

Lima, 30 de diciembre de 2022

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 12-2022

Eficacia y Seguridad del uso de la insulina análoga de acción corta Lispro en comparación con insulina regular humana (NPH) en pacientes niños, adolescentes y adultos con Diabetes Mellitus 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

Eficacia y Seguridad del uso de la insulina análoga de acción corta Lispro en comparación con insulina regular humana (NPH) en pacientes niños, adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre del 2022

Dr. Víctor Suarez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Fernando Donaires Toscano
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Maricela Curisinche Rojas
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

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. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

Autor

Lourdes Carrera Acosta

Revisores

Karen Huamán¹

¹ 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/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<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). Eficacia y Seguridad del uso de la insulina análoga de acción corta Lispro en comparación con insulina regular humana (NPH) en pacientes niños, adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1. Elaborado por Lourdes Carrera. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2022. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 012-2022.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
INTRODUCCIÓN	8
I. INTRODUCCIÓN	10
II. OBJETIVO	11
III. MÉTODO	11
IV. RESULTADOS	14
V. CONCLUSIONES	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS	22
X. ANEXOS	24

MENSAJES CLAVE

- 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.
- El objetivo de la Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida (ETS-R) fue describir la evidencia científica del uso de insulina Lispro para el control glicémico de pacientes con diabetes tipo 1.
 - La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes con DMI; **I:** insulina Lispro; **C:** insulina NPH; **O:** hipoglicemia severa, calidad de vida y adherencia al tratamiento
- Se encontró una revisión sistemática, cinco guías de práctica clínica y una evaluación de tecnología sanitaria. No se identificó evaluaciones económicas en países de América Latina.
- En pacientes con DM1, el uso de la insulina Lispro en comparación de la insulina NPH, no tuvo diferencias en el riesgo de hipoglicemia severa y la calidad de vida de los pacientes
- Las cinco GPC recomiendan preferentemente usar análogos de insulina, como Lispro para pacientes que con alto riesgo de hipoglucemia se definen como aquellos con antecedentes de hipoglucemia grave (que requieren asistencia para su manejo), alteración de la conciencia de la hipoglucemia (IAH) y/o condiciones médicas que los predisponen a la hipoglucemia grave incluida la disfunción renal y hepática
- El informe de ETS de Canadá concluye que no hay diferencia en los episodios de hipoglicemia entre la insulina Lispro y la insulina NPH, más que solo un grupo en riesgo de hipoglicemia severa se beneficiaría de la intervención

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo (DM1) es una enfermedad que se caracteriza por una hiperglicemia persistente debido a una disminución o ausencia de células beta pancreáticas por destrucción de las mismas. Esta hiperglicemia persistente aumenta luego de cada comida, debido a la falta de insulina. Por lo tanto, como parte de la insulino terapia, es prioritario conocer los valores previos de glicemia para poder optimizar la dosis de insulina de cada paciente, tanto para poder detectar valores elevados como valores bajos

Tecnología sanitaria

La insulina Lispro es un análogo de acción corta de insulina producidas mediante tecnología de ADN recombinante, que regula el metabolismo de la glucosa a través de la estimulación de la captación de glucosa en el tejido esquelético y la grasa, así como la inhibición de la producción de glucosa hepática

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, de la insulina Lispro en comparación de la insulina NPH en las personas con Diabetes Mellitus Tipo 1 para el desarrollo de la hipoglicemia severa, mejorar la calidad de vida y la adherencia. .

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed), LILACS, Cochrane Library, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar. Así también, se hizo una búsqueda en agencias que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se seleccionó una revisión sistemática, cinco guías de práctica clínica, una evaluación de tecnologías sanitarias y un ensayo clínico aleatorizado para responder la pregunta PICO formulada.

CONCLUSIONES

- En pacientes con DM1, el uso de la insulina Lispro en comparación de la insulina NPH, no tuvo diferencias en el riesgo de hipoglicemia severa y la calidad de vida de los pacientes.
- Las cinco GPC recomiendan preferentemente usar análogos de insulina, como Lispro para pacientes que con alto riesgo de hipoglucemia se definen como aquellos con antecedentes de hipoglucemia grave (que requieren asistencia para su manejo), alteración de la conciencia de la hipoglucemia (IAH) y/o condiciones médicas que los predisponen a la hipoglucemia grave incluida la disfunción renal y hepática.

- El informe de ETS de Canadá concluye que no hay diferencia en los episodios de hipoglicemia entre la insulina Lispro y la insulina NPH, más que solo un grupo en riesgo de hipoglicemia severa se beneficiaría de la intervención.

