

Ministerio de Salud
Viceministerio de Políticas de Salud

Dirección de Tecnologías Sanitarias

Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Protocolo de evaluación de eficacia y seguridad del palivizumab en la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio causada por el virus sincitial respiratorio en pacientes pediátricos de alto riesgo.

San Salvador, abril de 2019

Todas las observaciones que se realicen al presente protocolo deben ser enviadas a la siguiente persona

Dr. Giovanni Guevara.
Director de Tecnologías Sanitarias. MINSAL.
Correo electrónico: dirtecs@salud.gob.sv
Tel.: 2205-7286.

nota: la etapa de consulta pública para realizar observaciones comprende del 29 de abril al 03 de mayo de 2019



**PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y
SEGURIDAD DEL PALIVIZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE LA
ENFERMEDAD GRAVE DEL TRACTO RESPIRATORIO
CAUSADA POR EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ALTO RIESGO**



MINISTERIO
DE SALUD

GOBIERNO
DE EL SALVADOR

**DIRECCIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
VICEMINISTERIO DE POLÍTICAS DE SALUD
MINISTERIO DE SALUD**

EL SALVADOR, C.A., ABRIL DE 2019

ETSA

3

Tabla de contenido

PRESENTACIÓN

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROTOCOLO

- 1.1. *Título de la evaluación*
- 1.2. *Código de identificación*
- 1.3. *Tipo de evaluación*
- 1.4. *Solicitante de la evaluación*
- 1.5. *Grupos con interés en la tecnología a evaluar*
- 1.6. *Equipo de trabajo*
- 1.7. *Funciones de los miembros del equipo*
- 1.8. *Declaración de conflictos de interés*

2. ANTECEDENTES, ALCANCE Y OBJETIVOS

- 2.1. *Antecedentes*
- 2.2. *Alcance*
 - 2.2.1. *Población objeto de la tecnología*
 - 2.2.2. *Descripción y características técnicas de la tecnología*
 - 2.2.3. *Otras tecnologías disponibles para la indicación de interés*
 - 2.2.4. *Desenlaces de salud que se esperan modificar con el uso de la tecnología*
- 2.3. *Objetivos*

3. METODOLOGÍA

- 3.1. *Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia sobre el problema de salud y la tecnología sanitaria.*
- 3.2. *Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia sobre la eficacia y seguridad.*

- 3.2.1. *Búsqueda de la evidencia*
- 3.2.2. *Otras fuentes de información*
- 3.2.3. *Selección de los estudios*
- 3.2.4. *Evaluación de la validez de los estudios seleccionados*
- 3.2.5. *Procesos de extracción de los datos*
- 3.2.6. *Resumen y síntesis de la información obtenida de los estudios*
- 3.2.7. *Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia de efectividad de la tecnología*

4. CRONOGRAMA

5. PRESUPUESTO

6. REFERENCIAS

ANEXOS

- Anexo 1. Formulario de declaración de conflictos de interés.*
- Anexo 2. Elementos de evaluación para cada dominio.*
- Anexo 3. Modelo de diagrama de flujo PRISMA*
- Anexo 4. Proceso de actualización de una revisión sistemática*
- Anexo 5. Instrumento para evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas (AMSTAR)*
- Anexo 6. Instrumento de evaluación del riesgo de sesgos para estudios clínicos controlados (Manual metodológico de la Colaboración Cochrane)*
- Anexo 7. Escala de evaluación de la calidad de estudios de cohorte (Newcastle - Ottawa).*
- Anexo 8. Escala de evaluación de la calidad de estudios de casos y controles (Newcastle -Ottawa).*
- Anexo 9. Escala de evaluación de la calidad global de la evidencia (GRADE).*
- Anexo 10. Lista de verificación para posibles aspectos éticos, organizacionales, sociales y legales.*

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALIVIZUMAB EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD GRAVE DEL TRACTO RESPIRATORIO CAUSADA POR EL VIRUS SINCITAL RESPIRATORIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ALTO RIESGO.

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROTOCOLO

1.1. Título de la evaluación: Informe de evaluación de la eficacia y seguridad del palivizumab en la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio causada por el virus sincital respiratorio en pacientes pediátricos de alto riesgo.

1.2. Código de identificación: ETS-2019-6700-003

1.3. Tipo de evaluación: Informe de evaluación de la eficacia y seguridad de medicamentos.

1.4. Solicitante de la evaluación: Hospital Nacional de la Mujer “Dra. María Isabel Rodríguez”. Tel: 2206-6200 Website: <http://www.hnm.gob.sv/>

1.5. Grupos con interés en la tecnología a evaluar:

Fabricante: *Medimmune Pharma B.V* origen: Países Bajos (alternativo) y Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Origen: Alemania (principal)

Marca Pionera: Sinagys

Versiones Genéricas: ninguna registrada en el país

Asociaciones Científicas: Asociación de Neonatología El Salvador <https://www.facebook.com/asoc.neo.es>

Asociación de Pediatría de El Salvador, ASOPEDES Tel: 2225-8281 Sitio web: <http://asopedes.org/>

Asociaciones científicas: Colegio Médico de El Salvador. (COLMES). <http://colegiomedico.org.sv/>

1.6. Equipo de trabajo

Lic. Néstor Israel Osegueda Alvarado, Colaborador Técnico de la Dirección de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud. MINSAL. Correo electrónico: nosegueda@salud.gob.sv Tel.: 2591-7349

Dra. Ana Lorena Parada Pediatra y Neonatóloga del Hospital Nacional de la Mujer del Ministerio de Salud. analorena.parada@hotmail.com, Tel: 2206-6304 (directo), 2206-6258

Dra. Ana María Barrientos. Jefa de Unidad de Investigación y Epidemiología de campo de la Dirección de Vigilancia Sanitaria. Especialista Epidemióloga, Ministerio de Salud. Correo electrónico: abarrientos@salud.gob.sv Tel.: 2591-7118.

Dr. Giovanni Guevara. Director de Tecnologías Sanitarias. MINSAL. Correo electrónico: fguevara@salud.gob.sv. Tel.: 2205-7286.

1.7. Funciones de los miembros del equipo

Lic. Néstor Israel Osegueda Alvarado, metodólogo asignado. Tendrá las funciones de búsqueda y análisis crítico de la información, participación en la elaboración del protocolo, selección de documentos, obtención de textos completos, búsqueda de la literatura requerida para diligenciar los dominios: el

problema de salud y uso actual de la tecnología y descripción de la tecnología y sus características, seguridad y efectividad. A la vez participará en la consecución de documentos completos para la evaluación, elaboración de tablas de evidencia, redacción y revisión del informe final.

Dra. Ana María Barrientos. Epidemióloga especialista del equipo de trabajo. Tendrá las funciones de participar en la elaboración del protocolo, interlocución con el experto en búsquedas, selección de documentos, obtención de textos completos, revisión conjunta de la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad de la tecnología en evaluación, elaboración de tablas de evidencia, redacción y revisión del informe final.

Dra. Ana Lorena Parada. Pediatra y Neonatóloga especialista del equipo de trabajo. Participación en la elaboración del protocolo, apoyo para el contenido a incluir en los dominios: el problema de salud y el uso actual de la tecnología y descripción de la tecnología y sus características, participación en reuniones de discusión y análisis de resultados, redacción y revisión del informe final.

Dr. Giovanni Francisco Guevara. Líder de la Evaluación de la Tecnología. Coordinación de la evaluación y encargado de revisión y aprobación del protocolo y del informe final.

1.8. Declaración de conflictos de interés

Los miembros del equipo de evaluación firmarán una declaración de conflictos de interés de acuerdo con el formulario Modelo de OMS, el cual se adjunta en Anexo 1.

2. ANTECEDENTES, ALCANCE Y OBJETIVOS

2.1. Antecedentes

El Hospital Nacional de la Mujer a través del Comité Farmacoterapéutico ha remitido a la Dirección de Tecnologías Sanitarias del MINSAL la solicitud de inclusión del medicamento palivizumab 100mg/ml solución inyectable intramuscular para el tratamiento preventivo de la enfermedad grave del tracto respiratorio causado por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos de alto riesgo de contraer la enfermedad siendo estos los prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional y niños con enfermedad cardíaca congénita.

2.2. Alcance

2.2.1. Población objeto de la tecnología:

El virus sincitial respiratorio (VSR) causa infecciones agudas de las vías respiratorias en personas de todas las edades y es una de las enfermedades más comunes de la primera infancia. La mayoría de los bebés son infectados durante el primer año de vida y presentan síntomas de las vías respiratorias altas. El virus sincitial respiratorio humano (VRS) es un miembro del género *Pneumovirus* de la familia *Paramyxoviridae*. El VRS es el agente viral más importante de la enfermedad grave del tracto respiratorio en bebés y niños pequeños en todo el mundo y es una causa importante de la enfermedad del tracto respiratorio en la población general y especialmente en individuos inmunocomprometidos y ancianos. (Collins PL 1996).

