentan en el **Anexo 05**.

Las Guías de Práctica Clínica seleccionadas fueron desarrolladas por la Canadian Diabetes Association (CDA, 2018) (25), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC, 2017) de México (26), el Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud (CINETES, 2016) de Colombia (27), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2016) del Reino Unido (28,29), el equipo de trabajo conjunto de la American Association of Clinical Endocrinologists y el American College of Endocrinology Medical (AACE/ACE, 2015) de los Estados Unidos (30), y por el Ministerio de Salud de Chile (2013) (31).

Las evaluaciones de tecnología sanitaria incluidas fueron desarrolladas por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Canadá) en el año 2008 (35,36), por la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria (AETSA, España) en el año 2008 (34), y por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID, Perú) en los años 2015 (33) y 2018 (32).

## **b. Principales resultados**

### **ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA VS. INSULINA HUMANA**

#### **Resultados relacionados con la eficacia**

##### **Control glicémico**

##### ***Cambio en los niveles de glucemia basal***

Las análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina o lispro) no modificaron significativamente los valores de glucemia basal en personas con DM1, en comparación con insulina humana (NPH o insulina humana regular) (diferencia de medias [DM]: 3,5 mg/dL (IC 95%: -1,2 a 8,2; p= 0,143; 5 estudios;  $I^2$ : 24%) (20).

### ***Cambio en los niveles de glucemia postprandial***

En comparación con insulina humana regular, el uso de análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina o lispro) se asoció con menores niveles de glucemia postprandial (DM: -19,44 mg/dL; IC 95%: -21,49 a -17,39;  $p < 0,0001$ ; 15 estudios;  $I^2$ : 69%) (21).

### ***Cambio en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)***

En comparación con insulina humana regular, el uso de análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina o lispro) se asoció con menores niveles de HbA1c al finalizar el estudio (DM: -0,13%; IC 95%: -0,16 a -0,10; 15 estudios;  $I^2$ : 73%). Cuando se analizó según tipo individual de insulina análoga, lispro no se asoció con una reducción en los niveles de HbA1c (DM: -0,09, IC 95%: -0,17 a 0,02;  $I^2$ : 40%) (21).

En población pediátrica, la alta heterogeneidad de los estudios primarios no permitió un análisis combinado de resultados. Sin embargo, seis de siete estudios incluidos en la revisión sistemática de Nørgaard *et al.* (23), no observaron diferencias en los niveles de HbA1c entre los participantes tratados con análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina o lispro) o insulina humana regular.

### **Calidad de vida**

La evidencia sobre el impacto en la calidad de vida del uso de análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina o lispro) comparado con insulina humana regular fue inconsistente. Dos estudios no observaron diferencias en la calidad de vida entre ambos grupos, mientras tres estudios encontraron una mayor flexibilidad, mejor adaptación y mejor planificación de actividad física y actividades de la vida diaria en el grupo tratado con análogos de insulina humana de acción rápida (21).

### **Resultados relacionados con la seguridad**

#### **Riesgo de hipoglicemia**

Comparado con insulina humana regular, el uso de análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina o lispro) redujo el riesgo de episodios de hipoglicemia general (razón de tasas de incidencia [IRR]: 0,93; IC 95%: 0,87 a 0,99;  $p=0,03$ ; 20 estudios;  $I^2$ : 81%), hipoglicemia nocturna (IRR: 0,55; IC 95%: 0,40 a 0,76;  $p < 0,0002$ ; 8 estudios;  $I^2$ : 84%) e hipoglicemia severa (IRR: 0,68; IC 95%: 0,60 a 0,77;  $p < 0,00001$ ; 15 estudios;  $I^2$ : 0%) (21). En población pediátrica, el uso de análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina o lispro) no redujo el riesgo de episodios de hipoglicemia, en comparación con insulina humana regular (diferencia de riesgos [RD]: -0,00; IC 95%: -0,01 a 0,01;  $p=0,89$ ; 5 estudios;  $I^2$ : 0%) (23).