PALABRAS CLAVES:

Diabetes Mellitus Tipo 1, Insulina Lispro, Insulina NPH

I. INTRODUCCIÓN

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 (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, por lo que con frecuencia suele confundirse con diabetes tipo 2. 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. (8). El objetivo principal del tratamiento de las personas con DM1 es reemplazar la insulina que las células β 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 (8)

1.1 Descripción de la tecnología

La insulina Lispro de proporción fija (75/25 y 50/50) (11,12) son mezclas de análogos de insulina de suspensión de insulina Lispro protamina (acción intermedia) e insulina Lispro solución (acción rápida) producidas mediante tecnología de ADN recombinante, que al igual que otras insulinas y análogos de insulina, regula el metabolismo de la glucosa a través de la estimulación de la captación de glucosa en el tejido esquelético y la grasa, así como la inhibición de la producción de glucosa hepática. Sin embargo, su precio es significativamente más alto que la insulina humana. Según un estudio de Tenorio-Mucha et al. en el año 2019 (13), la mediana de precio de insulina humana regular en el sector público en Perú Análogos de insulina humana para el control glicémico de pacientes con DM 1 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 (14).

	Farmacias públicas			Farmacias privadas		
	Mediana	Precio mínimo	Precio máximo	Mediana	Precio mínimo	Precio máximo
Insulina humana						
Isofana NPH	4.08	3.4	12.56	14.7	3.09	22.57
Insulina análoga						
Rápida	NR	NR	NR	46.2	40.72	56.72

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 Pública. 2019; 43-e85.

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad del uso de la insulina análoga Lispro en el tratamiento de los pacientes niños, adolescentes y diabetes mellitus tipo 1 en comparación con la insulina NPH.

III. MÉTODO

3.1. Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**

Tabla 1. Pregunta PICO.

Población	Población DM- 1: Pacientes insulino dependientes, niños, adolescentes y adultos.
Intervención	Insulina análoga (Lispro vial 10ml)
Comparador	Insulina cristalina o regular
Desenlaces	Eficacia <ul style="list-style-type: none">• Hipoglicemia• Calidad de vida• Adherencia Seguridad <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos

3.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Pacientes niños, adolescentes adultos con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1-
- Estudios que correspondan a la población, intervención, comparador y desenlaces formulados en la pregunta PICO.
- Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), Guía de Práctica clínica, (GPC), Evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), Evaluaciones económicas (EE) en la región Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no aleatorizados.

Criterios de exclusión

- RS de estudios preclínicos o ensayos clínicos no controlados, series de casos, reportes de casos, reportes breves o cartas al editor.

3.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE (PubMed) y LILACS. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales como agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta el 20 de diciembre del 2022 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- DARE
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS)
- Canadian agency for drugs and technologies in health

3.4 Selección de la evidencia y extracción de datos

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se consideró seleccionar sólo revisiones sistemáticas de ECA que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects).

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

3.5 Extracción de datos

Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

3.6 Evaluación de calidad metodológica

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 (15) . 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 (16), 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 (17), 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

4.1 Selección de estudios

La búsqueda sistemática identificó 2106 registros identificados, de ellos 1554 tamizados por títulos y resúmenes y 11 a lectura de texto completo. Finalmente, se incluyó 01 revisión sistemática, 05 guías de práctica clínica (18–22) y 01 evaluaciones de tecnología sanitaria (23). No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Figura 1: Flujograma PRISMA de selección de reportes.