De acuerdo al departamento de neonatología del Hospital Nacional de la Mujer reporta que el índice de prematuridad para el año 2018 fue del 31% y de los pacientes ingresados más o menos un 33% presenta alguna cardiopatía congénita en el servicio de recién nacidos cuidados mínimos, en el año 2018 se dieron 2 brotes de procesos de vías respiratorias altas.

El virus sincitial respiratorio (VSR) es uno de los principales agentes etiológicos involucrados en las infecciones respiratorias agudas en el primer año de vida, pudiendo ser responsable de hasta el 75% de las bronquiolitis y el 40% de las neumonías durante los períodos de estacionalidad. Cerca de 40 a 60% de los niños son infectados por el virus en el primer año de vida y más del 95% ya se han infectado a los 2 años de edad. En la gran mayoría de los niños, la infección evoluciona como un resfriado común, sin embargo, cerca del 25% de estos niños pueden presentar, en su primer episodio, un cuadro de bronquiolitis o neumonía, incluso necesitando de internación hospitalaria por dificultad respiratoria aguda en cerca de 0,5 a 2% de los casos. (Brats 2011)

La prematuridad es el principal factor de riesgo para la hospitalización por el VSR. Sistema inmune inmaduro, reducida transferencia de anticuerpos maternos y reducido calibre de las vías aéreas son las condiciones asociadas al alto riesgo. Se asocian a ellas: baja reserva energética, frecuente desmame precoz, anemia, infecciones repetidas y uso de corticoides. El riesgo de hospitalización disminuye con el aumento de la edad gestacional. (Anderson EJ 2017, Bocina SD 2003)

Las indicaciones propuestas en la solicitud de inclusión es para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en pacientes pediátricos prematuros menores de 35 semanas de gestación y niños con enfermedad cardíaca congénita, que son los pacientes de alto riesgo de contraer dicha enfermedad.

Códigos CIE-10: B97.4.

Palabra MeSH/clave: Respiratory Syncytial Viruses

Términos relacionados: Entry Terms: Respiratory Syncytial Virus; Syncytial Virus, Respiratory; Syncytial Viruses, Respiratory; Virus, Respiratory Syncytial; Viruses, Respiratory Syncytial; Chimpanzee Coryza Agent; Chimpanzee Coryza Agents; Coryza Agent, Chimpanzee; Coryza Agents, Chimpanzee.

2.2.2. Descripción y características técnicas de la tecnología.

Denominación Común Internacional de la tecnología: Palivizumab

Descripción: Palivizumab 100mg/ml solución inyectable caja x 1 vial

Nombre comercial: SYNAGIS

Fabricante: Medimmune Pharma B.V origen: Países Bajos (alterno) y Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG Origen: Alemania (principal). Titular: ABBVIE, INC.

Marcas Disponibles: SYNAGIS

Registro: BT000203032016

Grupo farmacológico: inmunoglobulinas del suero inmune, inmunoglobulinas específicas

Código ATC: J06BB16

Definición de la tecnología: Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinado producido por tecnología del ADN en células huésped de mielomas de ratón.

Mecanismo de Acción: Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado, dirigido contra un epítipo del espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus sincitial respiratorio (VSR). Este anticuerpo monoclonal humanizado está compuesto por secuencias de anticuerpo humano (95%) y murino (5%). Tiene una potente actividad inhibitoria de la fusión y un efecto neutralizante frente a cepas de ambos subtipos, A y B, del VRS.

Indicaciones aprobadas: Está indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus sincitial respiratorio (VSR) en niños con alto riesgo de enfermedad por VSR:

- Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR.
- Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

Dosificación: La dosis recomendada de palivizumab es de 15 mg/kg de peso, administrada una vez al mes durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VSR. El volumen de palivizumab (expresado en ml) que debe administrarse una vez al mes se calcula multiplicando el peso del paciente (en kg) por 0,15. Cuando sea posible, la primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación del VRS. Las dosis siguientes deben administrarse mensualmente durante la estación del VSR. No se ha establecido la eficacia de palivizumab a dosis diferentes de 15 mg por kg o en administraciones que difieran de la mensual durante la estación del VSR. La mayoría de la experiencia clínica, incluyendo los ensayos clínicos en fase III con palivizumab, se ha obtenido administrando 5 inyecciones durante una estación (ver sección 5.1). Se dispone de datos, aunque escasos, con más de 5 dosis (ver secciones 4.8 y 5.1.), por lo tanto el beneficio en términos de protección de más de 5 dosis no ha sido establecido. 12 Para reducir el riesgo de una nueva hospitalización, se recomienda seguir administrando palivizumab mensualmente durante toda la estación a los niños hospitalizados con VSR que ya lo estén recibiendo. Para los niños sometidos a bypass cardiaco, se recomienda que tan pronto como se recuperen de la intervención quirúrgica se administre una inyección de palivizumab de 15 mg/kg de peso corporal para asegurar que se alcanzan niveles plasmáticos adecuados de palivizumab. En niños en que persista un alto riesgo de enfermedad por VSR, las dosis posteriores deben seguir administrándose mensualmente durante el resto de la estación de VSR.

Vía de administración: Intramuscular

Advertencias: Se han notificado reacciones alérgicas, incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, después de la administración de palivizumab. En algunos casos, se han notificado muertes. Cuando se administre palivizumab, se debe disponer de modo inmediato, de medicamentos para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico. Una infección aguda moderada o grave, o una enfermedad febril pueden justificar el retraso en la administración de palivizumab, a no ser que, en opinión del médico, este retraso suponga un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, como por ejemplo una infección leve del tracto respiratorio superior, normalmente no es motivo para retrasar la administración de palivizumab. Palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier problema de coagulación. La eficacia de un segundo ciclo de palivizumab durante la siguiente estación de VSR no ha sido expresamente investigada en un ensayo clínico diseñado al efecto. No se puede excluir un posible aumento del riesgo de infección por el VRS en la siguiente estación después de haber recibido un ciclo con palivizumab, ya que los datos de los ensayos realizados al respecto no son concluyentes.

Interacciones: No se han realizado estudios específicos de interacción con otros medicamentos. En el ensayo Fase III IMpact-VRS en prematuros y en niños con displasia broncopulmonar, en el grupo placebo y en el de palivizumab fue similar la proporción de pacientes que recibieron las vacunas infantiles habituales, la vacuna de la gripe, broncodilatadores o corticoides, y no se observó un aumento de las reacciones adversas entre los pacientes a los que se administraron estos agentes. El anticuerpo monoclonal es específico para el VSR, por lo que no se espera que el palivizumab interfiera con la respuesta inmune a las vacunas. Palivizumab puede interferir con algunas pruebas inmunológicas para el diagnóstico del VSR, como algunos ensayos basados en la detección de antígenos. Además, Palivizumab inhibe la replicación viral en cultivos celulares y, por tanto, puede también interferir con análisis de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con los análisis que se basan en la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa. La interferencia con los análisis puede conducir a falsos negativos en el resultado de pruebas diagnósticas para el VSR. Por lo tanto, los resultados de las pruebas diagnósticas deberían usarse conjuntamente con los hallazgos clínicos para guiar la toma de decisiones médicas.

Reacciones Adversas: Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más graves que se dan con palivizumab son anafilaxis y otras reacciones agudas de hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurren con palivizumab son fiebre, rash y reacciones en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas, tanto clínicas como anomalías de pruebas de laboratorio, se enumeran clasificadas por sistemas y órganos, y frecuencia: (muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Los datos proceden de ensayos realizados en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita.

Las reacciones adversas identificadas a través del sistema de vigilancia post-comercialización se notifican voluntariamente desde una población de tamaño incierto; no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a palivizumab.

La frecuencia para estas RAMs como se presentan en la siguiente tabla se han estimado usando los datos de seguridad de los ensayos clínicos de registro. No se observaron diferencias en la incidencia de estas reacciones en los ensayos entre los grupos de palivizumab y placebo y las reacciones no estuvieron relacionadas con el fármaco.

Reacciones adversas en ensayos clínicos* y notificaciones post-comercialización en pacientes pediátricos.		
Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Anafilaxis, shock anafiláctico (en algunos casos se han notificado muertes).
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	convulsión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	apnea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash
	poco frecuentes	urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre
	Frecuentes	Reacción en el sitio de inyección

Palabras clave o Términos MeSH: palivizumab

Términos relacionados: MEDI 493, Monoclonal Antibody MEDI-493, Monoclonal Antibody MEDI 493, Monoclonal Antibody MEDI493, MEDI-493, MEDI493, Synagis.

2.2.3. Otras tecnologías disponibles para la indicación de interés

No se tienen disponibles en el LIME otras alternativas terapéuticas para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior producidas por el virus respiratorio sincitial (VSR).

2.2.4. Resultados de salud que se esperan modificar con el uso de la tecnología

Desenlaces primarios:

Mortalidad, hospitalizaciones por virus sincitial respiratorio (VRS), ventilación mecánica, ingreso en la UCI, infección por VSR, reacciones adversas graves.