## ANÁLOGOS DE INSULINA HUMANA DE ACCIÓN LENTA VS. INSULINA HUMANA

### **Resultados relacionados con la eficacia**

#### **Control glicémico**

##### ***Cambio en los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c)***

En comparación con insulina NPH, el uso de análogos de insulina humana de acción lenta (glargina, detemir) se asoció con una reducción de los niveles de HbA1c entre el inicio y fin del estudio (DM: -0,17% IC 95%: -0.23 a -0.12; p= 0,000; 25 estudios;  $I^2$ : 99,7%) (22).

#### **Calidad de vida**

Una revisión sistemática realizada por Almeida *et al.* (24) resumió los hallazgos de ocho estudios en pacientes con DM1, en los cuales no se observó una mejora consistente en la calidad de vida de pacientes tratados con insulina glargina, en comparación con insulina NPH.

### **Resultados relacionados con la seguridad**

#### **Riesgo de hipoglicemia**

En comparación con el uso de insulina NPH, las análogos de insulina humana de acción lenta (glargina, detemir) redujeron el riesgo de hipoglicemia general (riesgo relativo [RR]: 0,95; IC 95%: 0,91 a 0,99; 25 estudios;  $I^2$ : 97,5%) e hipoglicemia nocturna (RR: 0,66; IC 95%: 0,57 a 0,76; 20 estudios;  $I^2$ : 97,1%), sin diferencias en el riesgo de hipoglicemia severa (RR: 0,94; IC 95%: 0,71 a 1,24; 16 estudios;  $I^2$ : 94,7%) (22).

### **Evaluaciones de tecnología sanitaria**

Dos informes de ETS producidos por CADTH, Canadá (35,36) concluyen que la evidencia sobre la eficacia de las análogos de insulina humana de acción lenta o rápida se sustenta solo en desenlaces de corto y mediano plazo, y que en comparación con la insulina NPH sus beneficios son apenas marginales en el mejor de los casos. Un informe de ETS producido por AETSA, España (34) mantiene la recomendación de usar insulina NPH como insulina basal de elección en el tratamiento de la DM1, considerando que aunque las análogos de insulina humana presentan un control glucémico similar a la NPH y un menor riesgo de hipoglicemia, se requieren estudios a más largo plazo, con mejor calidad metodológica y que incluyan poblaciones especiales como embarazadas, ancianos y niños. Finalmente, dos informes de ETS de DIGEMID (32,33) concluyen en no recomendar insulina glargina para el tratamiento de DM1 debido a existir en el PNUME una alternativa más costo-efectiva, ni insulina

glulisina en pacientes pediátricos debido a la ausencia de estudios *head to head* que comparen su eficacia respecto a la insulina NPH.

### **Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica**

Las recomendaciones sobre el uso de análogos de insulina humana fueron variables. Las GPC de NICE del Reino Unido (28,29), CENETEC de México (26) y Ministerio de Salud de Chile (34) mencionan en sus recomendaciones, tanto el uso de análogos de insulina humana, como insulina humana; asimismo, las GPC de la CDA de Canadá (25), CINETS de Colombia (27) y AACE/ACE de los Estados Unidos (30) recomiendan preferentemente el uso de análogos de insulina humana (**Anexo 06**).

### **Evaluaciones económicas**

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otros países de América Latina.

#### **c. Evaluación de calidad**

Dos revisiones sistemáticas (20,21) fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo y tres revisiones (22–24) fueron consideradas como nivel de confianza alto. Las principales debilidades críticas observadas fueron la ausencia de un protocolo previo a la revisión y la falta de una investigación adecuada sobre el sesgo de publicación. Las principales debilidades no críticas fueron la ausencia de justificación respecto al diseño de estudios escogido para la revisión y de las fuentes de financiamiento de los estudios primarios (**Anexo 07**). En relación con las GPC, el puntaje global en la evaluación AGREE varió entre 69,4% y 80,4%. Las GPC del NICE (28,29) y CINETS de Colombia (27) obtuvieron el mayor promedio global (80%, 79,2% y 80,4%, respectivamente) y el mayor puntaje en el dominio de rigor de elaboración (75% para las tres GPC).