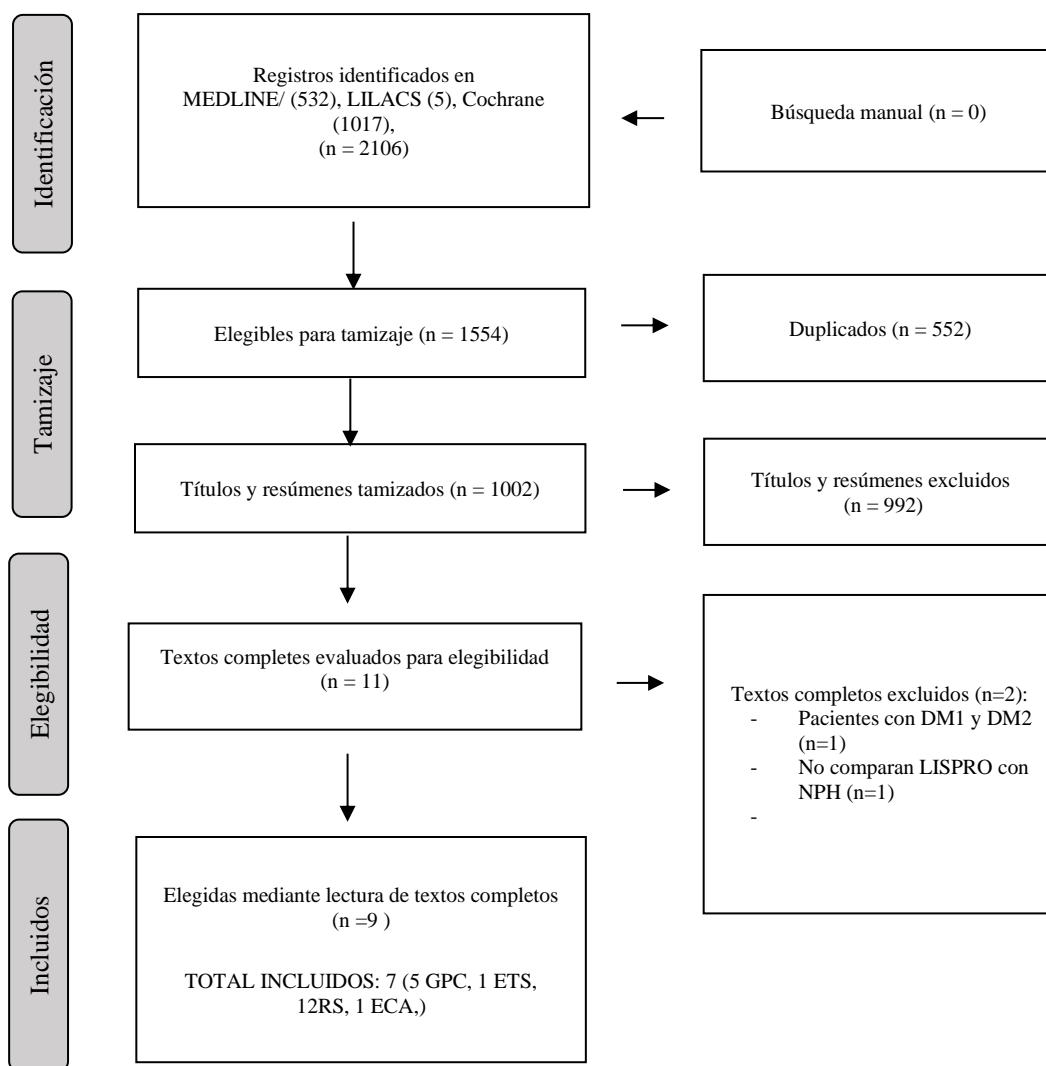


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

Los estudios incluidos se describen con detalle en el Anexo 05.

4.2 Principales resultados

Hipoglicemia severa

- **Adultos**

La RS de Fullerton et al del año 2016(24), realizó un subanálisis entre los tipos de insulina análogas de acción corta: Lispro (5 ensayos clínicos) y Aspart (2 ensayos clínicos). Se evaluó el subanálisis realizada para la insulina de acción corta Lispro en comparación con la insulina NPH que incluyo 5 ensayos clínicos, que compararon el riesgo de hipoglicemia severa en adultos con DM1 (n=512 participantes), no encontró diferencia entre los episodios de hipoglicemia severa entre ambos grupos (OR = 1.00, IC95% = 0.56- 1.80).

- **Adolescentes**

Se encontró un ECA que evaluo el desenlace de hipoglicemia severa en adolescentes elaborado por Hocombe et al (25) . Cuatrocientos ochenta y un adolescentes participaron en el estudio en 53 sitios de investigación en 15 países; 463 fueron aleatorizados al tratamiento (228 insulina Lispro, 235 insulina Humana). El tratamiento con insulina Lispro resultó en una incidencia significativamente menor de episodios hipoglucémicos por paciente por 30 días en comparación con insulina NPH (4,02 + 4,5 frente a 4,37 2 4,5, respectivamente; p = 0,023) y significativamente menos episodios hipoglucémicos entre la medianoche y las 6 a. m. (1,0 -1,9 frente a 1,7 + 2,6; p < 0,001)

- **Niños**

Una revisión sistemática realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Canadá (26), la insulina Lispro humana vs la insulina NPH en adolescentes con DM1. Para el desenlace de hipoglicemia severa, realizaron un metaanálisis de 3 ECA (n=234). No hubo diferencias para el desenlace de hipoglucemia severa o nocturna entre ambos tratamientos 0.96 (0.74 - 1.26).

