

Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2019

Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 04-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

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

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

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 Regional de Salud Cusco.

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.

Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 04-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹
Patricia Caballero¹

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). Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 04-2019.

Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 04-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	13
III. MÉTODO	13
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES	19
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	20
VIII. FINANCIAMIENTO	20
IX. REFERENCIAS.....	21
X. ANEXOS	23

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección Regional de Salud Cusco.
- La deficiencia de la hormona del crecimiento (HC) es un trastorno poco frecuente con una prevalencia estimada a nivel mundial de 1 de cada 4000 durante la infancia. En Perú, no se cuenta con datos epidemiológicos respecto a esta condición. Su deficiencia produce efectos sobre el crecimiento, metabolismo y neurodesarrollo, afectando principalmente el funcionamiento cognitivo.
- En niños con deficiencia de HC, el tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento estimula el crecimiento lineal y mejora la velocidad de crecimiento. Cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde 1985. En Perú, cuenta con cinco registros sanitarios vigentes y seis registros con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la HC humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de HC.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Niños de 0-18 años con deficiencia de HC; **I:** HC humana recombinante; **C:** placebo o no intervención; **O:** Ganancia de talla, diferencias en la talla durante la adultez, calidad de vida, mortalidad, neoplasias.
- Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), una guía de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- El uso de HC en niños produjo un incremento significativo de la talla durante un periodo de tratamiento de 4 a 6 años, comparado con un grupo de control. Durante la adultez, la talla en los niños tratados con HC fue aprox. 4 cm superior respecto a los niños en el grupo control.
- Se reportó un incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con HC. El riesgo de neoplasias no fue consistente, una revisión sistemática reportó un incremento del riesgo de neoplasias en la población general, mientras que otra no encontró diferencias significativas en niños sobrevivientes de cáncer.
- Una ETS recomienda el uso de hormona de crecimiento humana recombinante para la falla de crecimiento asociada, entre otras condiciones, a la deficiencia de hormona de crecimiento.
- La GPC de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de los Estados Unidos recomienda el uso de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes con la finalidad de normalizar la estatura adulta y evitar la talla baja extrema.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza baja, y la restante como nivel de confianza medio. La GPC incluida obtuvo una puntuación superior al 57,4% en la valoración global de la calidad metodológica.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección Regional de Salud Cusco; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** Niños de 0-18 años con deficiencia de hormona de crecimiento; **I:** Hormona de crecimiento humana recombinante; **C:** placebo o no intervención; **O:** Ganancia de talla, diferencias en la talla durante la adultez, calidad de vida, mortalidad, neoplasias.

a. Cuadro clínico

La deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD) es un trastorno poco frecuente con una prevalencia estimada a nivel mundial de 1 de cada 4000 durante la infancia (1). En Perú, no se cuenta con datos epidemiológicos respecto a esta condición. En los niños, la principal manifestación de la deficiencia de hormona de crecimiento es la falla en el crecimiento. Sin embargo, su deficiencia también produce efectos sobre el metabolismo, incrementando la masa grasa y disminuyendo la masa magra, y sobre el neurodesarrollo, afectando principalmente el funcionamiento cognitivo.

b. Tecnología sanitaria

La hormona de crecimiento es una proteína que interviene en la regulación del crecimiento y en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, tanto de forma directa como indirecta a través de los factores de crecimiento similares a la insulina. En niños con deficiencia de GH, el tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento estimula el crecimiento lineal y mejora la velocidad de crecimiento. El evento adverso más común es el dolor de cabeza, aunque puede existir un riesgo ligeramente mayor de hipertensión intracraneal idiopática, aumento de la presión intraocular, deslizamiento de la epífisis femoral capital y empeoramiento de la escoliosis existente. Cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde 1985. En Perú, cuenta con cinco registros sanitarios vigentes y seis registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), una guía de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- En niños tratados con hormona de crecimiento durante cuatro a seis años, la ganancia promedio de estatura fue 1.20 DS (7.2 cm), en comparación con 0.34 DS (2.0 cm) en niños no tratados [diferencia de medias (DM): 0,79; IC 95%: 0,50 a 1,09; $p < 0,001$]. La estatura adulta alcanzada por el grupo tratado con hormona de crecimiento excedió a la de los controles, con una diferencia media de 0.65 DS (aproximadamente 4 cm) (IC 95%: 0,40 a 0,91; $p < 0,001$).
- La tasa de mortalidad estandarizada por todas las causas fue significativamente más alta en aquellos tratados con hormona de crecimiento (riesgo relativo [RR]: 1,19; IC 95%: 1,08 a 1,32, $p < 0,001$), sin diferencias significativas sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular o debido cáncer.
- En personas tratadas durante la infancia o adolescencia con hormona de crecimiento, la tasa global de incidencia estandarizada de neoplasias fue mayor en el grupo tratado con hormona de crecimiento, en el límite de la significancia estadística (RR: 1,36; IC 95%: 1,00 a 1,85, $p = 0,05$).
- En niños sobrevivientes de cáncer tratados con hormona de crecimiento, no se observó un incremento del riesgo de ocurrencia de una segunda neoplasia (razón de riesgos [OR]: 1,34; IC 95%: 0,92 a 1,96), ni del riesgo de recurrencia de la neoplasia primaria (OR: 0,57; IC 95%: 0,31 a 1,02).
- Una ETS recomienda el uso de hormona de crecimiento humana recombinante para la falla de crecimiento asociada, entre otras condiciones, a la deficiencia de hormona de crecimiento.

Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 04-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- La GPC de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de los Estados Unidos recomienda el uso de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes con la finalidad de normalizar la estatura adulta y evitar la talla baja extrema.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza baja, y la restante como nivel de confianza medio. La GPC incluida obtuvo una puntuación superior al 57,4% en la valoración global de la calidad metodológica.

CONCLUSIONES

- El uso de hormona de crecimiento en niños produjo un incremento significativo de la talla durante un periodo de tratamiento de 4 a 6 años, comparado con un grupo de control. Estas diferencias se mantuvieron hasta la adultez, con una estatura aproximadamente 4 cm superior en los niños tratados con hormona de crecimiento respecto a los niños en el grupo control.
- Se reportó un incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con hormona de crecimiento, mientras que el riesgo de neoplasias no fue consistente, una revisión sistemática reportó un incremento del riesgo de neoplasias en la población general, mientras que otra no encontró diferencias significativas en niños sobrevivientes de cáncer.
- Una ETS recomienda el uso de hormona de crecimiento humana recombinante para la falla de crecimiento asociada, entre otras condiciones, a la deficiencia de hormona de crecimiento.
- La GPC de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de los Estados Unidos recomienda el uso de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes con la finalidad de normalizar la estatura adulta y evitar la talla baja extrema.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza baja, y la restante como nivel de confianza medio. La GPC incluida obtuvo una puntuación superior al 57,4% en la valoración global de la calidad metodológica.

PALABRAS CLAVES: Hormona del crecimiento, evaluación de la tecnología biomédica.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud de la Dirección Regional de Salud Cusco. 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 la institución solicitante se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

El hipopituitarismo se refiere a la disminución de la secreción de una o más hormonas hipofisarias, causada por enfermedad hipofisaria o hipotalámica. Sus manifestaciones clínicas dependen de la causa, tipo y gravedad del déficit hormonal. En la mayoría de etiologías, la secreción de hormona de crecimiento tiene una mayor probabilidad de verse afectada (2).

La deficiencia de la hormona del crecimiento (GHD) es un trastorno poco frecuente con una prevalencia estimada a nivel mundial de 1 de cada 4000 durante la infancia (1). En Perú, no se cuenta con datos epidemiológicos respecto a esta condición.

El diagnóstico de la deficiencia de hormona de crecimiento en la infancia y adolescencia presentan algunas controversias. La medición al azar de concentraciones de hormona de crecimiento en suero no tiene valor clínico debido a que su secreción es pulsátil y la mayoría de pulsos ocurren durante la noche. Por esta razón, se utilizan pruebas provocativas utilizando estímulos fisiológicos o farmacológicos. La falta de un estándar de oro para el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento ha llevado al desarrollo de niveles de corte algo arbitrarios (1).

En los niños, la principal manifestación de la deficiencia de hormona de crecimiento es la falla en el crecimiento. Sin embargo, su deficiencia también produce efectos sobre el metabolismo, incrementando la masa grasa y disminuyendo la masa magra, y sobre el neurodesarrollo, afectando principalmente el funcionamiento cognitivo (3).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

b. Tecnología sanitaria

La hormona de crecimiento es una proteína que interviene en la regulación del crecimiento y en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, tanto de forma directa como indirecta a través de los factores de crecimiento similares a la insulina. En niños con deficiencia de GH, el tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento estimula el crecimiento lineal y mejora la velocidad de crecimiento.