Desenlaces secundarios: Reacciones adversas no graves, tiempo libre de la enfermedad

Tabla 1. Clasificación de desenlaces a incluir

Clasificación	Desenlace
Critico o fundamental	Mortalidad, hospitalizaciones por VSR, ventilación mecánica, ingreso en laUCI, infección por virus sincitial respiratorio (VSR),reacciones adversas graves.
Importante más no fundamental	Reacciones adversas no graves, tiempo libre de la enfermedad
No importante	Niveles séricos de palivizumab, concentración de virus respiratorio sincitial en secreciones respiratorias

2.3. Objetivos

- Evaluar la relación beneficio-riesgo para tomar una decisión con base a la mejor evidencia disponible respecto al uso de palivizumab en prematuros menores de 35 semanas de gestación y niños con enfermedad cardíaca congénita.
- Determinar la eficacia y seguridad relacionada a la inclusión del palivizumab en la prevención del virus sincitial respiratorio (VSR) en prematuros menores de 35 semanas de gestación y niños con enfermedad cardíaca congénita.

3 METODOLOGÍA

3.1 Búsqueda, evaluación, y síntesis de la evidencia sobre el problema de salud y la tecnología sanitaria.

Para identificar la información disponible sobre la condición de interés y la tecnología en evaluación se utilizarán las Guías de Práctica Clínica (GPC) y las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) realizadas previamente, para lo cual se recurrirá a los repositorios electrónicos de evaluaciones de tecnologías y bases de datos de instituciones y compiladores de GPC.

La búsqueda se realizará utilizando palabras claves (población/condición de interés y tecnología a evaluar) mediante la herramienta “buscar” del navegador de Internet de tales repositorios.

Los informes de ETS se buscarán en los repositorios y agencias evaluadoras siguientes:

1. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). <http://www.inahta.org/publications/>
2. Health Technology Assessment International (HTAi). <http://vortal.htai.org/>
3. European Network for Health technology assessment (EunethTA) <http://www.eunethta.eu/>
4. Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). <http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>
5. Centre for Reviews and Disseminations (CRD), University of York. <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>
6. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/technology-appraisal-static-list>
7. Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU). <http://www.sbu.se/en/publications/>
8. Danish Centre for Health Technology Assessment. <https://www.sst.dk/en/publications>
9. Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías en Salud (REBRATS). <http://189.28.128.101/rebrats/visao/sociedade/estudo.cfm>
10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (COMITEC). <http://conitec.gov.br/deciso-es-sobre-incorporacoes>
11. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud de Colombia. <http://www.iets.org.co/>
12. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica de México. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>
13. Instituto de Efectividad clínica y Sanitaria de Argentina. <http://www.iecs.org.ar/home-ets/>
14. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud de Chile. <https://www.minsal.cl/etesa-publicaciones/>

Para identificar GPC se buscará en las siguientes bases de datos:

1. Guidelines International Network (GIN). <https://www.g-i-n.net/library/g-i-n-publications-page>
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance>
3. National Guideline Clearinghouse (NGC). <https://www.ahrq.gov/research/publications/search.html>

4. Nueva Zealand Guidelines Group. <https://www.health.govt.nz/publications>
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>
6. American College of Physicians (ACP). <https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines>
7. National Health and Medical Research Council (NHMRC). <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications>
8. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). <https://www.icsi.org/guidelines/>
9. GuíaSalud. <http://www.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>
10. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud de Colombia. <http://www.iets.org.co/>
11. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica de México. <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

3.2 Búsqueda, evaluación, y síntesis de la evidencia sobre la eficacia y seguridad.

A continuación se describen los pasos a seguir para lograr una adecuada estimación del efecto de la intervención respecto a los desenlaces de interés definidos en el alcance. Se describen la forma en que se buscará la evidencia, los tipos de estudios que se utilizarán para evaluar los diferentes dominios a incluir en el informe, la descripción del proceso de valoración crítica de los estudios de efectividad y seguridad como también la definición de los procedimientos de síntesis de la información encontrada y que se usarán para obtener la mejor estimación del efecto de la tecnología en la condición de interés.

3.2.1. Búsqueda de la evidencia.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la tecnología de interés, se identificarán estudios agregativos como revisiones sistemáticas (RS) de intervenciones, en caso de no disponer de RS, se recurrirá a estudios primarios que evalúan intervenciones, partiendo por ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs) y como última opción, solo en casos en los que no hay ECCAs disponibles y es muy difícil que se pueda disponer de ellos, se utilizarán los estudios no aleatorizados como evidencia de eficacia (estudios de cohortes o de casos y controles). Por otra parte para evaluar la seguridad de medicamentos, sobre todo cuando la frecuencia de los efectos adversos es menor al 5% pero en especial cuando son menores al 1% se recurrirá a estudios no aleatorizados u estudios observacionales de seguimiento a largo plazo tipo cohortes o casos y controles.

Se construirá una estrategia amplia de búsqueda enfocada a la condición de interés y la tecnología de interés. Los expertos clínicos del equipo evaluador de la tecnología proporcionarán la información necesaria para identificar los términos clave de búsqueda (lenguaje natural), correspondientes a la condición clínica de interés (población blanco) y a la tecnología a evaluar. Con este insumo se diseñará una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado (términos MeSH y DeCS) y lenguaje libre (variaciones ortográficas, plurales, sinónimos, acrónimos y abreviaturas).

A partir de la estrategia genérica, se adaptarán estrategias de búsqueda para los diferentes recursos (buscadores y metabuscadores), empleando cuando sea posible, expansión de términos, identificadores de campo (título y resumen), truncadores, operadores booleanos y de proximidad. En el caso de las bases de datos de MEDLINE, CENTRAL y LILACS, éstas cuentan con filtros propios para búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

La búsqueda de RS y ECAs se realizará en el siguiente orden:

1. Trip Medical Database (<https://www.tripdatabase.com/>)

2. Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
3. Cochrane Library (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick>)
4. Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org/es/>)
5. Centre for Reviews and Dissemination, University of York (CRD) (<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>)

Se realizará además una búsqueda en los registros de ensayos clínicos autorizados por las autoridades en los Estados Unidos y Europa, y los registros de la OMS en la siguientes direcciones electrónicas:

- Clinical trials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<http://www.who.int/ictrp/en/>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/>)

Para información de seguridad se agregará a la estrategia de búsqueda diseñada, los subencabezamientos (subheadings) relacionados con efectos adversos de la tecnología en evaluación. También se consultará con agencias reguladoras de medicamentos e instituciones encargadas de gestionar reacciones adversas a medicamentos. Las bases de datos en las que se realizará la búsqueda de evidencia sobre seguridad son:

1. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu/ema/> y <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/access-eudravigilance-data>)
2. The Uppsala Monitoring Centre spontaneous reporting database (<http://www.who-umc.org> <http://www.vigiaccess.org/>)
3. The SuRe Info database (Summarized Research in Information Retrieval for HTA) (<http://vortal.htai.org/?q=sure-info>)
4. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/> y <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>)

También buscará en la página institucional de Centro Nacional de Farmacovigilancia, disponible en: <http://cnfv.salud.sv/>

Toda la información sobre la estrategia detallada de búsqueda en cada base de datos, los títulos obtenidos en las diferentes bases de datos, así como el cuadro resumen de la información se incluirá en anexos del informe final.

3.2.2. Otras fuentes de información.

Se realizará la búsqueda en otras fuentes de información como alertas relacionadas con el medicamento en las bases de datos de la FDA, EMA, MHRA, entidades reguladoras regionales y la entidad nacional.

Se llevará a cabo estrategias de búsqueda de Guías de Práctica Clínica e informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias disponibles. Se utilizará para la búsqueda palabras clave, lenguaje controlado (términos MeSH) y términos o lenguaje natural a sugerencia de los miembros del equipo y del experto clínico.

Para identificar las Guías de Práctica Clínica, se recurrirá a la consulta de bases de datos como: Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Guideline Clearinghouses (NGC), Nueva Zealand Guidelines Group (NZGG), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), American College of Physicians (ACP), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Institute for Clinic Systems Improvement (ICSI), Canadian Medical Association (CMA), Guía Salud (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpc>).

Toda la información sobre la estrategia detallada de búsqueda en cada base de datos, los títulos obtenidos en las diferentes bases de datos, así como el cuadro resumen de la información se incluirá en anexos del informe final.

3.2.3. Selección de los estudios.

Se seleccionarán inicialmente revisiones sistemáticas de literatura que hayan evaluado la pregunta de interés de la tecnología en evaluación. Si no se identifican RS se pasará a seleccionar ensayos clínicos aleatorios (ECA)s.

Por otra parte en caso de que las RS identificadas estén desactualizadas (fecha de publicación mayor a tres años) se hará una búsqueda específica de nuevos ECAs que cumplan con los criterios de selección propuestos por los autores de la RS seleccionada. Si se identifican ECAs elegibles se procederá a realizar la actualización del meta-análisis de los desenlaces de efectividad y seguridad definidos como prioritarios en esta ET. En el anexo 4 se presenta los lineamientos para el proceso de actualización de una RS.