Calidad de vida

- **Adultos**

En la RS de Fullerton et al del año 2016(24) Dos de los ensayos incluídos proporcionaron información acerca de la calidad de vida relacionada con la salud (Ferguson 2001(27) ; Z0152007(28)). La publicación de Ferguson 2001 presentó los resultados de la Encuesta de miedo a la hipoglucemia (HFS). IQWiG 2007 informó que, según el informe del estudio

original, también se utilizó el Well Being Questionnaire (WBQ). En general, no se presentaron resultados detallados: en la publicación solo se indicó brevemente que no hubo diferencias significativas entre los grupos y el informe del estudio presentó solo información sobre los períodos de estudio individuales, pero no se llevó a cabo un análisis cruzado apropiado. Z15 2007 utilizó el Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire (DQOLCTQ). Los resultados presentados sólo cubrieron las poblaciones de participantes de EE. UU. y Canadá, aunque según el protocolo del estudio se planeó aplicar este cuestionario en centros de estudio europeos (IQWiG 2007). Los resultados solo se presentaron de forma cualitativa sin una descripción del tipo de análisis realizado; no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Adherencia

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.

Efectos adversos

Episodios de hipoglucemia nocturna severa

- **Adultos**

En Ferguson 2001, los autores informaron una incidencia 47% menor de episodios de hipoglucemia nocturna grave con insulina Lispro en comparación con NPH en pacientes adultos con DM1. Sin embargo, el resultado no fue estadísticamente significativo (25 episodios con insulina lispro comparada con 47 episodios con RHI, valor de $p = 0,11$). La publicación de Ferguson 2001 definió un episodio de hipoglucemia nocturna como cualquier episodio que ocurre entre las 0:00 y las 8:00 a. m.

- **Adolescentes**

Un revisión sistemática realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Canadá (26), la insulina Lispro humana comparada con la insulina NPH en adolescentes con DM1. Para el desenlace de hipoglicemia nocturna severa, La tasa de hipoglucemia desde la medianoche hasta las 6 a. m. fue significativamente menor con insulina 634 LP en comparación con insulina R (1,0 k 1,9 frente a 1,7 f 2,6, respectivamente; $P < 0,001$).

Aumento de peso

En Fullerton 2016, un metaanálisis de 4 ensayos clínicos (n=477), no mostró diferencias en la ganancia de peso entre los pacientes adultos con DM1 que recibieron insulina Lispro en comparación con la insulina NPH; MSD -0.58 (-1.77 - 0.62).

Recomendaciones de uso en Guías de práctica Clínica

The National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management NICE guideline [NG18]. (2015 update 29 junio 2022) (29)

Recomienda

Discutir la elección del régimen de insulina con el niño o joven y su familia:

- Explicar las ventajas y desventajas de las diferentes opciones
- Discutir sus circunstancias y preferencias personales
- Ayudarlos a tomar una decisión informada entre las opciones disponibles a ellos [2015]

The National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG17]. (2015 update 17 agosto 2022) (18)

- Ofrecer análogos de insulina de acción rápida que se inyectan antes de las comidas, en lugar de insulinas humanas o animales solubles de acción rápida, para la hora de la comida reemplazo de insulina para adultos con diabetes tipo 1. [2015]
- No recomendar el uso rutinario de análogos de insulina de acción rápida después de las comidas para adultos con diabetes tipo 1. [2015]
- Si un adulto con diabetes tipo 1 tiene una fuerte preferencia por una alternativa insulina a la hora de las comidas, respete sus deseos y ofrézcale la insulina preferida.[2015]

Manejo de personas con diabetes con alto riesgo de hipoglucemia: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society (2022) (21)

Sugerimos que se usen análogos de insulina de acción rápida en lugar de insulinas humanas regulares (de acción corta) para pacientes adultos y pediátricos en terapia de insulina en bolo basal que tienen un alto riesgo de hipoglucemia. (2⊕○○○)

Observaciones: Los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia se definen como aquellos con antecedentes de hipoglucemia grave (que requieren asistencia para su manejo), alteración de la conciencia de la hipoglucemia (IAH) y/o condiciones médicas que los predisponen a la hipoglucemia grave incluida la disfunción renal y hepática. El panel

otorgó un gran valor a la reducción de la hipoglucemia grave y encontró evidencia de certeza moderada para la reducción de la hipoglucemia leve a moderada y grave como resultado en aquellos que usaban insulinas de acción rápida versus insulinas regulares (de corta duración). Sin embargo, el panel reconoce que muchos estudios fueron diseñados para demostrar la no inferioridad de la insulina análoga en comparación con la insulina humana regular (de acción corta). Además, muchos de los datos disponibles para revisión que demuestran reducciones en la hipoglucemia fueron en adultos con DM1; se disponía de muy pocos datos sobre la población pediátrica.

Chile. Ministerio de Salud (2013) (20)

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

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes (30)

A pesar del beneficio inconsistente de los análogos de insulina de acción rápida en control de la glucosa en sangre en niños y adolescentes, han contribuido a ampliar las opciones de tratamiento para las necesidades únicas de pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 en todos los grupos de edad, y permitió a los pacientes pediátricos alcanzar con seguridad niveles glucémicos iguales o mejores control, con mayor flexibilidad en su vida diaria. Se ha descrito una reducción de las hipoglucemias, tanto para lispro como para aspart.