La hormona de crecimiento humana recombinante, se ha usado hace más de 30 años, reemplazando a la hormona de crecimiento anteriormente extraída de la hipófisis de cadáveres, la cual tenía una disponibilidad escasa y se relacionó con la posible transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (4).

El tratamiento de niños con hormona de crecimiento humana recombinante es generalmente seguro. El evento adverso más común es el dolor de cabeza. Además, puede existir un riesgo ligeramente mayor de hipertensión intracraneal idiopática, aumento de la presión intraocular, deslizamiento de la epífisis femoral capital y empeoramiento de la escoliosis existente. Se desconoce si estos son efectos secundarios o si están relacionados con el rápido crecimiento inducido por la hormona del crecimiento. El seguimiento de pacientes tratados con hormona de crecimiento no sugiere un mayor riesgo de malignidad, aunque la duración del seguimiento es relativamente corta. Del mismo modo, la hormona de crecimiento no parece aumentar el riesgo de malignidad secundaria en niños sobrevivientes de cáncer infantil (4).

La dosis recomendada para el tratamiento de deficiencia de hormona de crecimiento es 0,16 a 0,24 mg/kg/semana administrados subcutáneamente (4).

El tratamiento debe iniciarse a la edad más temprana posible para lograr la mayor respuesta de crecimiento. La administración de la hormona del crecimiento en la noche a veces se sugiere en base a la lógica de que esto produce patrones más fisiológicos de la hormona del crecimiento. Sin embargo, no hay evidencia firme de que este enfoque sea más efectivo que la administración en otro momento del día (4).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

La hormona de crecimiento recombinante humana cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la deficiencia de hormona de crecimiento en niños desde el año 1985 (4). En Perú, cuenta con cinco registros sanitarios vigentes y seis registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales (5).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (6), el costo de tratamiento mensual con hormona de crecimiento en un niño de 30 kilos de peso, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes asciende a S/. 3 808,48 (Tres mil ochocientos ocho con 48/100 nuevos soles).

Tabla 2. Costos del medicamento por un mes de tratamiento.

Indicación	Nombre del medicamento*	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada	N° de ampollas al mes	Costo total (S/.)
Deficiencia de hormona de crecimiento	Genotropin® 16 UI (5,3 mg)	952,12	**	04	S/. 3 808,48

* Los precios corresponden al más bajo en el sector público

** Considerando un niño de 30 kg de peso, la dosis por unidad comercial sería de 0,17 mg/kg/semana (la dosis estándar recomendada asciende a 0,16 a 0,24 mg/kg/semana)

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (7)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento? (**Tabla 3**).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Niños de 0-18 años con deficiencia de hormona de crecimiento
I	Hormona de crecimiento humana recombinante
C	Placebo
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ganancia de talla, diferencias en la talla durante la adultez, calidad de vida <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad, neoplasias

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento (**Tabla 3**), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 29 de octubre de 2019. 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 se presentan 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. En caso de hallar más de una revisión sistemática que reporte

Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 04-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

información sobre un mismo desenlace, se preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

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 (8). 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 (9), 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 (10), 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