Para el dominio de seguridad se incluirán estudios no aleatorizados (quasi experimentos, estudios fase IV y estudios observacionales), en caso de no encontrar evidencia en las RS y los ECAs.

El método de selección de los estudios que se utilizará es el descrito por Higgins que consiste en que dos evaluadores de manera independiente revisarán y seleccionarán los títulos y solucionarán las diferencias por consenso, en caso de no alcanzar un consenso recurrirán a un tercer evaluador. Cada evaluador revisará primero el título y verificará que contiene la población y la condición a estudio y si es posible determinará el tipo de estudio. Los estudios que no correspondan serán descartados para luego revisar el resumen de los que se han considerado aptos y para confirmación de la preselección y excluir las publicaciones duplicadas. Esta tarea se realizará utilizando Mendeley como gestor de citas bibliográficas, que permite importar archivos con formato bib, xml, ris y zotero.sqlite provenientes de los buscadores electrónicos de fuentes bibliográficas. Todos los documentos que se considera que cumplen con los criterios de selección deben recuperarse en texto completo para definir su inclusión final.

3.2.4. Evaluación de la validez de los estudios seleccionados.

Se utilizará el instrumento AMSTAR para evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas, el instrumento de riesgo de sesgos del manual metodológico de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los ensayos clínicos aleatorios y la escala de New Castle –Ottawa correspondiente para los estudios observacionales de cohorte y de casos y controles. Una copia de estos instrumentos se incluyen en los Anexos 5 a 8 de este documento.

Dicha evaluación de la calidad metodológica con los instrumentos mencionados se realizará de manera independiente por 2 evaluadores.

Para definir la mejor RS se utilizarán los siguientes criterios:

- a) Fecha de la última búsqueda de la literatura no más de cinco años;

- b) Pertinencia de la pregunta PICO;
- c) La más alta calificación con la escala AMSTAR.

Si se requiere incluir ECCAs estos serán evaluados con el instrumento de riesgo de sesgos del manual metodológico de la Colaboración Cochrane. De acuerdo con éste instrumento se evalúan 7 dominios que evalúan el riesgo de sesgos que pueden afectar un ECCA. Estos son:

- a) ¿Se hizo una asignación realmente aleatoria?
- b) ¿Se utilizó algún método de ocultamiento de la asignación?
- c) ¿Se utilizó el enmascaramiento de la intervención al momento de administrarla?
- d) ¿Se utilizó el enmascaramiento de la intervención al momento de evaluar los resultados?
- e) ¿Hubo datos incompletos en los resultados?
- f) ¿Hubo sesgo de reporte?
- g) ¿Hubo algún otro sesgo?

Cada criterio se evalúa con un calificación de alto riesgo (si no es claro que se haya utilizado una estrategia para controlar los sesgos o no hay manera de verificar se cumplió con lo planeado; bajo riesgo de sesgos (es claro que utilizó una estrategia para controlar los sesgos o hay manera de verificar se cumplió con lo planeado) o no es claro (cuando no hay información respecto a los dominios en la publicación)

En caso de no encontrar RS ni ECCAs que evalúen la seguridad de la tecnología de interés en la condición definida, se evaluarán los estudios no aleatorizados (tipo cohortes y otros estudios observacionales) para definir su inclusión como evidencia con la herramienta New Castle – Ottawa.

Este proceso de selección de los estudios a incluir en la evaluación se registrará en un diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) con el modelo descrito en el Anexo 3. que consiste en un flujograma que incluye el número de títulos y resúmenes revisados, número de estudios con texto completo revisados, número de artículos finalmente incluidos y número de artículos excluidos.

3.2.5. Proceso de extracción de los datos.

Para la extracción de datos se utilizarán tablas estandarizadas que se agregarán como un anexo al informe final, las cuales contienen: referencia completa con autores, verificación de los criterios de elegibilidad y el contenido respecto a los aspectos metodológicos, la población incluida, las intervenciones que se comparan, los resultados evaluados y otros aspectos a considerar como el patrocinio, aspectos éticos, etc.

Las RS incluirán la siguiente información: Identificación del estudio, diseño de la RS (comparación cabeza a cabeza, comparaciones indirectas, revisión cualitativa, agrupamiento cuantitativo o meta-análisis); población (tipo de población incluida en la RS); intervención (medicamento, dosis y comparadores evaluados); resultados primarios y secundarios para los que esta RS aporta información; otros aspectos como fuente de financiación y declaración de conflictos de interés.

Los ECCAs incluirán: Identificación del estudio, diseño (si el ECCA utiliza un diseño en paralelo, clúster o cruzado, estudios de equivalencia o no inferioridad); población (criterios de inclusión exclusión, subgrupos especiales, número de sujetos incluidos, evaluadas, perdidas en el seguimiento);

intervenciones comparadas (nombre, dosis, vía de administración); resultados evaluados (primarios y secundarios) y otros aspectos como: fuente de financiación aspectos éticos, registro del protocolo, etc.

Los estudios de cohortes incluirán: Identificación del estudio, diseño (cohorte prospectiva-concurrente o histórica); estimación de tamaño de muestra; tipo de muestreo (consecutivo, por conveniencia); población (criterios de inclusión exclusión, subgrupos especiales, numero de sujetos incluidos, evaluados, perdidas en el seguimiento); intervención evaluada (dosis, vía de administración); si hubo comparador (dosis, vía de administración); resultados (primarios y secundarios) y otros aspectos, fuente de financiación aspectos éticos, registro del protocolo, control por el factor o factores de confusión más importantes que afectan la posible asociación entre la intervención y el resultado en el diseño o en el análisis.

3.2.6. Resumen y síntesis de la información obtenida de los estudios.

La valoración del efecto será realizada por medio de los estimadores de efecto relativo: Riesgo Relativo (RR), Odd Ratio (OR) o Hazard Ratio (HR) y estimadores de efecto absoluto: Riesgo Absoluto (RA), Reducción Absoluta del Riesgo (RAR), Incremento Absoluto del Riesgo (IAR), Número Necesario para Tratar (NNT) o Número Necesario para Dañar (NND).

En caso de disponer de una RS, se utilizarán los mismos estimadores que hayan reportado los autores de la revisión. En caso de requerir evaluar ECCAs posteriormente publicados, que no hayan sido incluidos en la RS seleccionada, se evaluará la pertinencia de actualizar el meta-análisis para los desenlaces de interés. Si al agrupar los nuevos estudios con los ya incluidos en la RS se obtiene un índice de baja heterogeneidad ($I^2 < 20\%$) se presentarán de manera agrupada. Si hay alta heterogeneidad no explicada por diferencias clínicas en la población, la intervención o la forma de medir los desenlaces ($I^2 \geq 20\%$) se presentará el rango de efectos de los estudios individuales por desenlace sin hacer la estimación agrupada del mismo. Si no se dispone de una RS y se identifica más de un ECCA, para reportar los resultados de los ECCAs individuales, se considerará agrupar los resultados para obtener la estimación agrupada del efecto bajo las mismas consideraciones ya descritas (se obtiene un índice de baja heterogeneidad ($I^2 < 20\%$) se presentarán de manera agrupada. Si hay alta heterogeneidad ($I^2 \geq 20\%$) se procederá igual que se describió anteriormente.

En cuanto al estimador de efecto a utilizar, se utilizarán estimadores de efecto relativo más que de efecto absoluto, ya que los primeros son más consistentes al utilizar el meta-análisis. El estimados utilizado será el mismo que reportan los estudios primarios incluidos. No se utilizarán estimadores de efecto absoluto (NNT o el NND) como estimador del efecto en los meta-análisis. Si se quiere estimar la razón de las incidencias del resultado que se quiere evitar se utilizará el RR y si se quiere estimar la razón de los que no presentan el evento se utilizará el OR. Si los resultados se relacionan con tiempo al evento (análisis de sobrevivencia) se utilizará el hazard ratio (HR). En caso de variables continuas se utilizará la diferencia de medias o la diferencia estandarizada de medias (SMD de sus siglas en inglés) si la variable está medida con diferentes escalas. En todo caso se obtendrán y se detallarán los estimadores de efecto absoluto a partir de los estimadores de efecto relativo.

Los resultados obtenidos para cada desenlace de interés serán presentados en tablas de resumen de hallazgos propuestas por el grupo de trabajo GRADE como se describe en el apartado siguiente.

3.2.7. Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia de efectividad de la tecnología.

La calidad de la evidencia global encontrada para cada desenlace se evaluará siguiendo la aproximación propuesta por el grupo de trabajo GRADE que permite definir la confianza en la estimación del efecto

que puede tener la tecnología en evaluación sobre los diferentes desenlaces identificados como críticos e importantes para la toma de decisiones en salud en la condición de interés (objeto de la tecnología).