Evaluación de tecnología sanitaria

Se encontró una evaluación de tecnología sanitaria realizada por la agencia INAHTA (23). En esta evaluación, se ha concluido que Lispro sería beneficioso para los pacientes con horarios de comidas impredecibles para permitir una mayor flexibilidad en el horario (factor de conveniencia). Las aplicaciones más clínicamente orientadas pueden incluir el uso en pacientes con episodios frecuentes de hipoglucemia posprandial (para disminuir su riesgo), pacientes con resistencia a la insulina debido a anticuerpos contra la insulina (solo informes de casos) y pacientes en terapia de infusión subcutánea continua de insulina (CSII). No hay pruebas firmes que respalden una frecuencia reducida de hipoglucemia sintomática mediante el tratamiento con Lispro en pacientes con diabetes tipo 1.

Evaluaciones económicas de la región y costos

No se encontraron evaluaciones económicas en la región que evaluaran esta intervención.

Evaluación de calidad

La Revisión Sistemática (RS) de Fullerton B et al., (2016) tuvo un nivel de confianza alta, la RS de CADH et al (2010) tuvo un nivel de confianza alta. El ensayo clínico de Holcombe et al , presento bajo riesgo de sesgo en dos dominos y en 3 dominios de la evaluación del RoB, como riesgo poco claro. Las cinco guías de práctica clínicas (GPC) incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad de 77 %, 78%, 71%, 66% y 27% como se describe en el anexo 7.

V. CONCLUSIONES

- En pacientes con DM1, el uso de la insulina Lispro en comparación de la insulina NPH, no tuvo diferencias en el riesgo de hipoglicemia severa.
- En pacientes con DM1, el uso de la insulina Lispro en comparación de la insulina NPH, no tuvo diferencias en la calidad de vida de los pacientes.
- En pacientes con DM1, el uso de la insulina Lispro en comparación de la insulina NPH, no tuvo diferencias en los episodios de hipoglicemia severa nocturna, más si hubo una diferencia en el aumento de peso que fue mayor con la insulina Lispro.
- Las cinco GPC incluyen en sus recomendaciones el uso de análogos de insulina humana de acción corta para pacientes pediátricos o adultos con DM1. En tres de ellas, se recomienda preferentemente usar análogos de insulina, como Lispro para pacientes con alto riesgo de hipoglucemia. se definen como aquellos con antecedentes de hipoglucemia grave (que requieren asistencia para su manejo), alteración de la conciencia de la hipoglucemia (IAH) y/o condiciones médicas que los predisponen a la hipoglucemia grave incluida la disfunción renal y hepática.
- El informe de ETS de IHNATA(23) concluye que no hay diferencia en los episodios de hipoglicemia entre la insulina Lispro y la insulina NPH, más que un grupo en riesgo de hipoglicemia severa se beneficiaría de la intervención.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

LC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, selección de los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados

con el equipo de UNAGESP. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. KH revisó 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 en 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 AK, Taneja G, Kumar A, Sahu M, Sharma G, Kumar A, et al. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sci.* 2019 Feb 15;219:90–9.
2. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Lithuania).* 2019 Sep 1;55(9).
3. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Fard HH, Ghojzadeh 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 Tafur L. Situación de la Diabetes según datos del Sistema de Vigilancia. Perú 2021.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *The Lancet.* 2014;383(9911):69–82.
6. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet.* 2018 Jun 16;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 Primers.* 2017;3:1–17.
8. Schaan BD, Scheffel RS. Modern insulins, old paradigms and pragmatism: Choosing wisely when deciding how to treat type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Apr 22;7(1):1–4.
9. Misra S, Mathieu C. Are newer insulin analogues better for people with Type 1 diabetes? *Diabetic Medicine.* 2020 Apr 1;37(4):522–31.
10. Richter B, Neises G. “Human” insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005;(1):1–63.
11. FDA. Product Information: Humalog(R) 75% insuline lispro protamine suspensión 25% insuline lispro injection. Indianapolis; 2015.
12. FDA. Product Information: Humalog(R) Mix 50/50. Insulin Lispro protamine suspensión and Insuline lispro injection. Indianapolis; 2019.
13. Tenorio-Mucha J, Lazo-Porras M, Hidalgo-Padilla L, Beran D, Ewen M. Insulin: Prices, availability, and affordability in public and private Peruvian pharmacies. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health.* 2019;43:1–8.
14. World Health Organization (WHO). Executive Summary The Selection and Use of Essential Medicines Selection and Use of Essential Medicines [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325773/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.05-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. 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 (Online).* 2017;358:1–9.
16. 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 (Online).* 2011 Oct 29;343(7829).
17. AGREE Next Steps Consortium. El instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. 2009.
18. The National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. Londres, Reino Unido; 2015. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng17

