# Material Suplementario

## Material suplementario 1. Búsquedas sistemáticas para cada pregunta clínica

**Pregunta 1. En pacientes con sospecha de hemofilia A o B, ¿cómo se confirma el déficit de los factores VIII o IX?**

**Criterios de elegibilidad de los Estudios:**

* **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
* **Tipo de participantes:** Pacientes con sospecha de hemofilia A o B
* **Tipo de intervención / comparador:** Método cromogénico / método coagulométrico (de una etapa)
* **Tipo de desenlaces:** Razón de verosimilitud (+) o (-), Área bajo la curva, curva ROC, DOR (odds ratio diagnóstico), Sensibilidad, Especificidad

**Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: diciembre 2020 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept] |
| #2 | Intervención / Comparador | (one-stage[TIAB] OR two-stage [TIAB] OR chromogenic\* [TIAB] OR coagulometric[TIAB] OR coagulation[TIAB] OR coag\*[TIAB]) AND assay\*[TIAB] |
| #3 | Tipo de estudio 1 | ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit\*[tiab] or specificit\*[tiab] or predictive value\*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab] or likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab] or ROC curv\*[tiab] or AUC[tiab] or receiver operative characteristic[tiab] or accurac\*[tiab]) |
| #4 | Tipo de estudio 2 | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #5 | Término final | #1 AND #2 AND (#3 OR #4) |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de estudios** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 157 |
| Artículos evaluados a texto completo | 12 |
| Estudios incluidos en la revisión | 00 |

**Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 1:** |  |  |
| * Gomez K, Chitlur M; GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. Thromb Haemost. 2013 Apr;109(4):738-43. doi: 10.1160/TH12-02-0108. Epub 2013 Jan 31 | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, Hart DP, Ko RH, Perry D, Platton S, Tan-Castillo D, Young G, Luddington RJ. A computer-based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. J Thromb Haemost. 2016 Apr;14(4):757-64. doi: 10.1111/jth.13253. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26748742. | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay. J Thromb Thrombolysis. 2014;37(2):210-5. doi: 10.1007/s11239-013-0910-3. PMID: 23504571. | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Wojtasinska E, Rupa-Matysek J, Dziatkiewicz-Warkocz P, Kozlowska-Skrzypczak M, Gil L. Comparative Analysis of the Coagulometric and Chromogenic Methods for the Determination of Factor VIII Activity in the Plasma of Patients Suspected with Blood Coagulation Disorders [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4 (Suppl 1). | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. Semin Thromb Hemost. 2002 Jun;28(3):247-56. doi: 10.1055/s-2002-32658. PMID: 12098084. | RN | Fue una revisión narrativa, no realizó una búsqueda sistemática de la evidencia |
| * van Moort I, Meijer P, Priem-Visser D, van Gammeren AJ, Péquériaux NCV, Leebeek FWG, Cnossen MH, de Maat MPM. Analytical variation in factor VIII one-stage and chromogenic assays: Experiences from the ECAT external quality assessment programme. Haemophilia. 2019 Jan;25(1):162-169. doi: 10.1111/hae.13643. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30488994; PMCID: PMC6916413. | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Hubbard AR, Curtis AD, Barrowcliffe TW, Edwards SJ, Jennings CA, Kemball-Cook G. Assay of factor VIII concentrates: Comparison of the chromogenic and two-stage clotting assays. Thromb Res. 1986 Dec;44(6):887–91. | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Arai N, Kikuchi R, Matsushita T. Performance evaluation of Revohem™ FVIII chromogenic and Revohem™ FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. Int J Lab Hematol. 2019 Oct;41(5):664-670. doi: 10.1111/ijlh.13083. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31271527. | EO | El estudio no valoró desenlaces ni intervenciones de interés para la PICO |
| * Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. J Thromb Haemost. 2016 Jul;14(7):1428-35. doi: 10.1111/jth.13348. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27107268. | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Kihlberg K, Strandberg K, Rosén S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. Haemophilia. 2017 Jul;23(4):620-627. doi: 10.1111/hae.13219. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28440032. | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. Haemophilia. 2018 May;24(3):492-501. doi: 10.1111/hae.13446. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29488668. | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |

**Artículos evaluados a texto completo e incluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 1:** |  |
| * No se incluyeron citaciones | - |

**Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cuál es la metodología de laboratorio de elección para el dosaje de inhibidores?**

**Criterios de elegibilidad de los Estudios:**

* **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
* **Tipo de participantes:** Pacientes con sospecha de inhibidores en hemofilia A o B
* **Tipo de intervención / comparador:** Nijmegen Bethesda / Bethesda
* **Tipo de desenlaces:** Incidencia de aparición de inhibidores, Razón de verosimilitud (+) o (-), Repetitividad: Bland Alman, Área bajo la curva, curva ROC, DOR (odds ratio diagnóstico), Sensibilidad, Especificidad, Falsos positivos, Falsos negativos, Verdaderos positivos, Verdaderos negativos

**Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: enero 2021 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept] |
| #2 | Intervención / Comparador | (Bethesda [TIAB] OR Bethesda Modified [TIAB] OR Bethesda Modif\* [TIAB] OR Nijmegen[TIAB]) AND assay\*[TIAB] |
| #3 | Tipo de estudio 1 | ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit\*[tiab] or specificit\*[tiab] or predictive value\*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab] or likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab] or ROC curv\*[tiab] or AUC[tiab] or receiver operative characteristic[tiab] or accurac\*[tiab]) |
| #4 | Tipo de estudio 2 | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #5 | Término final | #1 AND #2 AND (#3 OR #4) |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de estudios** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 85 |
| Artículos evaluados a texto completo | 09 |
| Estudios incluidos en la revisión | 01 |

**Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 2:** |  |  |
| * Verbruggen B , van Heerde WL , Laros-van Gorkom BA . Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen . Semin Thromb Hemost . 2009 ; 35 ( 8 ): 752 - 759 | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Duncan E, Collecutt M, Street A. Nijmegen- Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors . Methods Mol Biol . 2013 ; 992 : 321 - 333 | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Torita S, Suehisa E , Kawasaki T , et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method . Blood Coagul Fibrinolysis. 2011 ; 22 ( 3 ): 185 - 189 | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory identification of factor VIII inhibitors in the real world: the experience from Australasia . Haemophilia . 2010 ; 16 ( 4 ): 662 - 670 | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D, Dunkley SM. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. Thromb Res . 2013 ; 132 ( 6 ): 735 - 741 | RN | Fue una revisión narrativa, no realizó una búsqueda sistemática de la evidencia |
| * Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. Methods Mol Biol. 2017; 1646: 295 - 304 | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Miller CH . Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review . Haemophilia . 2018 ; 24 ( 2 ): 186 – 197 | EO | El estudio no valoró desenlaces de interés para la PICO |
| * Verbruggen B , Dardikh M , Polenewen R , van Duren C , Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop . J Thromb Haemost . 2011 ; 9 ( 10 ): 2003 - 2008 . | EO | El estudio no valoró desenlaces ni intervenciones de interés para la PICO |