Se presentará una síntesis completa de la evidencia para cada desenlace y la evaluación de su calidad se presentará en las tablas de resumen de evidencia (SoF por sus siglas en inglés) diseñadas por el grupo de trabajo GRADE para este propósito, creadas a partir de la información obtenida usando el software GRADE pro (disponible en) <http://tech.cochrane.org/revman/other-resources/gradepr/download> o en el GRADE handbook, disponible en: <http://www.guidelinedevelopment.org/handbook/>).

De ser necesario se realizará una evaluación especial de los subgrupos de interés y se evaluará la confianza de evidencia sobre el efecto de la tecnología en esos subgrupos, datos que serán detalladas en tablas independientes, una tabla por cada subgrupo de interés (por población o por intervención) describiendo todos los desenlaces evaluados (máximo 5). La tabla que se utilizará para la evaluación global de la calidad se presenta en Anexo 9.

Documento Borrador

5. PRESUPUESTO

Protocolo: Evaluación de la eficacia y seguridad del palivizumab en la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio causada por el virus sincitial respiratorio en pacientes pediátricos de alto riesgo.				
Código: ETS2019_ESA003				
Responsables: Néstor Israel Osegueda Alvarado, Ana Lorena Parada, Ana María Barrientos, Giovanni Guevara				
Fecha de Inicio: 10 marzo			Fecha de Finalización: 26 de mayo	
Tareas	Descripción de Actividad		Tiempo Previsto(Hrs.):	
1	Elaboración del protocolo		30	
2	Revisión por pares		8 (3)	
3	Corrección de observaciones.		8	
4	Búsqueda de información		8 (2)	
5	Selección de estudios		8 (2)	
6	Evaluación de la validez de estudios seleccionados		10	
7	Procedimiento de extracción de datos		8	
8	Evaluación de la calidad de la evidencia		10	
9	Elaboración de informe final		10	
Subtotal previstas			132	
Subtotal horas previstas	Desviación Imprevistos (15% del Total horas Previstas)	Total horas previstas por integrante del equipo (3)	Precio hora facturación promedio de cada integrante	Total presupuestado
132	19.8	151.8	\$30.00	\$4,554.00

6. REFERENCIAS

Collins PL 1996

Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. Respiratory syncytial virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1313-51.

Hall CB 2000.

BRATS 2011

Boletín Brasileño de Evaluación de Tecnologías en Salud, año 6, junio 2011

Anderson E J 2017

Anderson, EJ, Carbonell-Estrany, X., Blanken, M., Lanari, M., Sheridan-Pereira, M., Rodgers-Gray, B., Paes, B. (2017). Carga de la enfermedad por virus sincicial respiratorio grave entre los bebés de 33 a 35 semanas de edad gestacional nacidos durante múltiples estaciones del virus sincitia respiratorio. *El diario de enfermedades infecciosas pediátricas*.

Bocina SD 2003

Bocina SD, Smout RJ. (noviembre 2003). Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *the journal of pediatrics*, 143, 133-141. 8 de abril, Base de datos PUBMED

Ficha técnica de la EMA, disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_es.pdf

ANEXOS

Documento Borrador

ANEXO 1

FORMULARIO DE DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.

El trabajo de la Dirección de Tecnología Sanitaria (en adelante DIRTECS) del Ministerio de Salud de El Salvador en temas de evaluación de las tecnologías sanitarias requiere la asistencia de expertos externos que puedan tener intereses relacionados con su experiencia. Para garantizar la máxima integridad y confianza pública en sus actividades, la DIRTECS requiere que los expertos que desempeñan una función de asesoría revelen cualquier circunstancia que pueda generar un conflicto de intereses potencial relacionado con el tema de la actividad en la que participarán.

Todos los expertos que desempeñan una función de asesoría deben divulgar cualquier circunstancia que pueda representar un posible conflicto de intereses (es decir, cualquier interés que pueda afectar, o que se perciba razonablemente que afecta, la objetividad e independencia del experto). Debe divulgar en esta Declaración de Conflicto de Interés (DCDI) cualquier interés financiero, profesional o de otro tipo relacionado con el tema del trabajo o reunión en la que se le solicitó participar o contribuir y cualquier interés que pueda verse afectado por el resultado de la reunión o trabajo. También debe declarar los intereses relevantes de los miembros de su familia inmediata (vea la definición a continuación) y, si lo conoce, los intereses relevantes de otras partes con las que tiene importantes intereses comunes y que pueden percibirse como una influencia indebida en su juicio (por ejemplo, el empleador), asociados profesionales próximos, unidad administrativa o departamento).

Complete este formulario y entréguelo a la DIRTECS a más tardar 2 semanas antes de la reunión de trabajo. También debe informar de inmediato a la DIRTECS si hay algún cambio en esta información antes o durante la reunión o el trabajo. Todos los expertos deben completar este formulario antes de poder confirmar la participación en una actividad de la DIRTECS.

Responder "Sí" a una pregunta en este formulario no lo descalifica automáticamente ni limita su participación en una actividad de la DIRTECS. La DIRTECS revisará sus respuestas para determinar si tiene un conflicto de intereses relevante para el tema en cuestión. Uno de los resultados enumerados en el siguiente párrafo puede ocurrir dependiendo de las circunstancias (por ejemplo, la naturaleza y la magnitud del interés, el plazo y la duración del interés).

La DIRTECS puede concluir que no existe ningún conflicto potencial o que el interés es irrelevante o insignificante. Sin embargo, si se determina que un interés declarado es potencial o claramente significativo, se pueden aplicar una o más de las siguientes tres medidas para manejar el conflicto de intereses. La DIRTECS podrá: (i) permitir la participación total, con divulgación pública de su interés; (ii) exigir la exclusión parcial (es decir, se lo excluirá de esa parte de la reunión o trabajo relacionado con el interés declarado y del proceso de toma de decisiones correspondiente); o (iii) exigir la exclusión total (es decir, no podrá participar en ninguna parte de la reunión o trabajo).

Todos los intereses potencialmente significativos se divulgarán a los demás participantes al comienzo de la actividad y se le preguntará si ha habido algún cambio. Se publicará un resumen de todas las declaraciones y acciones tomadas para administrar los intereses declarados en los informes y productos de trabajo resultantes. Además, si la objetividad del trabajo o la reunión en la que está involucrado se cuestiona posteriormente, DIRTECS podrá facilitar el contenido de su formulario DCDI a personas ajenas al MINSAL si el Director considera que dicha divulgación es lo mejor para el interés de la organización, previa consulta con usted. Completar el formulario de DCDI significa que usted acepta estas condiciones.

Si no puede o no está dispuesto a revelar los detalles de un interés que pueda plantear un conflicto real o percibido, debe revelar que puede existir un conflicto de interés y la DIRTECS puede decidir que se retirará totalmente de la reunión o del trabajo en cuestión, después de consultando con usted.

Nombre:
Institución:
Email:

Tecnología sanitaria a evaluar (si se van a evaluar varias tecnologías sanitarias, el organizador de la actividad debe adjuntar una lista): _____

Por favor responda a cada una de las preguntas a continuación. Si la respuesta a cualquiera de las preguntas es "sí", describa brevemente las circunstancias en la última página del formulario.

El término "usted" se refiere a usted y a los miembros de su familia inmediata (es decir, cónyuge (o pareja con quien tiene una relación personal cercana similar) y a sus hijos). "Entidad comercial" incluye cualquier negocio comercial, una asociación industrial, institución de investigación u otra empresa cuya financiación se derive significativamente de fuentes comerciales con un interés relacionado con el tema de la reunión o trabajo. "Organización" incluye una organización gubernamental, internacional o sin fines de lucro. "Reunión" incluye una serie o ciclo de reuniones.

1	EMPLEO Y CONSULTORIA <i>En los últimos 4 años, ¿Ha recibido una remuneración de una entidad comercial u otra organización con un interés relacionado con la tecnología en evaluación?</i>	
1a	Empleo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
1b	Consultoría, incluido el servicio como asesor técnico o de otro tipo.	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2	APOYO A LA INVESTIGACION <i>En los últimos 4 años, ¿ha recibido usted o su unidad de investigación el apoyo de una entidad comercial u otra organización con un interés relacionado con la tecnología en evaluación?</i>	
2a	Apoyo a la investigación, incluyendo subvenciones, colaboraciones, patrocinios y otros fondos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2b	Apoyo no monetario valorado en más de US \$ 1000 en general (incluye equipo, instalaciones, asistentes de investigación, viajes pagados a reuniones, etc.) ¿Apoyo (incluidos los honorarios) por estar en una oficina de oradores, dar discursos o capacitación para una entidad comercial u otra organización con un interés relacionado con la tecnología en evaluación?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3	INTERESES DE INVERSION <i>¿Tiene inversiones actuales (valoradas en más de US \$ 10 000 en total) en una entidad comercial con un interés relacionado con la tecnología en evaluación? Incluya también las inversiones indirectas, como un fideicomiso o una sociedad de cartera. Puede excluir fondos mutuos, fondos de pensiones o inversiones similares que estén ampliamente diversificadas y sobre las cuales usted no ejerce ningún control.</i>	