19. Soni A, Ng SM. Type 1 and type 2 diabetes in children and young people: Updated NICE guidance. *Practical Diabetes*. 2015;32(8):281–2.
20. Ministerio de Salud de Chile. MINSAL. Guía Clínica AUGÉ: Diabetes Mellitus tipo 1 [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 19]. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3094386/ETS-018-insulinas%20an%C3%A1logas%20para%20DM%201.pdf>
21. McCall AL, Lieb DC, Gianchandani R, MacMaster H, Maynard GA, Murad MH, et al. Management of Individuals With Diabetes at High Risk for Hypoglycemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Dec 7; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36477488>
22. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA, Annan F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(October):205–26.
23. International Health Technology A Database SVO. Insulin lispro: a critical health technology evaluation [Internet]. 1999 [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://database.inahta.org/article/738>
24. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(6):1–80.
25. Holcombe JH, Zaluni S, Arora SK, Mast CJ. Comparison of Insulin Lispro with Regular Human Insulin for the Treatment of Type 1 Diabetes in Adolescents.
26. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bpharm HB. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: A meta-analysis. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2009 Feb 17;180(4):385–97.
27. Ferguson SC, Strachan MWJ, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: A comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(4):285–91.
28. Garg S, Carmain J, Braddy K, Anderson J, Jennings M, Chase H. Pre-meal Insulin Analogue Insulin Lispro vs Humulin® R Insulin Treatment in Young Subjects with Type 1 Diabetes.
29. The National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. 2015. p. 89. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng18
30. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct 1;19:115–35.

X. ANEXOS

ANEXO 01 DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en bases de datos bibliográficas.

MEDLINE (PubMed)		
Nº	Término de búsqueda	Resultados
1	("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] or "diabetes 1" or "type 1 diabetes" or autoimmune diabetes or "Insulin Dependent Diabetes Mellitus 1")	107,794
2	((insulin lispro[MeSH Terms]) OR (lispro[MeSH Terms])) OR (lispro[Title/Abstract])	1449
3	(NPH[Title/Abstract] AND insulin[Title/Abstract]) OR ((((((insulin, nph[MeSH Terms]) OR (isophane insulin, regular[MeSH Terms])) OR (regular isophane insulin[MeSH Terms])) OR (hagedorn insulin, protamine[MeSH Terms])) OR (humulin[MeSH Terms])) OR (novolin[MeSH Terms]))	197,772
4	((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])	6,215,322
3	# 1 AND °#2 AND # 3 AND # 4	532

Fecha de búsqueda: 20 de diciembre del 2022

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

LILACS		
Nº	Término de búsqueda	Resultados
1	diabetes mellitus type 1 [words] AND lispro [words] AND regular [words]	5

Fecha de búsqueda: 20 de diciembre del 2022

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en CENTRAL

CENTRAL COCHRANE		
Nº	Término de búsqueda	Resultados
1	MeSH descriptor. (insulin lispro) explode all trees	606
2	MeSH descriptor. (diabetes mellitus, type 1) explode all trees	6154
3	MeSH descriptor (insulin) explode all trees	14442
4	#1 AND # 2 AND #3	1017

Fecha de búsqueda: 20 de diciembre del 2022

ANEXO 02. ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	2	0	GPC sobre diagnóstico (1), distinto tipo de publicación (1)
The National Institute for Health Care Excellence (NICE), Reino Unido	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	6	2	GPC sobre DM2 (3), GPC sobre diabetes gestacional (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	1	0	GPC en proceso de actualización (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	7	0	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá Diabetes Filter by product line, methods and guideline 7 0 Distinto tipo de publicación
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	0	0	
Catálogo maestro de Guías de Práctica Clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	13	1	GPC sobre DM2 (12)
Biblioteca del Ministerio de Salud – Guías Clínicas UAGE, Chile	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	4	1	GPC sobre DM2 (1), GPC sobre diabetes gestacional (1), GPC sobre retinopatía diabética (1)

Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	0	0	
American Diabetes Association (ADA), Estados Unidos	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	1	1	
American Association of Clinical Endocrinologist (AACE), Estados Unidos	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	1	1	
European Association for the study of diabetes (EASD)	Lispro insulin treatment, diabetes mellitus type 1	0	0	

ANEXO 03. ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Lispro Insuline	0	0	No se encontró
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Lispro Insuline	0	0	No se encontró
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS, Colombia)	Lispro Insuline	0	0	No se encontró
IHNATA	Lispro Insuline	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías de Salud e Investigación (IETSI), Perú	Lispro Insuline	0	0	No se encontró
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Lispro Insuline	1	1	Comparaban diferentes tipos de insulina en diferentes poblaciones al mismo tiempo
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Reino Unido	Lispro Insuline	0	0	No se encontró