**Artículos evaluados a texto completo e incluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 2:** |  |
| * Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. Semin Thromb Hemost. 2009 Nov;35(8):786-93. | EO |

**Pregunta 3. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es la herramienta de elección para valorar la salud articular?**

**Criterios de elegibilidad de los Estudios:**

* **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
* **Tipo de participantes:** Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B
* **Tipo de intervención / comparador:** Herramientas para valorar salud articular\*
* **Tipo de desenlaces:** Razón de verosimilitud (+) o (-), Área bajo la curva, Curva ROC, DOR (odds ratio diagnóstico), Sensibilidad, Especificidad

(\*) ***Herramientas para valorar salud articular***: Examen físico (puntaje de articulaciones ortopédicas de la FMH / Escala de Gilbert, Examen físico de Colorado (CPE), Puntuación conjunta de Petrini (PJS) / Puntuación de Estocolmo, Puntaje de salud de las articulaciones de la hemofilia (HJHS) versión 1.0, 2.0, 2.1); Imágenes por radiografía (Puntuación de Petterson, Puntuación de Arnold Hilgartner); Imágenes por resonancia magnética (Puntaje progresivo de América del Norte / Puntaje de Denver, Puntaje de resonancia magnética progresiva, Puntaje Europeo aditivo, Puntaje de resonancia magnética compatible, Escala IPSG MRI (grupo de estudio de profilaxis internacional); Imágenes por ultrasonido (HEAD-US -detección temprana de artropatía por hemofilia- con ultrasonido, todas las escalas de ultrasonido disponibles).

**Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: marzo 2021 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | (haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB]) |
| #2 | Intervención / Comparador | (Measurement[TIAB] or tool[TIAB] or "clinical tools"[TIAB]) AND (joint\*[TIAB] or "joint health"[TIAB] or "joint stability"[TIAB]) |
| #3 | Tipo de estudio | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #4 | Término final | #1 AND #2 AND #3 |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de estudios** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 07 |
| Artículos evaluados a texto completo | 02 |
| Estudios incluidos en la revisión | 00 |

**Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 3:** |  |  |
| * Gouw SC, Timmer MA, Srivastava A, de Kleijn P, Hilliard P, Peters M, Blanchette V, Fischer K. Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. Haemophilia. 2019 Jan;25(1):e1-e10. | RS | La RS no evaluó los desenlaces planteados para la PICO de diagnóstico. |
| * Stephensen D, Drechsler WI, Scott OM. Outcome measures monitoring physical function in children with haemophilia: a systematic review. Haemophilia. 2014 May;20(3):306-21. | RS | La RS no evaluó los desenlaces planteados para la PICO de diagnóstico. |

**Artículos evaluados a texto completo e incluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 3:** |  |
| * No se incluyeron citaciones | - |

**Pregunta 4. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es el estudio de imágenes para la valoración de sangrado?**

**Criterios de elegibilidad de los Estudios:**

* **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
* **Tipo de participantes:** Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B con sospecha de sangrado articular
* **Tipo de intervención / comparador:** Ecografía / Resonancia magnética nuclear
* **Tipo de desenlaces:** Razón de verosimilitud (+) o (-), Área bajo la curva, Curva ROC, DOR (odds ratio diagnóstico), Sensibilidad, Especificidad

**Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: febrero 2021 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB] |
| #2 | Intervención / Comparador | ultrasound[TIAB] OR ultrasonography[TIAB] OR sonography[TIAB] OR "Ultrasonography"[Mesh] OR "Ultrasonics"[Mesh] OR  "Diagnostic Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[TIAB] OR MRI[TIAB] or "MR Imaging"[TIAB] |
| #3 | Tipo de estudio 1 | ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit\*[tiab] or specificit\*[tiab] or predictive value\*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab] or likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab] or ROC curv\*[tiab] or AUC[tiab] or receiver operative characteristic[tiab] or accurac\*[tiab]) |
| #4 | Tipo de estudio 2 | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #5 | Término final | #1 AND #2 AND (#3 OR #4) |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de estudios** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 24 |
| Artículos evaluados a texto completo | 02 |
| Estudios incluidos en la revisión | 01 |

**Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 4:** |  |  |
| * Boehlen F, Graf L, Berntorp E. Outcome measures in haemophilia: a systematic review. Eur J Haematol Suppl. 2014 Aug; 76:2-15. | RS | Estrategia de búsqueda solo una base de datos, del 2000 al 2011. No compara y evalúa los desenlaces establecidos en la PICO. |

**Artículos evaluados a texto completo e incluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 4:** |  |
| * Ligocki CC, Abadeh A, Wang KC, Adams-Webber T, Blanchette VS, Doria AS. A systematic review of ultrasound imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults. Haemophilia. 2017 Jul;23(4):598-612. | RS |

**Pregunta 5. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el tratamiento profiláctico?**

**Criterios de elegibilidad de los Estudios:**

* **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas y Ensayos clínicos aleatorizados
* **Tipo de participantes:** Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B, con y sin inhibidores
* **Tipo de intervención / comparador:** Tratamiento profiláctico (a dosis baja, intermedia, o alta) / Tratamiento episódico o a demanda
* **Tipo de desenlaces:** Mortalidad, Tasa anualizada de sangrado (TAS), Tasa anualizada de hemorragia articular (TAHA), Puntaje de salud articular con hemofilia-2.1 (HJHS 2.1), Puntuación de Petterson, Detección temprana de artropatía por hemofilia con ultrasonido (HEAD ‐ US), Calidad de vida, Eventos adversos

**Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed – Búsqueda de RS** | | |
| Fecha de búsqueda: junio 2021 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | (haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB]) |
| #2 | Intervención / Comparador | (prophyla\*[TIAB] OR episodic[TIAB] OR target[TIAB]) |
| #3 | Tipo de estudio | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #4 | Término final | #1 AND #2 AND #3 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed – Búsqueda de ECA** | | |
| Fecha de búsqueda: junio 2021 | | |
| Filtros:   * Últimos 10 años | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | (haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[TIAB] OR "Factor VIII Deficiency"[TIAB]) |
| #2 | Intervención / Comparador | (prophyla\*[TIAB] OR episodic[TIAB] OR target[TIAB]) |
| #3 | Tipo de estudio | "Randomized Controlled Trial"[PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase III"[PT] OR "Clinical Trial, Phase II"[PT] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR (random\*[TIAB]) OR ((randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] OR clinical[TIAB] OR control\*[TIAB]) AND trial[TIAB]) OR ((singl\*[TIAB] OR doubl\*[TIAB] OR trebl\*[TIAB] OR tripl\*[TIAB]) AND (blind\*[TIAB] OR mask\*[TIAB])) OR (“Placebos”[Mesh] OR placebo\*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB] OR “cross over”[TIAB]) AND (design\*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure\*[TIAB] OR trial\*[TIAB])) |
| #4 | Término final | #1 AND #2 AND #3 |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de RS** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 74 |
| Artículos evaluados a texto completo | 07 |
| Estudios incluidos en la revisión | 03 |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de ECA** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 354 |
| Artículos evaluados a texto completo | 09 |
| Estudios incluidos en la revisión | 06 |

**Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 5: Búsqueda de RS** |  |  |
| * Valentino LA, Khair K. Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: treatment options and considerations. Expert Rev Hematol. 2020 Jul;13(7):731-743. | RN | Estudio incluyó los componentes de la PICO, pero no cumple con la rigurosidad metodológica necesaria. |
| * Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003429. | RS | Estudio incluyó los componentes de la PICO, aunque los estudios incluidos datan hasta el año2005. |
| * Van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. Haemophilia. 2002 Mar;8 Suppl 2:43-6. | RN | Estudio evaluó los componentes de la pregunta PICO, no obstante, incluyó solo estudios observacionales. |
| * Valentino LA. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. Haemophilia. 2010 Mar;16(2):263-71. | RS | Estudio evaluó los beneficios de un producto farmacéutico FEIBA. |

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 5: Búsqueda de ECA** |  |  |
| * Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I, Maas Enriquez M, Schwartz L, Ingerslev J; LipLong Study Investigators. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients. A randomised, active-controlled, double-blind study. Thromb Haemost. 2012 Nov;108(5):913-22. | ECA | Estudio evaluó la eficacia de un mismo producto farmacéutico, pero disuelto en un diferente solvente. |
| * Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong WY; Prophylaxis Study Group. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost. 2012 Mar;10(3):359-67. | ECA | Estudio evaluó el efecto de la profilaxis intermedia o alta dosis, comparada con la profilaxis farmacocinética. |
| * Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. Haemophilia. 2014 May;20(3):398-406. | ECA | Estudio comparó una sola dosis semanal administrada a diferentes frecuencias. |

**Artículos evaluados a texto completo e incluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 5: Búsqueda de RS** |  |
| * O'Hara J, Sima CS, Frimpter J, Paliargues F, Chu P, Presch I. Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. Haemophilia. 2018 Sep;24(5):e301-e311. | RS |
| * Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7;(9):CD003429. | RS |
| * Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 25;9(9):CD011441. | RS |

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 5: Búsqueda de ECA** |  |
| * Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, Ramesh A, Charles D, Vinod KV, Harichandra Kumar KT. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. Haemophilia. 2016 May;22(3):342-8. | ECA |
| * Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. Haemophilia. 2019 Jul;25(4):633-639. | ECA |
| * Manco-Johnson MJ, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007 Aug 9;357(6):535-44. | ECA |
| * Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). J Thromb Haemost. 2011 Apr;9(4):700-10. | ECA |
| * Manco-Johnson MJ, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. J Thromb Haemost. 2017 Nov;15(11):2115-2124. | ECA |
| * Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M; LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost. 2015 Mar;13(3):360-9. | ECA |

**Pregunta 6. En pacientes con hemofilia A o B, ¿se debe utilizar el modelo de atención integral?**

**Criterios de elegibilidad de los Estudios:**

* **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
* **Tipo de participantes:** Pacientes con diagnóstico de hemofilia A o B
* **Tipo de intervención / comparador:** Modelo de atención integral (integrative / comprehensive care) / Modelo no integral (non integrative care)
* **Tipo de desenlaces:** Mortalidad, Días perdidos de trabajo, Visita a salas de emergencia, Tiempo de hospitalización, Calidad de vida, Daño articular, Asistencia a escuelas, Conocimiento del paciente, Adherencia del paciente

**Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: abril 2021 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept] |
| #2 | Intervención / Comparador | “Care models” [TIAB] OR “integrative care” [TIAB] OR “integrative care model” [TIAB] |
| #3 | Tipo de estudio | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #4 | Término final | #1 AND #2 AND #3 |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de Estudios** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 01 |
| Artículos evaluados a texto completo | 01 |
| Estudios incluidos en la revisión | 01 |

**Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 6:** |  |  |
| * No se excluyeron citaciones | - | - |

**Artículos evaluados a texto completo e incluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 6:** |  |
| * Yeung CH, Santesso N, Pai M, Kessler C, Key NS, Makris M, Navarro-Ruan T, Soucie JM, Schünemann HJ, Iorio A. Care models in the management of haemophilia: a systematic review. Haemophilia. 2016 Jul;22 Suppl 3(Suppl 3):31-40. | RS |

**Pregunta 7. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias graves que conllevan riesgo vital inmediato?**

**Criterios de elegibilidad de los Estudios:**

* **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
* **Tipo de participantes:** Pacientes con hemofilia A con hemorragias graves (sistema nervioso central, gastrointestinal, cuello y faringe)
* **Tipo de intervención / comparador:** Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis baja o intermedia / Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis alta
* **Tipo de desenlaces:** Mortalidad, Días perdidos de trabajo, Tiempo de hospitalización, Calidad de vida, Daño articular

**Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: mayo 2021 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept] AND ("acute bleeding"[TIAB] OR "Central nervous system hemorrhage“[TIAB] OR “intracranial OR hemorrhage” [TIAB] OR "Throat and neck hemorrhage"[TIAB] OR "abdominal hemorrhage"[TIAB] OR "gastrointestinal hemorrhage"[TIAB]) |
| #2 | Tipo de estudio 1 | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #3 | Tipo de estudio 2 | ((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]) |
| #4 | Término final | #1 AND (#2 OR #3) |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de Estudios** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 44 |
| Artículos evaluados a texto completo | 08 |
| Estudios incluidos en la revisión | 00 |

**Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 7:** |  |  |
| * Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D, Yang S. Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Aug 28;(8):CD010761. | RS | El estudio aborda pacientes con hemofilia A adquirida (diferente población). |
| * Makris M. Systematic review of the management of patients with haemophilia A and inhibitors. Blood Coagul Fibrinolysis. 2004 May;15 Suppl 1:S25-7. | RS | El estudio aborda a pacientes con hemofilia A e inhibidores (diferente población). |
| * Hind D, Lloyd-Jones M, Makris M, Paisley S. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with Haemophilia A and inhibitors. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD004449. | RS | El estudio aborda intervenciones no disponibles en nuestro sistema de salud. |
| * Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A. Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 16;2015(12):CD004449. | RS | El estudio aborda intervenciones no disponibles en nuestro sistema de salud. |
| * Iorio A, Matino D, D'Amico R, Makris M. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Aug 4;(8):CD004449. | RS | El estudio aborda intervenciones no disponibles en nuestro sistema de salud. |
| * Medeiros D, Laufenberg JA, Miller KL, Buchanan GR. Short-term oral corticosteroid therapy for acute haemarthrosis in haemophilia patients with high-titre inhibitors. Haemophilia. 2007 Jan;13(1):85-9. | ECA | El estudio aborda intervenciones que no forman parte de la PICO de interés. |
| * Chuansumrit A, Isarangkura P, Angchaisuksiri P, Sriudomporn N, Tanpowpong K, Hathirat P, Jorgensen LN. Controlling acute bleeding episodes with recombinant factor VIIa in haemophiliacs with inhibitor: continuous infusion and bolus injection. Haemophilia. 2000 Mar;6(2):61-5. | RS | El estudio aborda intervenciones no disponibles en nuestro sistema de salud. |
| * Powell JS, Bush M, Harrison J, Abildgaard C, Vosburgh E, Thompson AR, Hurst D. Safety and efficacy of solvent/detergent-treated antihaemophilic factor with an added 80 degrees C terminal dry heat treatment in patients with haemophilia A. Haemophilia. 2000 May;6(3):140-9. | RS | El estudio no valoró desenlaces ni intervenciones de interés para la PICO. |

**Artículos evaluados a texto completo e incluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 7:** |  |
| * No se incluyeron citaciones | - |

**Pregunta 8. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo de las hemorragias que no conllevan riesgo vital inmediato?**

**Criterios de elegibilidad de los Estudios:**

* **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
* **Tipo de participantes:** Pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores, con hemorragias (hemartrosis aguda inicial, hemorragia muscular superficial, hemorragia muscular de las iliopsoas, hematuria, laceración profunda)
* **Tipo de intervención / comparador:** Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis baja o intermedia / Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis alta
* **Tipo de desenlaces:** Mortalidad, Días perdidos de trabajo, Tiempo de hospitalización, Calidad de vida, Daño articular

**Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: mayo 2021 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | (haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired"[Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality"[Supplementary Concept] AND ("Hemarthrosis"[Mesh] OR "joint hemorrhage"[TIAB] OR "renal hemorrhage"[TIAB] OR iliopsoas[TIAB] OR "deep laceration"[TIAB]) |
| #2 | Tipo de estudio 1 | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis” [TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #3 | Tipo de estudio 2 | ((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]) |
| #4 | Término final | #1 AND #2 AND #3 |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de Estudios** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 104 |
| Artículos evaluados a texto completo | 06 |
| Estudios incluidos en la revisión | 00 |

**Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 8:** |  |  |
| * Kolber MK, Shukla PA, Kumar A, Zybulewski A, Markowitz T, Silberzweig JE. Endovascular Management of Recurrent Spontaneous Hemarthrosis After Arthroplasty. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017 Feb;40(2):216-222. | RS | Incluyó una intervención diferente al de la pregunta PICO. |
| * Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7;(9):CD003429. | RS | Incluyó una intervención diferente al de la pregunta PICO. |
| * Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003429. | RS | Incluyó una intervención diferente al de la pregunta PICO. |
| * Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A, Laurian Y, Kasper CK, Mannucci PM. A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. rFVIIa Study Group. Haemophilia. 1998 Nov;4(6):790-8. | ECA | Intervención diferente al de la pregunta PICO. |
| * Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, McLellan DS. The effect of bleeding patterns on the response of haemophilic haemarthroses to different doses of factor VIII. Clin Lab Haematol. 1981;3(2):107-12. | ECA | Intervención diferente al de la pregunta PICO. |
| * Bryant P, Boukouvala A, McDaniel J, Nance D. Hemophilia A in Females: Considerations for Clinical Management. Acta Haematol. 2020;143(3):289-294. | ECA | Intervención diferente al de la pregunta PICO. |

**Artículos evaluados a texto completo e incluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 8:** |  |
| * No se incluyeron citaciones | - |

**Pregunta 9. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el manejo antes, durante y después de una intervención quirúrgica?**

**Criterios de elegibilidad de los Estudios:**

* **Tipo de Estudios:** Revisiones sistemáticas
* **Tipo de participantes:** Pacientes con hemofilia A o B que serán sometidos a cirugías mayores y menores
* **Tipo de intervención / comparador:** Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis baja / Concentrado de factor de coagulación (FVIII / FIX) en dosis alta
* **Tipo de desenlaces:** Mortalidad, Días perdidos de trabajo, Sangrado intraoperatorio, Transfusiones, Tiempo de hospitalización, Calidad de vida, Daño articular

**Estrategias de búsqueda de acuerdo a bases de datos biomédicas:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Base de datos: Pubmed** | | |
| Fecha de búsqueda: junio 2021 | | |
| Filtros:   * Ninguno | | |
|  | **Descripción** | **Término** |
| #1 | Población | haemophilia[TIAB] OR hemophilia[TIAB] OR "Hemophilia A"[Mesh] OR "Hemophilia B"[Mesh] OR "Factor XI Deficiency"[Mesh] OR "Factor 8 deficiency, acquired" [Supplementary Concept] OR "Hemophilia A with Vascular Abnormality" [Supplementary Concept] AND (“surgery"[TIAB] OR “surgery”[MeSH]) |
| #2 | Tipo de estudio 1 | ("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis” [TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]) |
| #3 | Tipo de estudio 2 | ((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]) |
| #4 | Término final | #1 AND #2 AND #3 |

**Proceso de selección de estudios:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Proceso de selección de Estudios** | **Número de artículos** |
| Citaciones identificadas en las bases de datos electrónicas | 62 |
| Artículos evaluados a texto completo | 02 |
| Estudios incluidos en la revisión | 00 |