3a	Acciones, bonos, opciones sobre acciones, otros valores (por ejemplo, ventas en corto)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3b	Intereses comerciales (por ejemplo, propietarios, sociedades, empresas conjuntas, membresías de juntas directivas, participación mayoritaria en una empresa)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
4	PROPIEDAD INTELECTUAL <i>¿Tiene algún derecho de propiedad intelectual que pueda ser mejorado o disminuida la calidad de la evaluación?</i>	
4a	Patentes, marcas comerciales o derechos de autor (incluidas las solicitudes pendientes)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
4b	Propietario del 'saber hacer' (know-how) de una sustancia, tecnología o proceso.	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5	DECLARACIONES Y POSICIONES PÚBLICAS (durante los últimos 3 años)	
5a	Como parte de un proceso regulatorio, legislativo o judicial, ¿ha proporcionado una opinión o testimonio de un experto, relacionado con la tecnología en evaluación, para una entidad comercial u otra organización?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5b	¿Ha ocupado un cargo u otro cargo, pagado o no, donde representó intereses o defendió un puesto relacionado con la tecnología en evaluación?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
6	INFORMACIÓN ADICIONAL	
6a	Si aún no se ha divulgado anteriormente, ¿ha trabajado para un producto competidor de la tecnología en evaluación, o su participación en evaluación le permitirá obtener acceso a la información confidencial de propiedad del competidor, lo cual le creará para usted Una ventaja competitiva personal, profesional, financiera o empresarial?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
6b	Según su conocimiento, el resultado evaluación beneficiará o afectará de manera adversa los intereses de otras personas con las cuales tiene importantes intereses personales, profesionales, financieros o comerciales comunes (como sus hijos o hermanos adultos, colegas profesionales cercanos, unidad administrativa o departamento))?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
6c	Excluyendo al MINSAL, ¿alguna persona o entidad ha pagado o contribuido a los costos de su viaje en relación con la tecnología en evaluación?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
6d	¿Ha recibido algún pago (aparte de los gastos de viaje) u honorarios por hablar públicamente sobre la tecnología en evaluación?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
6e	¿Hay algún otro aspecto de sus antecedentes o circunstancias actuales que no se hayan abordado anteriormente y que puedan percibirse como que afectan su objetividad o independencia?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
7.	TECNOLOGÍAS SANITARIAS (responda independientemente de la relevancia de la tecnología a evaluar) <i>En los últimos 4 años, ¿ha tenido empleo o ha recibido apoyo para la investigación u otro financiamiento de, o ha tenido alguna otra relación profesional con, una entidad directamente involucrada en la producción, fabricación, distribución o venta de tecnologías sanitarias o que representa los intereses de alguna entidad?</i>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

EXPLICACIÓN DE LAS RESPUESTAS "SÍ": Si la respuesta a cualquiera de las preguntas anteriores es "sí", marque arriba y describa brevemente las circunstancias en esta página. Si no describe la naturaleza de un interés o si no proporciona la cantidad o el valor involucrado, donde sea relevante, se asumirá que el conflicto es significativo.

Documento Borrador

Números 1 - 4: Tipo de interés, número de pregunta y categoría (por ejemplo, propiedad intelectual 4.a derechos de autor) y detalles descriptivos básicos.	Nombre de la empresa, organización o institución	¿Pertenece a usted, un miembro de la familia, empleador, unidad de investigación u otro?	Cantidad de ingresos o valor de interés (si no se divulga, se supone que es importante)	Interés actual (o año cesado)
Números 5-6: Describa el tema, las circunstancias específicas, las partes involucradas, el marco de tiempo y otros detalles relevantes				

CONSENTIMIENTO A LA DIVULGACIÓN. Al completar y firmar este formulario, usted acepta la divulgación de cualquier conflicto relevante a otros participantes de la reunión y en el informe o producto de trabajo resultante.

DECLARACIÓN. Por la presente declaro en mi honor que la información divulgada es verdadera y completa a mi leal saber y entender.

En caso de que se produzca algún cambio en la información anterior, notificaré de inmediato al personal responsable de DIRTECS y completaré un nuevo formulario de declaración de interés que describe los cambios. Esto incluye cualquier cambio que ocurra antes o durante la reunión o el trabajo en sí mismo y durante el período hasta la publicación de los resultados finales o la finalización de la actividad en cuestión.

Fecha: _____

Firma _____

ANEXO 2

ELEMENTOS DE EVALUACIÓN PARA CADA DOMINIO.

Preguntas a responder	Aclaración
Problema de salud y uso actual de la tecnología	
¿Cuál es la enfermedad o condición de salud en el alcance de esta evaluación?	Use la condición objetivo y los códigos de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) definidos en el alcance del proyecto y considere agregar detalles tales como: descripción del sitio anatómico, etiología y fisiopatología de la enfermedad, tipos de enfermedad o clasificación según el origen, subtipo, gravedad, etapas, o nivel de riesgo y diferentes manifestaciones de la condición.
¿Cuáles son los factores de riesgo conocidos para la enfermedad o condición de salud?	La descripción de los factores de riesgo es especialmente importante cuando sugieren posibilidades para la prevención primaria y secundaria. Esta información puede afectar la elección del comparador o la evaluación del valor total de la tecnología en evaluación. Los factores de riesgo para contraer la afección y los factores de riesgo de recaídas o empeoramiento de la afección deben informarse aquí por separado. La prevalencia de los diversos factores de riesgo puede diferir en diferentes áreas geográficas y entre diferentes subpoblaciones.
¿Cuál es el curso natural de la enfermedad o condición de salud?	Este elemento de evaluación debe proporcionar información sobre el pronóstico y el curso de la condición de salud cuando no se trata. Esta información es relevante para evaluar el valor general de la tecnología. También puede guiar la evaluación del valor previsto o la efectividad de la tecnología, ya que las tecnologías pueden funcionar de manera diferente en diferentes etapas o grados de gravedad de la enfermedad y puede haber una relación entre la intervención más temprana y un mejor pronóstico. Este elemento también debe proporcionar información sobre el desfase temporal entre el inicio de la enfermedad y los síntomas u otros hallazgos que eventualmente desencadenen la necesidad de diagnóstico y atención.
¿Cuáles son los síntomas y la carga de la enfermedad o condición de salud para el paciente?	Este elemento debe describir los síntomas relevantes de los pacientes antes de la intervención con la tecnología, su gravedad y si son persistentes, intermitentes u ondulantes teniendo en cuenta las diferentes etapas de la enfermedad. Las percepciones de los pacientes sobre la carga de la enfermedad no siempre coinciden con la gravedad clínica de la enfermedad o su carga social
¿Cuáles son las consecuencias de la enfermedad o condición de salud para la sociedad?	Describir las consecuencias y la carga de la enfermedad o condición de salud al proporcionar información sobre la prevalencia o incidencia de la enfermedad que se previene o trata mediante el uso de la tecnología; mortalidad e incapacidad específicas de la enfermedad, años de vida perdidos y/o años de vida ajustados por discapacidad, CdV, años de vida

Preguntas a responder	Aclaración
	ajustados por calidad (AVAC).
¿Para qué indicaciones ha recibido la tecnología la autorización de comercialización o el marcado CE?	<p>Existen sistemas de autorización de mercados tanto nacionales como internacionales. Se recomienda una visión general del estado con respecto a los procesos clave, por ejemplo: marca CE (Conformité Européenne), la aprobación de EMA/US Food and Drug Administration (FDA). Además, la información sobre datos del registro en autoridades de alta vigilancia sanitaria clasificados como Nivel IV por la OPS pueden ser útiles.</p> <p>Específico para tecnologías de diagnóstico: Los dispositivos de imagen pueden requerir aprobación. Las sustancias necesarias para obtener imágenes pueden requerir aprobación adicional (por ejemplo, radiotrazadores). En algunos casos, la aprobación para el cribado primario es diferente a la del uso clínico (pruebas recientemente autorizadas por la FDA para el cribado), pero en la mayoría de los casos, se obtiene aprobación para el uso diagnóstico y se propone el cribado sin otra aprobación formal.</p>
¿Cuál es el estado de reembolso de la tecnología?	Información sobre el estado de los reembolsos nacionales (financiamiento público) de diferentes países por la tecnología y los comparadores, incluidas las fechas clave y el plazo previsto para la concesión de licencias. La información sobre cobertura completa, co-pagos y cobertura en circunstancias especiales o cobertura condicional es útil.
¿Cómo se diagnostica actualmente la enfermedad o el estado de salud según las pautas publicadas y en la práctica?	La efectividad de una intervención puede variar en las poblaciones que son diagnosticadas por diferentes vías de diagnóstico. Una prueba sensible tiende a tener baja especificidad de tal forma que hay varias personas que no tienen la condición entre la población de prueba positiva. La efectividad de una intervención en esa población puede ser menor que en una población examinada con una prueba menos sensible (pero con más casos verdaderos positivos). Es importante señalar las posibles discrepancias entre las pautas y la práctica real.
¿Cómo se maneja actualmente la enfermedad o el estado de salud de acuerdo con las pautas publicadas y en la práctica?	Es importante describir si la tecnología es un complemento o un reemplazo de las opciones de gestión existentes y cuáles son las otras alternativas basadas en la evidencia. ¿Hay diferencias en el tratamiento de enfermedades en diferentes etapas de la enfermedad? La desviación de las pautas basadas en la evidencia puede sugerir un uso excesivo o insuficiente de la tecnología. La identificación de variaciones en la práctica debido a las diferencias en las formas, etapas o severidad de la enfermedad puede implicar diferencias en la calidad de la atención médica. Las diferentes etapas de la enfermedad pueden requerir diferentes procedimientos terapéuticos (por ejemplo, la insuficiencia aórtica se trata primero con medicación, y en un cierto punto de cambios estructurales cardíacos, se prefiere una operación). Proporcione una descripción general de otras alternativas de tratamiento. Del mismo modo, los métodos de diagnóstico o