ANEXO 04. MOTIVOS DE EXCLUSION DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
2	Iwamoto et al 2002	Pacientes con DM1 y DM2
3	Hermann et al 2001	No era un ensayo clínico
4	Conegero et al 2013	No comparan Lispro con NPH
5	Souza de Cazarim et al 2017	Pacientes con DM1 y DM2

ANEXO 05. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5^a. Características de los estudios incluidos

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipo de estudio incluido	N° de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Fullerton et al 2016	Fuentes: Ovid MEDLINE(R), EMBASE), Cochrane Central , Register of Controlled Trials (CENTRAL); ClinicalTrials.gov and the European (EU) Clinical Trials register. Estrategia de búsqueda: (Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot; (Lys\$B28 or B28Lys\$ or (lys\$ adj1 B28)).ti,ab,ot; (Pro\$B29 or B29Pro\$ or (pro\$ adj1 B29)).ti,ab,ot; humalog\$.ti,ab,ot,tn; (insulin\$ adj1 aspart\$).ti,ab,ot; (Asp\$B28 or B28Asp\$ or (asp\$ adj1 B28)).ti,ab,ot; (Novorapid\$ or Novolog\$).ti,ab,ot,tn;(Gulisin\$ or Glulysin\$).ti,ab,ot;(Glu\$B29 or B29Glu\$ or (glu\$ adj1 B29)).ti,ab,ot;(Lys\$B3 or B3Lys\$ or (lys\$ adj1 B3)).ti,ab,ot;Apidra\$.ti,ab,ot,tn; (insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot;((shortacting or fastacting or rapidacting) adj6 insulin\$).ti,ab,ot;((short\$ or fast\$ or rapid\$) adj1 acting adj6 insulin\$).ti,ab,ot;((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot; xp insulin/aa;Insulin Derivative/ or insulin aspart/ or insulin glulisine/ or insulin lispro/ or recombinant human insulin/ or short acting insulin/ or synthetic insulin/;exp Diabetes Mellitus/ Periodo de búsqueda: Ovid MEDLINE(R): Desde 1946 hasta 14 April 2015, EMBASE Desde 1988 a 2015,	ECA incluyendo población con DM1 (mayores de 18 años) que compararon análogos de insulina humana de acción rápida e insulina humana regular.	07 ECA (2 693 participantes) La duración de las intervenciones varió de 24 a 52 semanas con una media de alrededor de 37 semanas. No se incluyo gestantes.	Metaanálisis	LISPRO/NPH	Desenlaces primarios • •Episodios hipoglucémicos severos. OR: 1 IC95% = 0.56 – 1.8 Calidad de vida relacionada con la salud. Se presentaron resultados detallados: en la publicación solo se indicó brevemente que no hubo diferencias significativas entre los grupos y el informe del estudio presentó solo información sobre los períodos de estudio individuales, pero no Efectos adversos Hipoglicemia severa nocturna Los tres ensayos concluyeron que los análogos de insulina podrían ser beneficiosos para evitar la hipoglucemia nocturna. Sin	Department of Internal Medicine, University Hospital Graz; Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation; University of Graz, Austria. Un integrante del grupo elaborador declaro: ha recibido honorarios personales por asesorias y comités directivos de AstraZeneca, Eli Lilly y Novo Nordisk; y ha recibido honorarios personales como ponent de AstraZeneca y Novo Nordisk.