**Artículos evaluados a texto completo pero excluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** | **Razón por la cual se excluyó** |
| --- | --- | --- |
| **PICO N° 9:** |  |  |
| * Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 9;(2):CD009961. doi: 10.1002/14651858.CD009961.pub2. PMID: 25922858. | RS | Estudio valora uso de antifibrinolíticos en extracciones dentarias y el uso de intervenciones en inhibidores |
| * van Galen KP, Engelen ET, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJ, Schutgens RE. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in patients with haemophilia or Von Willebrand disease undergoing minor oral surgery or dental extractions. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 19;4(4):CD011385. | RS | No aborda concentrados de factores, valora el uso de antifibrinolíticos en una subpoblación. |

**Artículos evaluados a texto completo e incluidos:**

| **Estudios** | **Diseño** |
| --- | --- |
| **PICO N° 9:** |  |
| * No se incluyeron citaciones | - |

## Material suplementario 2. Tablas SoF y resumen de EtD

**Pregunta 2. En pacientes con hemofilia con sospecha de inhibidores, ¿cómo se debe confirmar la presencia de inhibidores?**

**Tabla *Summary of Findings* (SoF):**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores**: David García-Gomero  **Bibliografía por desenlace**:   * ***Repetitividad:*** RS de Meijer 2009 (13). * ***Falsos positivos:*** RS de Meijer 2009 (13). * ***Falsos negativos:*** RS de Meijer 2009 (13). | | | | |
| **Beneficios:** | | | | |
| **Desenlaces (*outcomes*)** | **Número y Tipo de estudios** | **Hallazgos** | **Certeza** | **Importancia** |
| Repetitividad: Bland Alman | 1 EO | Estándar: inhibidor título de 1,3 BU/mL.  •El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,01 BU/mL.  •Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 1,273 - 1,254 BU/mL).  Estándar: inhibidor título de 3,0 BU/mL.  •El sesgo promedio entre las dos medidas de 0,04 BU/mL.  •Dispersión en la diferencia entre las dos mediciones fue amplia (IC 95%: 2,385 - 2,314 BU/mL). | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b | CRÍTICO |
| Falsos positivos | 1 EO | Los resultados falsos positivos del ensayo de Nijmegen fueron el 10%.  Los resultados falsos positivos del ensayo Bethesda fueron el 16%. | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b | IMPORTANTE |
| Falsos negativos | 1 EO | Los resultados falsos negativos del ensayo de Nijmegen fueron el 11%.  Los resultados falsos negativos del ensayo Bethesda fueron el 13%. | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b | IMPORTANTE |
| **IC:** Intervalo de confianza; **EO:** estudio observacional.  ***Explicaciones de la certeza de evidencia:***  a. Se decidió bajar dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo: sesgo de revisión y sesgo de gold estándar imperfecto.  b. Se decidió bajar un nivel de certeza por evidencia indirecta: no aborda población con hemofilia B. | | | | |

**Resumen de los juicios de EtD:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **JuicioS** | | | | | | | |
| **EXACTITUD DIAGNÓSTICA** | Muy inexacto | Inexacto |  | Exacto | Muy exacto | **Varía** | Se desconoce |
| **Certeza de la evidencia** | **Muy baja** | Baja |  | Moderada | Alta | Ningún estudio incluido | |
| **CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES** | No | **Posiblemente no** |  | Posiblemente sí | Sí |  |  |
| **Balance de BENEFICIOS / DAÑOS** | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece la intervención ni la comparación | **Probablemente favorece la intervención** | Favorece la intervención | Varía | Se desconoce |
| **USO DE Recursos** | Costos elevados | Costos moderados | **Costos y ahorros despreciables** | Ahorros moderados | Ahorros extensos | Varía | Se desconoce |
| **Equidad** | Reducido | Probablemente reducido | **Probablemente ningún impacto** | Probablemente aumentado | Aumentado | Varía | Se desconoce |
| **Aceptabilidad** | No | Probablemente no |  | Probablemente si | **Si** | Varía | Se desconoce |
| **FACTIBILIDAD** | No | Probablemente no |  | Probablemente si | **Si** | Varía | Se desconoce |
| **RECOMENDACIÓN FINAL:** | Recomendación fuerte en contra de la prueba | Recomendación condicional en contra de la prueba |  | Recomendación fuerte a favor la prueba | **Recomendación condicional a favor de la prueba** | No emitir recomendación | |

**Pregunta 4. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cuál es el estudio de imágenes de elección para la valoración de sangrado?**

**Tabla *Summary of Findings* (SoF):**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores:** Carolina Delgado-Flores  **Bibliografía por desenlace**:   * ***Área bajo la curva (AUC):*** RS de Ligocki 2017 (14). * ***Sensibilidad:*** RS de Ligocki 2017 (14). * ***Especificidad:*** RS de Ligocki 2017 (14). * ***Correlación:*** RS de Ligocki 2017 (14). | | | | |
| **Hallazgos:** | | | | |
| **Desenlaces** | **Número y Tipo de estudios (participantes)** | **Hallazgos** | **Certeza** | **Importancia** |
| Área bajo la curva (AUC) | 1 EO (n=31) | Se detectó sinovitis clínicamente activa que exhibía recientes episodios hemorrágicos en los pacientes que habían sido evaluados con ecografía (**AUC: 99%; p<0,0001)**. | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa | CRITICO |
| Sensibilidad | 1 EO (n=55) | Se detectó alta **sensibilidad >92%** para evaluar hipertrofia sinovial, y hemosiderina en tobillos y rodillas. Para detectar pequeñas cantidades de líquido en tobillos 70% y en rodillas 93%. En anomalías osteocondrales en tobillos (86 a 100%) y rodillas (12% a 100%); quistes subcondrales en tobillos (> 85%) y rodillas (12%). | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa | CRITICO |
| Especificidad | 1 EO (n=55) | Especificidad para evaluar **hemartrosis** en tobillos (100%; IC 95%: 86 – 100%) y rodillas (90%; IC 95%: 56 – 100%); quistes subcondrales en tobillos (100%; IC 95%: 85 – 100%) y rodillas (100%; IC 95%: 63 – 100%). Anomalías osteocondrales y de tejidos blandos en rodillas (100%; IC 95%: 16 – 100%). | ⨁◯◯◯ MUY BAJAa | CRITICO |
| Correlación | 3 EO (n=132) | Correlación aceptable entre ecografía y RMN >70%: en mediciones del espesor sinovial y vascularización sinovial, hemartrosis, hipertrofia sinovial, erosión del cartílago. | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a | IMPORTANTE |
| **EO:** Estudio Observacional; **IC95%**: Intervalo de confianza; **RMN**: Resonancia magnética nuclear.  ***Explicaciones de la certeza de evidencia:***   1. Se disminuyó por imprecisión, el número de participantes por desenlace n < 200. | | | | |