Preguntas a responder	Aclaración
	monitoreo utilizados para diversas enfermedades pueden variar según la etapa de la enfermedad.
¿Cuál es la población objetivo en esta evaluación?	<p>Relevante para todas las evaluaciones: tanto la seguridad como la efectividad dependen en gran medida de la subpoblación hacia la cual se dirige la intervención. La tecnología se puede utilizar para todos los pacientes con la condición, o solo aquellos en las etapas iniciales, o en un nivel de severidad específico o para aquellos en riesgo moderado de tener la condición. La medicina personalizada divide la población objetivo en unidades aún más pequeñas cuando se dirige la intervención a subgrupos específicos basados en, por ejemplo el perfil genético.</p> <p>Utilice la población objetivo definida en el alcance del proyecto y considere agregar más detalles y una descripción de quién definió los subgrupos seleccionados y por qué. Señale, por ejemplo, si ciertas poblaciones deberían ser excluidas del análisis.</p>
¿Cuántas personas pertenecen a la población objetivo?	Esta información puede usarse para dar una idea de los requisitos de recursos en general para implementar la tecnología. Se deben proporcionar estimaciones de incidencia y prevalencia. También se deben incluir estimaciones de posibles aumentos o disminuciones relevantes en el tamaño de la población objetivo en el futuro.
¿Cuánto son las tecnologías utilizadas??	<p>Proporcione estimaciones nacionales de las tasas de utilización actuales y futuras para la indicación bajo evaluación, tanto para la tecnología bajo evaluación como para sus comparadores. Las variaciones en la utilización reflejan el acceso al mercado, las cifras de ventas, el uso real en el nivel hospitalario y la adherencia al uso de la tecnología por parte de profesionales y pacientes. Los datos sobre la utilización actual y previa reflejan la fase de la tecnología (experimental, emergente, establecida u obsoleta). Esto también tiene implicaciones para la disponibilidad de evidencia y el nivel de incertidumbre.</p> <p>Específico para las tecnologías de detección: ¿Cuál es la tasa actual de adherencia al cribado?</p>
Efectividad clínica	
¿Cuál es el efecto beneficioso esperado de la tecnología sobre la mortalidad?	<p>Informe los resultados tanto en términos absolutos como relativos al comparador. La mortalidad es el criterio de valoración objetivo preferido para las evaluaciones de afecciones potencialmente mortales. Se distinguen la mortalidad global, la mortalidad específica de la enfermedad y la mortalidad debida a causas distintas de la enfermedad objetivo. Se usan varios métodos para ajustar las tasas de mortalidad y las curvas de supervivencia, p. supervivencia relativa (supervivencia observada versus esperada), que puede ser bastante engañosa; y HR (derivado de un método estadístico que compara las supervivencias medianas en los dos grupos). Tenga en cuenta que la supervivencia libre de progresión no es un punto final de mortalidad; describe el tiempo desde el comienzo de una</p>

Preguntas a responder	Aclaración
	<p>intervención hasta que un paciente muestra signos de progresión de la enfermedad.</p> <p>La mortalidad global se refiere a la mortalidad por todas las causas. Se expresa como tasas de mortalidad (incidencia en una población dada, en un punto de tiempo dado y, por lo general, riesgo estandarizado) o supervivencia (cantidad de personas con vida durante un período determinado después de una intervención).</p> <p>La mortalidad específica de la enfermedad es una proporción de la mortalidad por todas las causas. Cabe señalar que incluso si un tratamiento determinado reduce un tipo de muerte, podría aumentar el riesgo de morir por otra causa, en igual o mayor medida. La mortalidad específica de la enfermedad se presenta típicamente como tasas y como medidas ajustadas por edad y riesgo, como la HR. Es un criterio de valoración de uso frecuente en los ensayos de detección, donde se considera que está sujeto a sesgo. Considere por separado, la mortalidad absoluta (en comparación con el placebo o la lista de espera) y la mortalidad en relación con el comparador. La mortalidad debida a causas distintas de la enfermedad objetivo incluye todos los efectos no deseados, ya sean positivos o negativos de la tecnología sobre la mortalidad. Puede haber, por ejemplo, una disminución de la mortalidad de otra enfermedad observada o sospechada; o aumento de la mortalidad debido a accidentes o intervenciones médicas peligrosas después de resultados falsos positivos o incidentales. Complemente con datos relevantes si pueden esperarse diferencias para subgrupos específicos.</p> <p>Específico para tecnologías de diagnóstico: En las tecnologías de diagnóstico y detección, este problema se refiere al efecto beneficioso esperado en la cadena prueba – tratamiento.</p> <p>Específico para las tecnologías de detección: En las tecnologías de diagnóstico y detección, este problema se refiere al efecto beneficioso esperado de la cadena de tratamiento de prueba. Con las pruebas de detección, uno debe considerar los efectos del sesgo del tiempo de entrega, el sesgo de tiempo y el sesgo de selección de la mortalidad.</p>
<p>¿Cómo afecta la tecnología los síntomas y los hallazgos (gravedad, frecuencia) de la enfermedad o condición de salud?</p>	<p>Informe los resultados tanto en términos absolutos como relativos al comparador. Describa la eficacia y la efectividad de la tecnología en los resultados relevantes de la enfermedad (síntomas y hallazgos). Los resultados como la función, la calidad de vida y la satisfacción del paciente se informan en otros elementos de evaluación de este dominio. Informe cambios en la gravedad, frecuencia y recurrencia de síntomas y hallazgos. Complemente con datos relevantes si pueden esperarse diferencias para subgrupos específicos.</p>
<p>¿Cómo la tecnología afecta la progresión (o recurrencia) de la enfermedad o condición de salud?</p>	<p>Informe los resultados tanto en términos absolutos como relativos al comparador. Informe aquí los resultados de eficacia y efectividad, como la curación completa, la supervivencia libre de progresión, el tiempo hasta el evento, la etapa siguiente de la enfermedad, la recaída. Describa aquí la</p>

Preguntas a responder	Aclaración
	<p>duración del efecto del tratamiento sobre los síntomas y los hallazgos: permanente, a corto plazo, a largo plazo, intermitente, ondulante. Complemente con datos relevantes si pueden esperarse diferencias para subgrupos específicos.</p>
<p>¿Cuál es el efecto de la tecnología en las funciones corporales de los pacientes?</p>	<p>Informe los resultados tanto en términos absolutos como relativos al comparador. La clasificación internacional de funciones propone las siguientes categorías para las funciones corporales: mentales, sensoriales y de dolor, voz y habla, funciones cardíacas, respiratorias e inmunitarias, funciones genitourinarias y reproductivas, relacionadas con el movimiento y funciones de la piel. Informe los resultados tanto en términos absolutos como relativos al comparador. Complemente con datos relevantes si pueden esperarse diferencias para subgrupos específicos.</p>
<p>¿Cómo afecta el uso de la tecnología a las actividades de la vida diaria?</p>	<p>Informe los resultados tanto en términos absolutos como relativos al comparador. Complemente con datos relevantes si pueden esperarse diferencias para subgrupos específicos. Las actividades de la vida diaria (ADL) se utilizan en la rehabilitación como un término general relacionado con el autocuidado, que comprende aquellas actividades o tareas que las personas realizan de forma rutinaria en su vida cotidiana. Las actividades se pueden subdividir en cuidado personal y actividades domésticas y comunitarias.</p>
<p>¿Cuál es el efecto de la tecnología en la calidad de vida genérica relacionada con la salud?</p>	<p>Informe los resultados tanto en términos absolutos como relativos al comparador. Complemente con datos relevantes si pueden esperarse diferencias para subgrupos específicos. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se mide generalmente con cuestionarios autoadministrados o entrevistados para medir las diferencias transversales en la CV entre pacientes en un momento dado (instrumentos discriminativos) o cambios longitudinales en la CVRS en pacientes durante un período de tiempo (instrumentos evaluativos). Existen dos enfoques básicos para la medición de la CVRS: los instrumentos genéricos que proporcionan un resumen de la CVRS; e instrumentos específicos que se enfocan en problemas asociados con estados de enfermedad individuales, grupos de pacientes o áreas de función. Los instrumentos genéricos incluyen perfiles de salud e instrumentos que generan servicios de salud. Cada enfoque tiene sus fortalezas y debilidades y puede ser adecuado para diferentes circunstancias.</p>
<p>¿Cuál es el efecto de la tecnología en la calidad de vida específica de la enfermedad?</p>	<p>Informe los resultados tanto en términos absolutos como relativos al comparador. Complemente con datos relevantes si pueden esperarse diferencias para subgrupos específicos. La CVRS generalmente se mide con cuestionarios autoadministrados o entrevistados para medir las diferencias transversales en la CdV entre pacientes en un punto en el tiempo (instrumentos discriminativos) o cambios longitudinales en la CVRS dentro de los pacientes durante un período de tiempo (instrumentos evaluativos). Existen dos enfoques básicos para la medición de la CVRS: los instrumentos</p>