## **V. CONCLUSIONES**

- En adultos con DM1, los análogos de insulina de acción rápida redujeron en promedio, la glucosa postprandial en 19 mg/dL, la hemoglobina glicosilada en 0,13% y el riesgo de hipoglicemia general, nocturna y severa (en 7%, 45% y 32%, respectivamente) comparado con insulina humana. En población pediátrica, no se observó una reducción en los niveles de hemoglobina glicosilada, ni en el riesgo de episodios de hipoglicemia. En ambas poblaciones, el impacto sobre la calidad de vida fue inconsistente.

- En adultos con DM1, los análogos de insulina de acción lenta redujeron en promedio la hemoglobina glicosilada en 0,17% y el riesgo de hipoglicemia general y nocturna (en 7% y 32%, respectivamente), sin diferencias en el riesgo de hipoglicemia severa. El impacto sobre la calidad de vida fue inconsistente.
- Las seis GPC incluyen en sus recomendaciones el uso de análogos de insulina e insulina humana para pacientes pediátricos o adultos con DM1. En tres de ellas, se recomienda preferentemente usar análogos de insulina, mientras en otras tres no se establece algún tipo de preferencia entre el uso de ambas formulaciones.
- Cinco informes de ETS, procedentes de agencias de Canadá, España y Perú, coinciden en no recomendar el uso de análogos de insulina rápida debido a insuficiente evidencia sobre su beneficio clínico y aspectos relacionados con su costo-efectividad.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza críticamente bajo, mientras que tres RS fueron consideradas como nivel de confianza alto. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje global promedio en la evaluación de calidad que varió entre 69,4% y 80,4%.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. EG y NR revisaron la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## IX. REFERENCIAS

1. Sharma A.K., Taneja G., Sahu M., Sharma G., Kumar A., Sardana S., et al. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sci.* 2019;219((Sharma, Kumar, Sardana) Department of Pharmacology, Amity Institute of Pharmacy, Amity University, Gurugram, Haryana 122051, India):90-9.
2. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Med Kaunas Lith.* 2019;55(9).
3. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020;10(2):98-115.
4. Revilla L. Situación epidemiológica de la vigilancia de diabetes en el Perú, 2018. *2018;27(52):1274-7.*
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82.
6. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10138):2449-62.
7. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3:17016.
8. Schaan B.D., Scheffel R.S. Modern insulins, old paradigms and pragmatism: Choosing wisely when deciding how to treat type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7(1):35.
9. Misra S., Mathieu C. Are newer insulin analogues better for people with Type 1 diabetes? *Diabet Med.* 2020;37(4):522-31.
10. Richter B, Neises G. «Human» insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003816.
11. Donner T, Sarkar S. Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 3 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278938/>
12. Grunberger G. Insulin Analogs—Are They Worth It? Yes! *Diabetes Care.* 1 de junio de 2014;37(6):1767-70.
13. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab.* agosto de 2011;13(8):677-84.
14. Tenorio-Mucha J, Lazo-Porras M, Hidalgo-Padilla L, Beran D, Ewen M. Precios, disponibilidad y asequibilidad de insulina en farmacias públicas y privadas en Perú. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health.* 2019;43:e85.
15. World Health Organization. The Selection and Use of Essential Medicines Report of the 22nd WHO Expert Committee on the 2019 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325773/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.05-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

16. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
18. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
19. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
20. Nicolucci A., Ceriello A., Di Bartolo P., Corcos A., Orsini Federici M. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Ther*. 2020;11(3):573-84.
21. Melo K.F.S., Bahia L.R., Pasinato B., Porfirio G.J.M., Martimbianco A.L., Riera R., et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis *11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences*. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(1):2.
22. Laranjeira F.O., de Andrade K.R.C., Figueiredo A.C.M.G., Silva E.N., Pereira M.G. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: An overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0194801.
23. Norgaard K., Sukumar N., Rafnsson S.B., Saravanan P. Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2018;9(3):891-917.
24. Almeida P.H.R.F., Silva T.B.C., de Assis Acurcio F., Guerra Junior A.A., Araujo V.E., Diniz L.M., et al. Quality of Life of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Using Insulin Analog Glargine Compared with NPH Insulin: A Systematic Review and Policy Implications. *Patient*. 2018;11(4):377-89.
25. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, McGibbon A, Adams L, Ingersoll K, Kader T, Tugwell B. Glycemic Management in Adults With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S80-7.
26. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 en el niño y adolescente en los tres niveles de atención. México, DF: CENETEC; 2017. 53 p.
27. Medina AMG, García Peña, Ángel Alberto, Yepes, Carlos Augusto, Vallejo, Santiago, Mora, Edwin, Franco, Roberto, et al. Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 1 en la población mayor de 15 años. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;3(2):5-21.
28. The National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management (NG17). Londres, Reino Unido: NICE; 2016. 89 p.
29. The National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management (NG18). Londres, Reino Unido: NICE; 2015. 86 p.

30. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical Practice Guidelines for developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan - 2015. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2015;21 Suppl 1:1-87.
31. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE: Diabetes Mellitus tipo 1. Santiago, Chile: MINSAL; 2013. 67 p.
32. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe Técnico DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA: Insulina glulisina para diabetes tipo 1 y 2. Lima, Perú: DIGEMID; 2018.
33. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe Técnico 2015 DIGEMID-DAUM-SEMTS/MINSA: Insulina Glargina para diabetes tipo 1. Lima, Perú: DIGEMID; 2015.
34. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Efectividad de los nuevos análogos de la insulina. Revisión sistemática de la literatura y evaluación económica. Sevilla, España: AETSA; 2008.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes – Update of CADTH Technology Report No. 92. Toronto, Canadá: CADTH; 2008.
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Rapid-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes. Update of CADTH Technology Report No. 87. Toronto, Canadá: CADTH; 2008.
37. Blanco C.G., Ballesteros A.C., Saladich I.G., Pla R.C. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):907-11.
38. Czech M., Rdzanek E., Paweska J., Adamowicz-Sidor O., Niewada M., Jakubczyk M. Drug-related risk of severe hypoglycaemia in observational studies: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(1):57.
39. Dawoud D., O'Mahony R., Wonderling D., Cobb J., Higgins B., Amiel S.A. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value Health*. 2018;21(2):176-84.
40. Frier B.M., Russell-Jones D., Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):978-86.
41. Janghorbani M., Dehghani M., Salehi-Marzijarani M. Systematic Review and Meta-analysis of Insulin Therapy and Risk of Cancer. *Horm Cancer*. 2012;3(4):137-46.
42. Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):372-8.
43. Mullins P., Sharplin P., Yki-Jarvinen H., Riddle M.C., Haring H.-U. Negative Binomial Meta-Regression Analysis of Combined Glycosylated Hemoglobin and Hypoglycemia Outcomes Across Eleven Phase III and IV Studies of Insulin Glargine Compared with Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2007;29(8):1607-19.
44. Rys P., Pankiewicz O., Lach K., Kwaskowski A., Skrzekowska-Baran I., Malecki M.T. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab*. 2011;37(3):190-200.



45. Sanches A.C.C., Correr C.J., Venson R., Goncalves P.R., Garcia M.M., Piantavini M.S., et al. Insulin analogues Versus Human Insulin in Type 1 diabetes: Direct and indirect meta-analyses of efficacy and safety. *Braz J Pharm Sci.* 2013;49(3):501-9.
46. Singh S.R., Ahmad F., Lal A., Yu C., Bai Z., Bpharm H.B. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: A meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180(4):385-97.
47. Szypowska A., Golicki D., Groele L., Pankowska E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121(7-8):237-46.
48. Tang X, Yang L, He Z, Liu J. Insulin glargine and cancer risk in patients with diabetes: a meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(12):e51814.
49. Wojciechowski P., Niemczyk-Szechowska P., Olewinska E., Jaros P., Mierzejewska B., Skarzynska-Duk J., et al. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(3):141-51.