**Resumen de los juicios de EtD:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **JuicioS** | | | | | | |
| **EXACTITUD DIAGNÓSTICA** | Muy inexacto | Inexacto |  | **Exacto** | Muy exacto | Varía | Se desconoce |
| **Certeza de la evidencia** | **Muy baja** | Baja |  | Moderada | Alta | Ningún estudio incluido | |
| **CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES** | No | Posiblemente no |  | Posiblemente sí | **Sí** |  |  |
| **Balance de BENEFICIOS / DAÑOS** | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece la intervención ni la comparación | Probablemente favorece la intervención | **Favorece la intervención** | Varía | Se desconoce |
| **USO DE Recursos** | Costos elevados | Costos moderados | Costos y ahorros despreciables | Ahorros moderados | **Ahorros extensos** | Varía | Se desconoce |
| **Equidad** | Reducido | Probablemente reducido | Probablemente ningún impacto | Probablemente aumentado | **Aumentado** | Varía | Se desconoce |
| **Aceptabilidad** | No | Probablemente no |  | Probablemente si | **Si** | Varía | Se desconoce |
| **FACTIBILIDAD** | No | Probablemente no |  | Probablemente si | **Si** | Varía | Se desconoce |
| **RECOMENDACIÓN FINAL:** | Recomendación **fuerte en contra** de la prueba | Recomendación **condicional en contra** de la prueba |  | Recomendación **fuerte a favor** la prueba | **Recomendación condicional a favor de la prueba** | No emitir recomendación | |

**Pregunta 5. En pacientes con hemofilia A o B, ¿cómo debe ser el tratamiento profiláctico?**

**Tabla *Summary of Findings* (SoF):**

*Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores**: Carolina Delgado-Flores  **Bibliografía por desenlace:**   * ***Tasa anualizada de sangrado:*** RS de Iorio 2011 (18), Verma 2016 (20), Chozie 2019 (21), Manco-Johnson 2017 (22), Kavakli 2015 (23). * ***Tasa anualizada de hemorragia articular:*** RS de Iorio 2011 (18), Verma 2016 (20), Chozie 2019 (21), Manco-Johnson 2017 (22), Kavakli 2015 (23). * ***Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1:*** Verma 2016 (20), Chozie 2019 (21). * ***Puntuación de Pettersson:*** Verma 2016 (20), Gringeri 2011 (30). * ***Hallazgos radiológicos:*** Manco-Johnson 2007 (31), Gringeri 2011 (30). * ***Calidad de vida:*** Gringeri 2011 (30), Manco-Johnson 2017 (22). * ***Eventos adversos:*** Manco-Johnson 2007 (31), Gringeri 2011 (30). | | | | | | | |
| **Beneficios:** | | | | | | | |
| **Desenlaces (*outcomes*)** | **N°, diseño estudio y participantes** | **Episódico** | **Profilaxis** | **Efecto relativo (IC 95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | **Certeza** | **Importancia** |
| TAS (rango medio: 12 a 82,5 meses) | 6 ECA  (n=339) | Rango de medias: 9,44 a 57,70 | Rango de medias: 2,22 a 7,68 | **RM: 0,16** (0,09 a 0,28) | **NA** | ⨁⨁◯◯ BAJA a,b,c,d | CRÍTICO |
| TAHA (rango medio: 12 a 82,5 meses) | 6 ECA  (n=339) | Rango de medias: 4,89 a 43,80 | Rango de medias: 0,63 a 5,20 | **RM: 0,13** (0,08 a 0,20) | **NA** | ⨁⨁◯◯ BAJA a,b,c,d | CRÍTICO |
| HJHS 2.1 (12 meses) | 2 ECA  (n=66) | Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis (dosis baja) una disminución de la puntuación mediana de cambio (-1 a 0), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (2 a 4,5) con el tratamiento episódico, p< 0,05. | | | | ⨁⨁◯◯ BAJA a,e | CRITICO |
| Puntuación de Pettersson (rango medio: 12 a 82,5 meses) | 2 ECA  (n=61) | Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis una disminución de la puntuación mediana de cambio (0 a 5), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (1 a 8) con el tratamiento episódico, solo un estudio reportó el valor-p y este fue significativo (p< 0,05). | | | | ⨁⨁◯◯ BAJA a,e | IMPORTANTE |
| Hallazgos radiográficos (rango medio: 49,0 a 82,5 meses) | 2 ECA  (n=95) | 413 por 1000 | 149 por 1000 | **RR: 0,36** (0,18 a 0,71) | **264 menos por 1000** (IC95%: 339 menos a 120 menos) | ⨁⨁◯◯ BAJA a,e | IMPORTANTE |
| Calidad de vida (rango medio: 36,0 a 82,5 meses) | 2 ECA  (n=123) | Un estudio reportó una disminución en el puntaje de la dimensión “familia” de la escala Haemo-QoL en pacientes con profilaxis (media=11,3), comparado con aquellos con tratamiento episódico (media= 44,0), p< 0,05.  Otro estudio utilizó Haemo-QoL-A, EQ VAS, EQ-5D; y se reportó mejores puntajes de calidad de vida en aquellos con profilaxis, y peores puntajes en aquellos con tratamiento episódicos, no obstante no reportan valor-p. | | | | ⨁⨁◯◯ BAJA a,e | IMPORTANTE |
| **Daños:** | | | | | | | |
| **Desenlaces (*outcomes*)** | **Número y Tipo de estudios** | **Episódico** | **Profilaxis** | **Efecto relativo (IC 95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | **Certeza** | **Importancia** |
| Eventos adversos (rango de seguimiento: 12 a 82,5 meses) | 2 ECA  (n=105) | Un estudio reportó desarrollo de Inhibidores 3/21 pacientes en el grupo de profilaxis y 2/19 en el grupo episódico; e infección relacionada con DAVC 6/20 pacientes en el grupo de profilaxis y 0/19 en el grupo episódico.  El otro estudio reportó que 6/32 pacientes tenían infección relacionada con DAVC en el grupo de profilaxis y 6/33 en el grupo episódico. | | | | ⨁⨁◯◯ BAJA a,e | CRÍTICO |
| **IC:** Intervalo de confianza; **RM:** Razón de medias; **RR:** Razón de riesgo; **NA:** No aplica; **Haemo-QoL**: Cuestionario de calidad de vida de hemofilia para niños; **Haemo-QoL-A:** cuestionario de calidad de vida específico para la hemofilia para adultos; **EQ VAS:** escala analógica visual EuroQol; **DAVC:** Dispositivo de acceso venoso central.  ***Explicaciones de riesgo de sesgo:***   1. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: riesgo alto en el ocultamiento de la asignación y del cegamiento de participantes y personal; riesgo poco claro del cegamiento de la evaluación del outcome, reporte selectivo. 2. Se disminuyó un nivel por inconsistencia (I2 > 50%). 3. Se disminuyó un nivel por imprecisión debido al pequeño número de participantes para el desenlace (200-400). 4. Se aumentó un nivel por la magnitud del efecto. 5. Se disminuyó un nivel por imprecisión debido al pequeño número de participantes para el desenlace (< 200). | | | | | | | |

*Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores**: Carolina Delgado-Flores  **Bibliografía por desenlace:**   * ***Tasa anualizada de sangrado:*** RS de Chai-Adisaksopha 2017 (24). * ***Tasa anualizada de hemorragia articular:*** RS de Chai-Adisaksopha 2017 (24). * ***Puntaje de Salud Articular con Hemofilia 2.1:*** Verma 2016 (20), Chozie 2019 (21). * ***Puntuación de Pettersson:*** Verma 2016 (20), Gringeri 2011 (30). * ***Hallazgos radiológicos:*** Manco-Johnson 2007 (31), Gringeri 2011 (30). * ***Calidad de vida:*** RS de Chai-Adisaksopha 2017 (24). * ***Eventos adversos:*** RS de Chai-Adisaksopha 2017 (24). | | | | | | | |
| **Beneficios:** | | | | | | | |
| **Desenlaces (*outcomes*)** | **N°, diseño estudio y participantes** | **Episódico** | **Profilaxis** | **Efecto relativo (IC 95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | **Certeza** | **Importancia** |
| TAS (12 meses de seguimiento) | 1 ECA  (n=34) | **Mediana: 28,70** (IQR: 32,30) | La mediana de la TAS en la profilaxis fue de 7,9 (IQR: 8,10), lo cual fue 72,5% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico. | | | ⨁⨁◯◯ BAJA a,b | CRÍTICO |
| TAHA (12 meses de seguimiento) | 1 ECA  (n=34) | **Mediana: 22,90** (IQR: 32,80) | La mediana de la TAHA en la profilaxis fue de 6,0 (IQR: 7,1), lo cual fue 73,8% más bajo que en los pacientes con tratamiento episódico. | | | ⨁⨁◯◯ BAJA a,b | CRÍTICO |
| HJHS 2.1 (12 meses) | 2 ECA  (n=66) | Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis (dosis baja) una disminución de la puntuación mediana de cambio (-1 a 0), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (2 a 4,5) con el tratamiento episódico, p< 0,05. | | | | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,e,c | CRITICO |
| Puntuación de Pettersson (rango medio: 12 a 82,5 meses) | 2 ECA  (n=61) | Ambos estudios evidenciaron en los pacientes con profilaxis una disminución de la puntuación mediana de cambio (0 a 5), y un incremento de la puntuación mediana de cambio (1 a 8) con el tratamiento episódico, solo un estudio reportó el valor-p y este fue significativo (p< 0,05). | | | | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,e,c | IMPORTANTE |
| Hallazgos radiográficos (rango medio: 49,0 a 82,5 meses) | 2 ECA  (n=95) | 413 por 1000 | 149 por 1000 | **RR: 0,36** (0,18 a 0,71) | **264 menos por 1000** (IC95%: 339 menos a 120 menos) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,e,c | IMPORTANTE |
| Calidad de vida (12 meses de seguimiento) | 2 ECA  (n=58) | No hubo diferencias estadísticamente significativas entre aquellos pacientes con profilaxis y con tratamiento episódico para el desenlace de calidad de vida. | | | | ⨁⨁◯◯ BAJA a,b | IMPORTANTE |
| **Daños:** | | | | | | | |
| **Desenlaces (*outcomes*)** | **Número y Tipo de estudios** | **Episódico** | **Profilaxis** | **Efecto relativo (IC 95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | **Certeza** | **Importancia** |
| Eventos adversos (12 meses de seguimiento) | 2 ECA  (n=67) | No se reportó eventos tromboembólicos, o complicaciones graves. | | | | ⨁⨁◯◯ BAJA a,b | CRÍTICO |
| **IC:** Intervalo de confianza; **RM:** Razón de medias; **RR:** Razón de riesgo; **NA:** No aplica; **Haemo-QoL**: Cuestionario de calidad de vida de hemofilia para niños; **Haemo-QoL-A:** cuestionario de calidad de vida específico para la hemofilia para adultos; **EQ VAS:** escala analógica visual EuroQol.  ***Explicaciones de riesgo de sesgo:***   1. Se disminuyó un nivel por imprecisión debido al pequeño número de participantes para el desenlace (<200). 2. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: riesgo alto en el cegamiento de participantes y personal; y del cegamiento de la evaluación del outcome. 3. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta. | | | | | | | |

**Resumen de los juicios de EtD:**

*Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B sin inhibidores*

|  | **JuicioS** | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Beneficios** | Trivial | Pequeño |  | Moderado | Grande |  | Varía | Se desconoce |
| **DAÑOS** | Grande | Moderado |  | Pequeño | Trivial |  | Varía | Se desconoce |
| **Certeza de la evidencia** | Muy baja | Baja |  | Moderada | Alta |  | Ningún estudio incluido | |
| **DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES** | No | Posiblemente no |  | Posiblemente sí | Sí |  |  |  |
| **Balance de BENEFICIOS / DAÑOS** | Favorece al comparador | Probablemente favorece al comparador | No favorece a la intervención ni al comparador | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención |  | Varía | Se desconoce |
| **USO DE Recursos** | Costos elevados | Costos moderados | Costos y ahorros despreciables | Ahorros moderados | Ahorros extensos |  | Varía | Se desconoce |
| **Equidad** | Reducido | Probablemente reducido | Probablemente ningún impacto | Probablemente aumentado | Aumentado |  | Varía | Se desconoce |
| **Aceptabilidad** | No | Probablemente no |  | Probablemente sí | Sí |  | Varía | Se desconoce |
| **FACTIBILIDAD** | No | Probablemente no |  | Probablemente sí | Sí |  | Varía | Se desconoce |
| **RECOMENDACIÓN FINAL:** SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN “A” O LA INTERVENCIÓN “B” (CONTROL) | Recomendación **fuerte a favor** del control | Recomendación **condicional a favor** del control | Recomendación condicional a favor de la intervención o del control | Recomendación **condicional a favor** de la intervención | Recomendación **fuerte a favor** de la intervención |  | No emitir recomendación | |