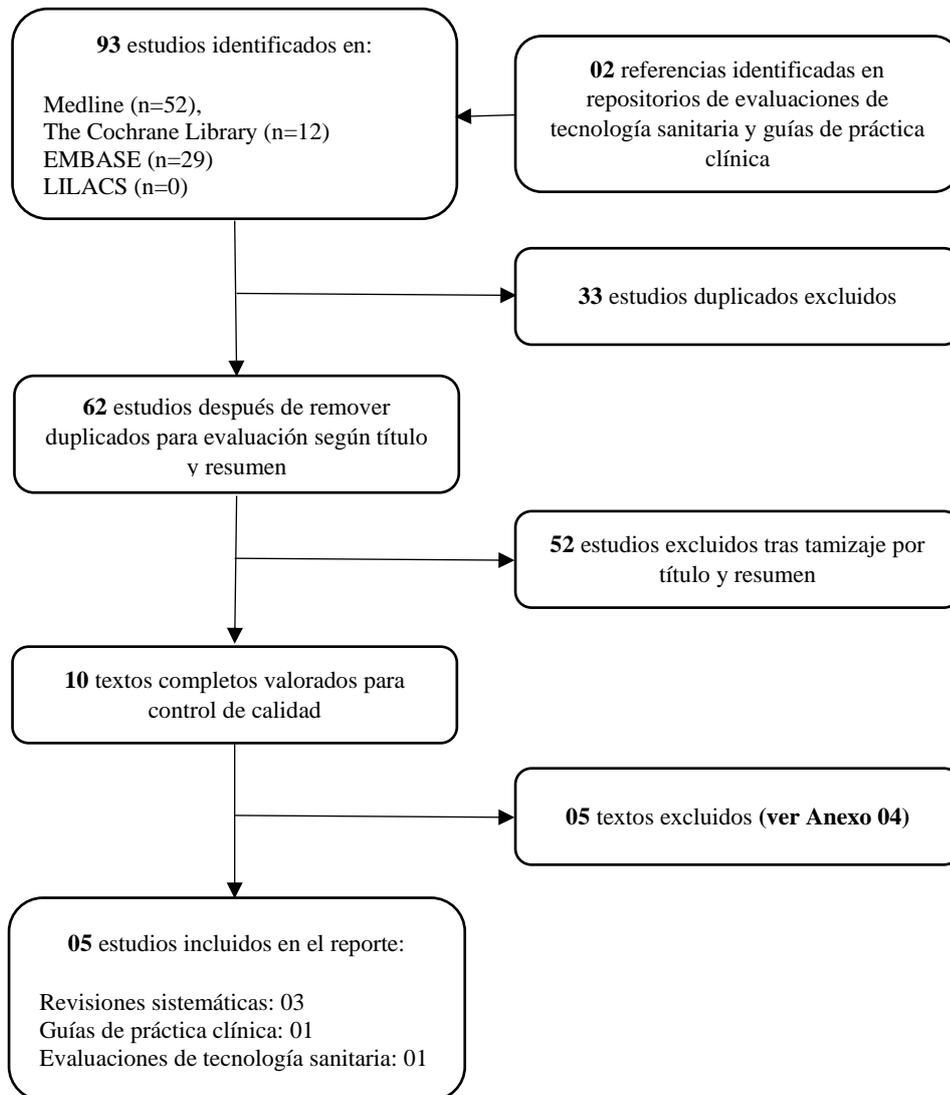
Se identificaron tres revisiones sistemáticas (11–13), una guía de práctica clínica (14) y una evaluación de tecnología sanitaria (15), que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (Figura 1).

Una revisión sistemática publicada en el 2011 aportó información sobre los desenlaces de eficacia. Los desenlaces de seguridad fueron respondidos por dos revisiones sistemáticas publicadas en el 2014 y 2018. Todas las revisiones sistemáticas incluyeron estudios en poblaciones con baja estatura tratados con hormona de crecimiento, sin distinguir el origen de esta deficiencia.

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

La guía de práctica clínica (GPC) identificada fue desarrollada por la Sociedad de Endocrinología Pediátrica (PES, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos y publicada en el año 2016 (14).

Las evaluación de tecnología sanitaria identificada fue desarrollada por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el año 2010 (15).

b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

a) Ganancia de talla

En el grupo de niños con talla baja (<-2 desviaciones estándar (DS) por debajo de la media) tratados con hormona de crecimiento durante 4 a 6 años, la ganancia promedio de estatura fue 1.20 DS (7.2 cm), en comparación con 0.34 DS (2.0 cm) en niños no tratados [diferencia de medias (DM): 0,79; IC 95%: 0,50 a 1,09; p<0,001] (12).

b) Diferencias en la talla durante la adultez

El promedio de estatura adulta fue -1,52 DS en los niños tratados con hormona de crecimiento y -2,30 DS para niños no tratados. La estatura adulta alcanzada por aquellos en el grupo tratado con hormona de crecimiento excedió significativamente la de los controles, con una diferencia media de 0.65 DS (aproximadamente 4 cm) (IC 95%: 0,40 a 0,91; p<0,001) (12).

Cabe mencionar que se informó una amplia variabilidad individual en la respuesta a la terapia con hormona de crecimiento en todos los estudios incluidos en el meta-análisis. Los principales predictores de la estatura adulta fueron la edad temprana al inicio de la terapia, la dosis de la hormona del crecimiento, la longitud al nacer, la diferencia entre la estatura y la estatura media de los padres y el retraso en la edad ósea.

Resultados relacionados con la seguridad

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

a) Mortalidad

En una revisión sistemática de estudios de cohortes con un total de 24 456 pacientes tratados durante la infancia o adolescencia con hormona de crecimiento, la tasa de mortalidad estandarizada por todas las causas fue significativamente más alta en aquellos tratados con hormona de crecimiento (riesgo relativo [RR]: 1,19; IC 95%: 1,08 a 1,32, $p < 0,001$), sin diferencias significativas sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular o debido cáncer (11).

b) Neoplasias

En una revisión sistemática de estudios de cohortes incluyendo un total de 24 456 pacientes tratados durante la infancia o adolescencia con hormona de crecimiento, la tasa global de incidencia estandarizada de neoplasias fue mayor en el grupo tratado con hormona de crecimiento, en el límite de la significancia estadística (RR: 1,36; IC 95%: 1,00 a 1,85, $p = 0,05$) (11).