## **X. ANEXOS**

**ANEXO 01**  
**DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA**

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)**

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Diabetes Mellitus, Type 1/	197834
2	diabet*.ti. and (Insulin-Dependent or "type 1" or "type-1" or juvenile* or autoimmune or Brittle or "Ketosis-Prone" or Sudden or Diabetes Mellitus, Type 1).ti,ab.	163629
3	1 or 2	255097
4	exp Insulin, Short-Acting/	4134
5	exp Insulin Aspart/	6504
6	exp Insulin Lispro/	7057
7	exp Insulin, Long-Acting/	7238
8	exp Insulin Detemir/	4246
9	exp Insulin Glargine/	12192
10	exp Insulin, Lente/	2950
11	exp Insulin, Ultralente/	2825
12	insulin*.ti. and (analog* or "short acting" or "rapid acting" or Aspart or "Insulin B28asp" or "B28 Asp Insulin" or NovoLog or NovoRapid or lispro or lyspro or Kwikpen or Humalog or glulisine or Apidra or Long Acting or Semilente or Detemir or "NN 304" or NN304 or Levemir or Glargine or Lantus or Basaglar or "HOE 901" or HOE901 or Degludec or Lente or Monotard or Ultralente).ti,ab.	27014
13	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	40676
14	exp Insulin, Isophane/	9114
15	exp Isophane Insulin, Human/	7632
16	exp Insulin, Regular, Human/	5614
17	insulin*.ti. and (human* or Isophane or Hagedorn or NPH or Protamine Zinc or Protophane or "Humulin N" or "Novolin N" or Insulatard or Regular or Humulin or Novolin).ti,ab.	62161
18	14 or 15 or 16 or 17	70594
19	3 and 13 and 18	4727
20	(Journal: Conference Abstract or Conference Paper or Erratum or Journal: Conference or Abstract or Conference Abstract or Letter or Short Survey or Case Reports or Comment or Editorial or Note).pt. or (Conference or Abstract or Letter or Survey or Case or Report* or Comment or Editorial).ti.	13596938
21	19 not 20	3785
22	(spa or spanish or eng or english).lg.	58444291
23	21 and 22	3367
	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to August 26, 2020>	8
	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <July 2020>	381
	Embase <1974 to 2020 August 31>	2047
	Ovid Medline(R) / PubMed(R) <1946 to Present>	931

Fecha de búsqueda: 01 de setiembre de 2020

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS**

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	diabetes mellitus type 1 [Palabras] and insulin analog OR short acting OR long acting OR detemir OR levemir OR glargine OR lantus OR basaglar OR degludec OR lente OR monotard OR ultralente OR aspart OR novolog OR lispro OR lyspro OR humalog [Palabras] and insulin human OR isophane OR hagedom OR nph OR humulin OR novolin OR regular [Palabras]	0

Fecha de búsqueda: 01 de setiembre de 2020

**ANEXO 02**

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

<b>Repositorio</b>	<b>Término de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>	<b>Incluido</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
World Health Organization	Diabetes	2	0	GPC sobre diagnóstico (1), distinto tipo de publicación (1)
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Diabetes	6	2	GPC sobre DM2 (3), GPC sobre diabetes gestacional (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Diabetes	1	0	GPC en proceso de actualización (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Diabetes Filter by product line, methods and guideline	7	0	Distinto tipo de publicación (1)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Diabetes	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Diabetes	13	1	GPC sobre DM2 (12)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Diabetes	4	1	GPC sobre DM2 (1), GPC sobre diabetes gestacional (1), GPC sobre retinopatía diabética (1)
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Diabetes	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Diabetes	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Diabetes	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Diabetes	2	0	GPC sobre DM2 (1)
American Diabetes Association (ADA), Estados Unidos	Diabetes	1	1	
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Estados Unidos	Diabetes	1	1	
European Association for the Study of Diabetes (EASD)	Diabetes	0	0	