*Subpoblación de pacientes con hemofilia A o B con inhibidores*

|  | **JuicioS** | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Beneficios** | Trivial | Pequeño |  | Moderado | Grande |  | Varía | Se desconoce |
| **DAÑOS** | Grande | Moderado |  | Pequeño | Trivial |  | Varía | Se desconoce |
| **Certeza de la evidencia** | Muy baja | Baja |  | Moderada | Alta |  | Ningún estudio incluido | |
| **DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES** | No | Posiblemente no |  | Posiblemente sí | Sí |  |  |  |
| **Balance de BENEFICIOS / DAÑOS** | Favorece al comparador | Probablemente favorece al comparador | No favorece a la intervención ni al comparador | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención |  | Varía | Se desconoce |
| **USO DE Recursos** | Costos elevados | Costos moderados | Costos y ahorros despreciables | Ahorros moderados | Ahorros extensos |  | Varía | Se desconoce |
| **Equidad** | Reducido | Probablemente reducido | Probablemente ningún impacto | Probablemente aumentado | Aumentado |  | Varía | Se desconoce |
| **Aceptabilidad** | No | Probablemente no |  | Probablemente sí | Sí |  | Varía | Se desconoce |
| **FACTIBILIDAD** | No | Probablemente no |  | Probablemente sí | Sí |  | Varía | Se desconoce |
| **RECOMENDACIÓN FINAL:** SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR LA INTERVENCIÓN “A” O LA INTERVENCIÓN “B” (CONTROL) | Recomendación **fuerte a favor** del control | Recomendación **condicional a favor** del control | Recomendación condicional a favor de la intervención o del control | Recomendación **condicional a favor** de la intervención | Recomendación **fuerte a favor** de la intervención |  | No emitir recomendación | |

**Pregunta 6. En pacientes con hemofilia A o B, ¿se debe utilizar el modelo de atención integral?**

**Tabla *Summary of Findings* (SoF):**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores**: David Garcia-Gomero  **Bibliografía por desenlace**:   * ***Mortalidad:*** RS de Yeung 2016 (27). * ***Días perdidos de trabajo o escuela:*** RS de Yeung 2016 (27). * ***Visitas a salas de emergencia:*** RS de Yeung 2016 (27). * ***Días de hospitalización:*** RS de Yeung 2016 (27). * ***Daño articular:*** RS de Yeung 2016 (27). * ***Conocimientos del paciente:*** RS de Yeung 2016 (27). | | | | | | | |
| **Beneficios:** | | | | | | | |
| **Desenlaces (*outcomes*)** | **Número y Tipo de estudios** | **Modelo integrativo** | **Modelo no integrativo** | **Efecto relativo (IC 95%)** | **Diferencia (IC 95%)** | **Certeza** | **Importancia** |
| Mortalidad | 1 EO | 149/1979 (7,5%) | 86/971 (8,9%) | **RR 0,6** (0,5 a 0,8) | **35 menos por 1000** (de 18 menos a 44 menos) | ⨁⨁◯◯ BAJA a,b | CRÍTICO |
| Días perdidos de trabajo o escuela | 3 EO | 4742 | 2112 | - | **MD -10,2** (IC no reportado) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c | CRÍTICO |
| Visitas a salas de emergencia | 2 EO | 557/1907 (29,2%) | 225/639 (35,2%) | **RR 0,6** (0,5 a 0,7) | **141 menos por 1000** (de 106 menos a 176 menos) | ⨁⨁◯◯ BAJA a,b | IMPORTANTE |
| Días de hospitalización | 1 EO | 4742 | 2112 | - | **MD -7,6** (IC no reportado) | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c | IMPORTANTE |
| Daño articular | 2 EO | Los usuarios que recibieron un modelo de atención integral tuvieron menos limitaciones en los rangos de movimiento articular que los que no recibieron dicho modelo, tanto para enfermedad leve, como moderada y severa. | | | | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c | CRÍTICO |
| Conocimientos de los pacientes | 1 EO | Los usuarios que recibieron un modelo de atención integral tuvieron mejores conocimientos sobre la enfermedad que los que no recibieron dicho modelo, luego de 12 meses de haberse implementado. | | | | ⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c | IMPORTANTE |
| **IC:** Intervalo de confianza; **EO:** estudio observacional; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias  ***Explicaciones de la certeza de evidencia:***   1. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por alto riesgo de sesgo en estudios observacionales (sesgo de selección) 2. Se bajó un nivel de certeza de evidencia porque no se hizo ajuste de confusores. 3. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, pues algunos estudios no integraban pacientes con hemofilia B. | | | | | | | |

**Resumen de los juicios de EtD:**

|  | **JuicioS** | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Beneficios** | Trivial | Pequeño |  | Moderado | Grande | Varía | Se desconoce |
| **daños** | Grande | Moderada |  | Pequeño | Trivial | Varía | Se desconoce |
| **Certeza de la evidencia** | Muy baja | Baja |  | Moderada | Alta | Ningún estudio incluido | |
| **CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES** | No | Posiblemente no |  | Posiblemente sí | Sí |  |  |
| **Balance de BENEFICIOS / DAÑOS** | Favorece al comparador | Probablemente favorece al comparador | No favorece a la intervención ni al comparador | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención | Varía | Se desconoce |
| **USO DE Recursos** | Costos  extensos | Costos moderados | Costos y ahorros despreciables | Ahorros moderados | Ahorros extensos | Varía | Se desconoce |
| **Equidad** | Reducido | Probablemente reducido | Probablemente ningún impacto | Probablemente aumentado | Aumentado | Varía | Se desconoce |
| **Aceptabilidad** | No | Probablemente no |  | Probablemente sí | Sí | Varía | Se desconoce |
| **FACTIBILIDAD** | No | Probablemente no |  | Probablemente sí | Sí | Varía | Se desconoce |
| **RECOMENDACIÓN FINAL:** SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN | Recomendación **fuerte en contra** de la intervención | Recomendación **condicional en contra** de la intervención |  | Recomendación **condicional a favor** de la intervención | Recomendación **fuerte a favor** de la intervención | No emitir recomendación | |