En una revisión sistemática de estudios observacionales incluyendo 512 niños sobrevivientes de cáncer tratados con hormona de crecimiento, no se observó un incremento del riesgo de ocurrencia de una segunda neoplasia (razón de riesgos [OR]: 1,34; IC 95%: 0,92 a 1,96), ni del riesgo de recurrencia de la neoplasia primaria (OR: 0,57; IC 95%: 0,31 a 1,02) (13).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

Una ETS desarrollada por The National Institute for Health and Care Excellence en el año 2010, recomienda el uso de hormona de crecimiento humana recombinante para la falla de crecimiento asociada, entre otras condiciones, a la deficiencia de hormona de crecimiento. Asimismo, se indica que el tratamiento con hormona de crecimiento debe suspenderse si: a) la velocidad de crecimiento aumenta menos del 50% desde el inicio en el primer año de tratamiento, b) se aproxima a la estatura final y la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm de crecimiento total en 1 año, c) hay problemas insuperables con la adherencia o d) se alcanza la estatura final.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

La GPC de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de los Estados Unidos recomienda el uso de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes con la finalidad de normalizar la estatura adulta y evitar la talla baja extrema (Recomendación fuerte). Se recomienda una dosis inicial de 0,16 a 0,24 mg/kg/semana, con individualización de las siguientes dosis (Recomendación fuerte). Asimismo, se recomienda no continuar el tratamiento si se alcanza una velocidad de crecimiento inferior a 2 – 2,5 cm al año (Recomendación fuerte).

Evaluaciones económicas

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

c. Evaluación de calidad

Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo (11,12), y la restante como nivel de confianza bajo (13) (**Anexo 05a**). La GPC incluida obtuvo una puntuación de 57,4% en la valoración global de la calidad metodológica y 58,9% en el dominio de rigor de elaboración (**Anexo 07b**).

V. CONCLUSIONES

- El uso de HC en niños produjo un incremento significativo de la talla durante un periodo de tratamiento de 4 a 6 años, comparado con un grupo de control. Durante la adultez, la talla en los niños tratados con HC fue aprox. 4 cm superior respecto a los niños en el grupo control.
- Se reportó un incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa en pacientes tratados con HC. El riesgo de neoplasias no fue consistente, una revisión sistemática reportó un incremento del riesgo de neoplasias en la población general, mientras que otra no encontró diferencias significativas en niños sobrevivientes de cáncer.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- Una ETS recomienda el uso de hormona de crecimiento humana recombinante para la falla de crecimiento asociada, entre otras condiciones, a la deficiencia de hormona de crecimiento.
- La GPC de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de los Estados Unidos recomienda el uso de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes con la finalidad de normalizar la estatura adulta y evitar la talla baja extrema.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza baja, y la restante como nivel de confianza medio. La GPC incluida obtuvo una puntuación superior al 57,4% en la valoración global de la calidad metodológica.

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. PC 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.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

IX. REFERENCIAS

1. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Arch Dis Child. 2016;101(1):96-100.
2. Capatina C, Wass JAH. Hypopituitarism: growth hormone and corticotropin deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(1):127-41.
3. Stagi S, Scalini P, Farello G, Verrotti A. Possible effects of an early diagnosis and treatment in patients with growth hormone deficiency: the state of art. Ital J Pediatr. 2017;43(1):81.
4. Richmond E, Rogol AD. Treatment of growth hormone deficiency in children, adolescents and at the transitional age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30(6):749-55.
5. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 15 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
6. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
7. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 15 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
8. 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.
9. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.
10. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
11. Deodati A, Ferroli BB, Cianfarani S. Association between growth hormone therapy and mortality, cancer and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis. Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc. 2014;24(4):105-11.
12. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. BMJ. 2011;342(8900488, bmj, 101090866):c7157.
13. Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, et al. GH Therapy in Childhood Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(8):2794-801.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

14. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(6):361-97.
15. The National Institute for Health and Care Excellence. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children (TA188). Londres, Inglaterra: NICE; 2010.
16. Tsoi K.K.F., Chan J.Y.C., Chan F.C.H., Hirai H.W., Kwok T.C.Y., Wong S.Y.S. Monotherapy Is Good Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(1):121-30.
17. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(1):170-8.
18. Dou K-X, Tan M-S, Tan C-C, Cao X-P, Hou X-H, Guo Q-H, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):126.
19. Yang Y, Bai X, Yuan X, Zhang Y, Chen S, Yang H, et al. Efficacy and safety of long-acting growth hormone in children with short stature: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2019;65(1):25-34.
20. Wang Z-F, Chen H-L. Growth hormone treatment and risk of recurrence or development of secondary neoplasms in survivors of pediatric brain tumors. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2014;21(12):2155-9.
21. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* septiembre de 2010;14(42):1-209, iii-iv.
22. Loftus J, Heatley R, Walsh C, Dimitri P. Systematic review of the clinical effectiveness of Genotropin (somatropin) in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 2010;23(6):535-51.
23. Bryant J, Cave C, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004440.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

X. ANEXOS

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline, Embase y The Cochrane Library, vía OVID

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Human Growth Hormone/	27281
2	(growth adj2 hormone).ti.	69303
3	(GH and therapy).ti.	1091
4	somatropin.ti,ab.	822
5	1 or 2 or 3 or 4	82742
6	(child* or p?ediatric* or infant*).ti,ab.	4052906
7	5 and 6	15594
8	(systematic review or meta-analysis).pt. or (systematic review or meta-analysis).ti.	472120
9	7 and 8	115
10	(spa or spanish or eng or english).lg.	55836070
11	9 and 10	108
12	(Conference Abstract or Miscellaneous or Comparative Study or Journal: Conference Abstract).pt.	5835092
13	11 nor 12	93
	The Cochrane Library	12
	EMBASE	29
	Medline	52

Fecha de búsqueda: 29 de octubre de 2019

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	growth hormone [Palabras del título]	0

Fecha de búsqueda: 29 de octubre de 2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Pediatric Endocrine Society (PES)	Education/Training/Resources - Educational Resources for Professionals - Guidelines, Consensus, Statements, Reviews	1	1	
World Health Organization	Growth	1	0	Diferente tipo de publicación (1)
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Guidance – Clinical guidance- Growth hormone	5	0	Diferente patología (2)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Growth	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Growth – Product line: Methods and guidelines	2	0	Diferente tipo de publicación (1)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Crecimiento	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Crecimiento	5	0	Diferente patología (2), diferente tipo de publicación (3)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Crecimiento	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Crecimiento	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Crecimiento	1	0	No incluye terapia hormonal (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Crecimiento	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Crecimiento	0	0	

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

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	Growth hormone	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Hormona de crecimiento	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Hormona de crecimiento	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Growth hormone Filter by product line, Health Technology Assessment	13	0	Diferentes patologías (13)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Hormona de crecimiento	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Filtro: Autor DIGEMID, Hormona de crecimiento	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Growth hormone Filter: Technology appraisal guidance, published	4	1	GPC en adultos (1), GPC desactualizada (1), diferente patología (1)

Hormona de crecimiento humana recombinante para el tratamiento de niños con deficiencia de hormona de crecimiento

Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 04-2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Yang <i>et al.</i> (19)	Diferente tecnología
2	Wang <i>et al.</i> (20)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
3	Takeda <i>et al.</i> (21)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
4	Loftus <i>et al.</i> (22)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
5	Bryant <i>et al.</i> (23)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas

ANEXO 05

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

ANEXO 5a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (8)

Ítem	Descripción del ítem	Deodati, 2014 (11)	Deodati, 2011 (12)	Tamhane, 2018 (13)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si	Si
2	¿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?	No	No	Si
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No	No
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si	Si	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	No	No
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	No	No
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si parcial	Si parcial	Si parcial
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si	Si
9	¿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?	Si	Si	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
11	Si se realizó un meta-análisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si	Si
12	Si se realizó el meta-análisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si	Si
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
14	¿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
15	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?	Si	Si	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	No	No	No
	Debilidades críticas	1	1	0
	Debilidades no críticas	5	5	5
	Nivel de confianza	Baja	Baja	Media

Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 5b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (10)

Dominio	Ítems	PES, 2016 (14)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	4
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	3
	Puntaje promedio del dominio (%)	52,4
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3
Puntaje promedio del dominio (%)	58,9	
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	4
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	3
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	3
	Puntaje promedio del dominio (%)	42,9
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	3
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1
Valoración global de la GPC		5
Promedio global (%)		57,4