	semana 15), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); hasta marzo 2015, ClinicalTrials.gov and the European (EU) Clinica					embargo, ningún ensayo proporcionó resultados. Ganancia de peso MSD: -0.58[-1.77,0.62]	
CADH et al 2009	Fuentes: Ovid MEDLINE(R), EMBASE), Cochrane Central, BIOSIS PREVIEW nsulin Lispro/de [BIOSIS Previews thesaurus term] OR (insulin?(1n)analog? OR insulin?(1n)derivat? OR new()insulin? OR novel()insulin?)/ti,ab OR (133107()64()9 OR insulin?(2n)(Lys?)()28()B) OR (28()B)(Lys?)()29()B)(2n)insulin? OR Lispro? OR Humalog? OR B28 OR 28()B()lysine()29()B()prolineinsulin?)/ti,ab,id OR Lyspro?/ti,ab OR insulin()Lys()B28()Pro()B29/id OR RN=133107- 64-9 OR (116094()23()6 OR insulin?)aspart? OR B28()asp? OR Asp()B28 OR NovoLog OR NovoRapid OR NovoMix?)/ti,ab OR insulin()Asp()B28/id OR RN=116094-23-6 OR (insulin()glulisine OR apidra OR 207748()29()6 OR insulin()Lys()B3()Glu()B29 OR insulin()lysyl()B3()glutamyl()B29 OR B3()lysyl()B29()glutamylinsulin)/ti,ab,id OR RN=207748-29-6 OR (quick()acting()insulin? OR rapid()acting()insulin? OR rapidly()acting()insulin? OR short()acting()insulin? OR fast()acting()insulin? OR quick()acting()analog? OR rapid()acting()analog? OR rapidly()acting()analog? OR short()acting()analog? OR fast()acting()analog?)/ti,ab AND Diabetes Mellitus!/de [MeSH heading for Medline] OR (Insulin-Dependent Diabetes OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetes Insipidus OR Diabetes Mellitus OR "Maturity-Onset Diabetes of the Young" OR	ECA incluyendo población con DM1 niños, adolescentes , adultos que compararon LISPRO e insulina humana regular	68 ECA (2 693 participantes para análogos de acción corta LISPRO y Aspart en niños adolescentes y adultos	Metaanálisis	LISPRO/NPH	Niños y adolescentes Niños Hipoglicemia severa (n=222) 0.69 (0.24 to 2.01) Hipoglicemia nocturna (n=234) 0.96 (0.74 to 1.26) Adolescente Hipoglicemia severa (n=926) 1.00 (0.29 to 3.43) Hipoglicemia nocturna (n=926) 0.61 (0.57 to 0.64)	Esta investigación fue apoyada a través de una contribución financiera de Health Canada a CAMPUS.

	Non-InsulinDependent Diabetes Mellitus OR "Gestational Diabetes" OR						
Hocombe et al 2002		estudio abierto, aleatorizado y cruzado de 2 períodos. Durante un período inicial de 1 a 2 meses, todos los pacientes recibieron un régimen que consistía en insulina R 630	01 ECA (n=481)	Ensayo clínico	LISPRO/NPH	Adolescentes Las tasas de episodios de hipoglucemia por paciente durante 30 días fueron significativamente más bajas que durante el tratamiento con insulina NPH (4,02 + 4,5 frente a 4,37 f 4,5, respectivamente; P = 0,023). La tasa de hipoglucemia desde la medianoche hasta las 6 a. m. fue significativamente menor con insulina 634 LP en comparación con insulina R (1,0 k 1,9 frente a 1,7 f 2,6, respectivamente; P < 0,001) (

ANEXO 06. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Evaluación de la revisión sistemática con el instrumento AMSTAR 2

Ítems del instrumento	Fullerton et al (2016)	CADH (2009)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X	
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?		
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X	
13. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?		X
Puntaje	13/14	13/14

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Holcombe (2002)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	?
	Ocultamiento de la asignación	?
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	?
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	+
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	-
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	-
Otros sesgos	Otros sesgos	?
Comentarios Adicionales	Es un ensayo clínico cross over , el desenlace de calidad de vida fue evaluado a partir de un cuestionario que puede generar sesgo de memoria en los participantes	

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

ANEXO 08

Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (20)

Dominio	Item	NICE, 2015 (20)	NICE, 2016 (21)	ENDOCRINE SOCIETY, 2022(22)	MINSAL CHILE, 2013 (23)	ISPAD, 2018 (24)
Dominio 1 - Alcance y Objetivo	P1. El (los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	6	6	3	6	1
	P2. El (los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	6	6	6	6	2
	P3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5	6	5	6	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	78%	83%	61%	83%	28%
Dominio 2 - Participación de los grupos de interés	P4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	6	5	6	5
	P5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).	5	5	1	5	1
	P6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	6	6	5	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	78%	78%	44%	72%	44%
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración	P7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	6	6	6	2	1
	P8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	5	6	2	1
	P9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	5	6	2	1
	P10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	5	6	2	1
	P11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	6	2	2
	P12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	5	6	2	2
	P13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	5	6	2	1
	P14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	5	5	2	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	71%	71%	71%	17%	4%
Dominio 4 - La claridad de la presentación	P15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	6	6	1
	P16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5	5	6	6	3

	P17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	6	7	6	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	78%	78%	89%	83%	33%
Dominio 5 - Aplicabilidad	P18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4	4	6	4	1
	P19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	6	6	6	5	3
	P20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.	6	6	6	4	1
	P21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	4	1	5	1
	Puntaje promedio del dominio (%)	75%	75%	71%	67%	17%
Dominio 6 - Independencia Editorial	P22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	6	6	7	5	1
	P23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	6	6	6	6	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	83%	83%	92%	75%	33%
1. Valorar la calidad global de esta directriz . Puntuación: 1 (Calidad Menor) - 7 (Calidad Alta)		7	7	6	5	2
Promedio global		77%	78%	71%	66%	27%