**ANEXO 03**

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA**

<b>Repositorio</b>	<b>Término de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>	<b>Incluido</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Insulina	1	1	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Insulina	1	0	Diabetes tipo 2 (1)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Insulina	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Insulin Filter by product line, Health Technology Assessment	2	2	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Insulina	1	0	Diabetes tipo 2 (1)
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Insulina	2	2	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Insulin Filter: Technology appraisal guidance, published	9	0	Diferente tecnología (9)

## ANEXO 04

### MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Blanco <i>et al.</i> (37)	No incluye población de interés para la presente revisión
2	Czech <i>et al.</i> (38)	Revisión sistemática de estudios observacionales
3	Dawoud <i>et al.</i> (39)	Meta-análisis en red sobre la eficacia de análogos de insulina humana. No incluye el comparador de interés.
4	Frier <i>et al.</i> (40)	Se incluyen revisiones sistemáticas con un periodo de búsqueda de estudios más reciente.
5	Janghorbani <i>et al.</i> (41)	No evalúa ningún desenlace de interés priorizado para la presente ETS
6	Monami <i>et al.</i> (42)	Se incluyen revisiones sistemáticas con un periodo de búsqueda de estudios más reciente.
7	Mullins <i>et al.</i> (43)	Se incluyen revisiones sistemáticas con un periodo de búsqueda de estudios más reciente.
8	Rys <i>et al.</i> (44)	Se incluyen revisiones sistemáticas con un periodo de búsqueda de estudios más reciente.
9	Sanches <i>et al.</i> (45)	Se incluyen revisiones sistemáticas con un periodo de búsqueda de estudios más reciente.
10	Singh <i>et al.</i> (46)	Se incluyen revisiones sistemáticas con un periodo de búsqueda de estudios más reciente.
11	Szypowska <i>et al.</i> (47)	Se incluyen revisiones sistemáticas con un periodo de búsqueda de estudios más reciente.
12	Tang <i>et al.</i> (48)	No evalúa ningún desenlace de interés priorizado para la presente ETS
13	Wojciechowski <i>et al.</i> (49)	Se incluyen revisiones sistemáticas con un periodo de búsqueda de estudios más reciente.

## ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

**Anexo 5a.** Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Nicolucci <i>et al.</i> (2020) (20)	PubMed <b>Periodo de búsqueda:</b> 1999 a jun 2016	Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de pacientes con diabetes que evaluaran el efecto de análogos de insulina humana de acción rápida en comparación con insulina humana sobre parámetros de control glicémico	27 estudios (7452 participantes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina, lispro)</li> <li>Insulina humana (NPH, insulina humana regular)</li> </ul>	<b>Desenlaces primarios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambio en los niveles de glucosa en ayunas y postprandial</li> <li>Cambio en el nivel de HbA1c</li> </ul>	Eli Lilly and Company (laboratorio farmacéutico)
Melo <i>et al.</i> (2019) (21)	Medline, Embase, CENTRAL, LILACS y DARE <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta ago 2017	ECA incluyendo niños y adultos con diagnóstico de DM1 hace al menos un año, con o sin complicaciones crónicas, que compararon el uso de análogos de insulina humana de acción rápida e insulina humana regular por al menos 4 semanas	22 estudios (6235 participantes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina, lispro)</li> <li>Insulina humana regular</li> </ul>	<b>Desenlaces primarios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo de hipoglicemia</li> <li>Cambio en los niveles de glucosa postprandial</li> </ul> <b>Desenlaces secundarios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambio en el nivel de HbA1c</li> <li>Calidad de vida</li> </ul>	Sociedad Brasileira de Diabetes (fondos privados)
Laranjeira <i>et al.</i> (2018) (22)	Cochrane Library, PubMed, EMBASE <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta oct 2016	ECA de fase 3 con puntaje en la escala de Jadad $\geq 2$ que compararan análogos de insulina humana de acción lenta y NPH en pacientes con DM1	28 estudios (8158 participantes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análogos de insulina humana de acción lenta (glargina, detemir)</li> <li>Insulina humana (NPH)</li> </ul>	<b>Desenlaces primarios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo de hipoglicemia general, severa y nocturna</li> <li>Cambio en el nivel de HbA1c</li> </ul>	Ministerio de Educación de Brasil (organismo gubernamental)
Norgaard <i>et al.</i> (2018) (23)	Cochrane Library, PubMed, EMBASE <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta jun 2016	ECA incluyendo población especial con DM1 (niños, adolescentes o gestantes) que compararon análogos de insulina humana de acción rápida e insulina humana regular	09 estudios (1303 participantes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análogos de insulina humana de acción rápida (aspart, glulisina, lispro)</li> <li>Insulina humana regular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambio en los niveles de glucosa en ayunas y postprandial</li> <li>Cambio en el nivel de HbA1c</li> <li>Riesgo de hipoglicemia general y severa</li> </ul>	Novo Nordisk A/S (laboratorio farmacéutico)

*Análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 18-2020*



**Anexo 5a.** Características de las revisiones sistemáticas incluidas

*(Continuación...)*

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Almeida <i>et al.</i> (2018) (24)	Medline, LILACS, Cochrane, EMBASE  <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta Ene 2017	ECA y estudios de cohortes que evaluaran el impacto de la insulina glargina en comparación con NPH en la calidad de vida de pacientes con DM1	8 estudios (1881 participantes)	Revisión sistemática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina análoga de acción lenta (glargina)</li> <li>• Insulina humana (NPH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida</li> </ul>	Universidad Federal de Minas Gerais (organismo gubernamental)

## ANEXO 06

### RESUMEN DE RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE INSULINAS EN PACIENTES CON DM1

#### Canadian Diabetes Association (2018) (25)

- En adultos con DM1, se debe utilizar la terapia basal- bolo inyectable o la infusión subcutánea continua de insulina (terapia con bomba de insulina) como parte de un régimen intensivo para alcanzar los objetivos glucémicos.
- En adultos con DM1 que usan terapia basal- bolo o terapia con bomba de insulina, se debe usar análogos de insulina de acción rápida en lugar de insulina regular para mejorar la HbA1c, minimizar el riesgo de hipoglucemia y alcanzar los objetivos de glucemia postprandial para la terapia basal-bolo.

#### Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, CENETEC (2017) (26)

- En niños y adolescentes con DM1, se recomienda que, del total de insulina diaria administrada, se tome entre un 40%-60% para insulina basal, y el resto para insulina de acción ultrarápida o regular en tiempos preprandiales.

#### The National Institute for Health and Care Excellence (2016) (28)

- Ofrezca a pacientes adultos con DM1, insulina detemir dos veces al día como terapia de insulina basal para adultos con diabetes tipo 1.
- Considere, como terapia de insulina basal alternativa: un régimen de insulina existente que esté siendo utilizado por la persona y logrando los objetivos acordados, o insulina glargina o detemir una vez al día si la inyección de insulina basal dos veces al día no es aceptable a la persona, o insulina glargina una vez al día si no se tolera la insulina detemir.
- Ofrezca análogos de insulina de acción rápida, inyectados antes de las comidas, en lugar de insulinas solubles de acción rápida humana o animal, para el reemplazo de la insulina durante las comidas.

#### The National Institute for Health and Care Excellence (2015) (29)

- Ofrezca a los niños y jóvenes con DM1 múltiples regímenes de insulina en bolo basal a partir del diagnóstico. Si un régimen de inyecciones diarias múltiples no es apropiado para un niño o un joven con DM1, considere terapia de infusión subcutánea continua de insulina.

- Proporcionar a los niños y jóvenes con DM1 análogos de insulina de acción rápida para su uso durante enfermedades intercurrentes o episodios de hiperglucemia.

**Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud, CINETS (2015) (27)**

- En la población mayor de 15 años con DM1, se recomienda la administración de análogos de insulina en esquema basal-bolo dentro del tratamiento farmacológico de DM1. Recomendación fuerte a favor de la intervención. Calidad global de la evidencia baja

**American Association of Clinical Endocrinologists / American College Of Endocrinology (2015) (30)**

- Debe usarse insulina para tratar la DM1 (grado A). Los regímenes fisiológicos de insulina, que proporcionan insulina basal y prandial, deben usarse para la mayoría de los pacientes con diabetes Tipo 1 (Grado A). Estos regímenes implican el uso de análogos de insulina para la mayoría de los pacientes con diabetes Tipo 1 (Grado A).

**Chile. Ministerio de Salud (2013) (31)**

- Tanto la insulina humana, como los análogos de insulina pueden ser utilizados en el tratamiento de niños y adultos con DM1.

ANEXO 06

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 7a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (17)

Descripción del ítem	Nicolucci 2020 (20)	Melo 2019 (21)	Laranjeira 2018 (22)	Norgaard 2018 (23)	Almeida 2018 (24)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	No	No	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No	Si	No	No
<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?</b>	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	Si parcial	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	No	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	Si	Si
<b>Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	Si	No	Si	Si	Si
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	No	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	No	No	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>Debilidades críticas</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Debilidades no críticas</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Nivel de confianza</b>	Críticamente baja	Críticamente baja	Alta	Alta	Alta

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (19)

Dominio	Ítems	CDA, 2018 (25)	CENETEC, 2017 (26)	CINETS 2017 (27)	NICE, 2016 (28)	NICE, 2015 (29)	AACE, 2015 (30)	MINSAL, 2013 (31)
<b>Dominio 1. Alcance y Objetivo</b>	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	6	6	6	5	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	7	6	6	5	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	6	6	6	5	4	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>85,7</b>	<b>85,7</b>	<b>90,5</b>	<b>85,7</b>	<b>81,0</b>	<b>66,7</b>	<b>85,7</b>
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5	6	6	6	6	6	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	4	6	5	5	4	5
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	6	6	6	6	4	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>61,9</b>	<b>76,2</b>	<b>85,7</b>	<b>81,0</b>	<b>81,0</b>	<b>66,7</b>	<b>76,2</b>
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	5	5	6	6	5	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	4	4	5	5	5	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	5	5	5	5	5	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	5	5	5	5	4	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	6	6	6	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6	6	5	5	5	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	4	4	6	5	5	4	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4	5	5	5	5	4	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>67,9</b>	<b>71,4</b>	<b>75,0</b>	<b>75,0</b>	<b>75,0</b>	<b>67,9</b>	<b>78,6</b>
<b>Dominio 4. Claridad de la presentación</b>	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	5	6	6	6	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6	6	5	5	5	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	6	6	6	6	5	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>85,7</b>	<b>85,7</b>	<b>81,0</b>	<b>81,0</b>	<b>81,0</b>	<b>76,2</b>	<b>85,7</b>

**ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (19)**

<b>Dominio</b>	<b>Ítems</b>	<b>CDA, 2018 (25)</b>	<b>CENETEC, 2017 (26)</b>	<b>CINETS 2017 (27)</b>	<b>NICE, 2016 (28)</b>	<b>NICE, 2015 (29)</b>	<b>AACE, 2015 (30)</b>	<b>MINSAL, 2013 (31)</b>
<b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4	5	4	4	4	4	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6	5	4	6	6	5	5
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	4	4	4	6	6	4	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	4	6	4	4	4	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>64,3</b>	<b>64,3</b>	<b>64,3</b>	<b>71,4</b>	<b>71,4</b>	<b>60,7</b>	<b>64,3</b>
<b>Dominio 6. Independencia editorial</b>	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	4	5	6	6	6	5	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5	6	6	6	6	6	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>64,3</b>	<b>78,6</b>	<b>85,7</b>	<b>85,7</b>	<b>85,7</b>	<b>78,6</b>	<b>78,6</b>
<b>Valoración global de la GPC</b>		<b>5</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Promedio global (%)</b>		<b>71,6</b>	<b>77,0</b>	<b>80,4</b>	<b>80,0</b>	<b>79,2</b>	<b>69,4</b>	<b>78,2</b>