Preguntas a responder	Aclaración
	<p>genéricos que proporcionan un resumen de la CVRS; e instrumentos específicos que se enfocan en problemas asociados con estados de enfermedad individuales, grupos de pacientes o áreas de función. Los instrumentos genéricos incluyen perfiles de salud e instrumentos que generan servicios de salud. Cada enfoque tiene sus fortalezas y debilidades y puede ser adecuado para diferentes circunstancias.</p>
<p>¿Los pacientes estaban satisfechos con la tecnología?</p>	<p>Describa la percepción general de los pacientes sobre el valor de la intervención y su satisfacción con el tratamiento. Para obtener más información, consulte la guía sobre puntos finales utilizados para REA: puntos finales clínicos.</p>
<p>¿Cómo la intervención del tratamiento de prueba modifica la magnitud y la frecuencia de la morbilidad?</p>	<p>Una prueba de reemplazo más precisa podría mejorar el tratamiento y la efectividad. Una prueba de triaje satisfactoria puede disminuir el número de resultados adversos de otra prueba. Una prueba complementaria puede aumentar la sensibilidad para que más pacientes reciban un tratamiento adecuado y, por lo tanto, mejores resultados.</p>
<p>Cuál es la precisión de la prueba contra el estándar de referencia?</p>	<p>Precisión en términos de sensibilidad y especificidad, y otras medidas como los cocientes de probabilidad, las probabilidades previas a la prueba, las SDOR, el área bajo la curva (AUC) o Q.</p>
<p>¿Cuál es el valor umbral óptimo en este contexto?</p>	<p>La sensibilidad y la especificidad varían según el valor umbral. La combinación óptima de sensibilidad y especificidad define el valor umbral óptimo. El óptimo depende de las consecuencias de los resultados de la prueba, por ejemplo si hace más daño pasar por alto un caso o tratar a alguien innecesariamente.</p> <p>Específico para las tecnologías de detección:</p> <p>En los programas de detección, se debe considerar por separado la prueba de detección y las pruebas de diagnóstico posteriores.</p>
<p>Seguridad</p>	
<p>¿Qué tan segura es la tecnología en relación con el (los) comparador (es)?</p>	<p>Aquí, uno debe identificar y describir los daños directos del uso y la administración de la tecnología y el (los) comparador (es). Resalte las diferencias en los riesgos más importantes (es decir, los daños más graves y frecuentes) de la tecnología y su elemento de comparación y considere si existen incertidumbres con respecto a la seguridad debido a números pequeños y/o corta duración del seguimiento.</p> <p>Considerar:</p> <p>¿Cuál es la frecuencia y los eventos adversos graves (EAS) de la tecnología en relación con el (los) comparador (es)?</p> <p>¿Cuáles son los eventos adversos (EA) más frecuentes de la tecnología en relación con el (los) comparador (es)?</p> <p>¿Cuál es la frecuencia de interrupción del tratamiento debido a los EA de la tecnología en relación con el (los) comparador (es)?</p> <p>¿Cuál es la frecuencia de EAS que conducen a la muerte debido a la tecnología en relación con el (los) comparador (es)?</p>

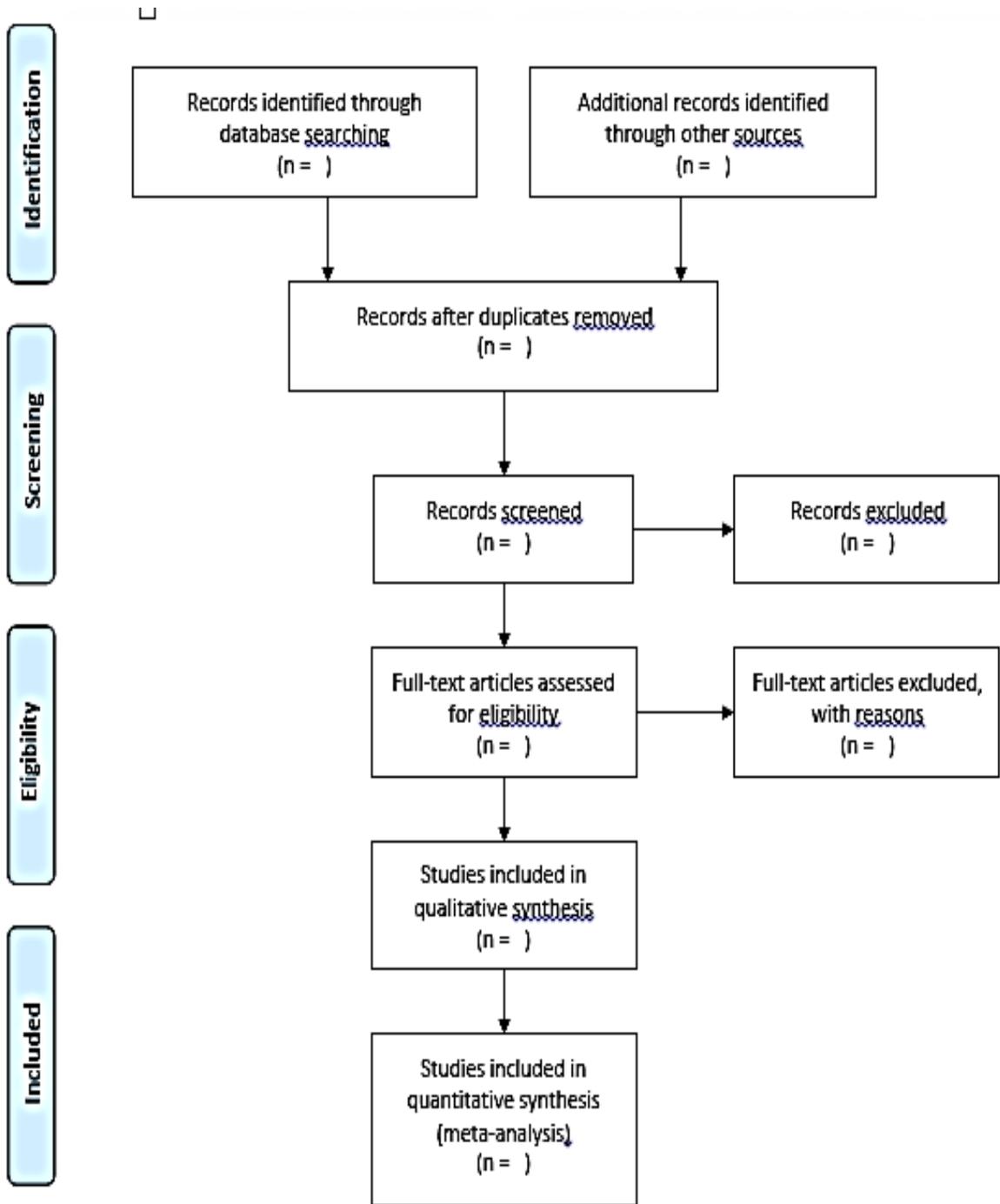
Preguntas a responder	Aclaración
	¿Cuál es la frecuencia de EA inesperados en participantes y grupos de comparación?
¿Los daños están relacionados con la dosis o frecuencia de aplicación de la tecnología?	<p>Esto generalmente es relevante con productos farmacéuticos, pero también puede ser relevante con dispositivos y procedimientos médicos. Antes de la autorización de comercialización, es relevante informar los daños en cualquier dosis. Después del acceso al mercado, los daños en las dosis normalmente utilizadas en la práctica son más relevantes para las ETS. Se debe incluir información si el uso seguro de la tecnología es sensible incluso a pequeños cambios en la dosis, ya que esto puede tener implicaciones para el entrenamiento y la organización de la atención. También se debe considerar la posibilidad de daño acumulado debido a dosis repetidas o pruebas.</p> <p>Específico para productos farmacéuticos: Para obtener más información, consulte la guía sobre Puntos finales utilizados para REA - Seguridad.</p>
¿Cómo cambia la frecuencia o severidad de los daños a lo largo del tiempo o en diferentes entornos?	Este tema es especialmente relevante para las tecnologías nuevas o en evolución donde existen considerables incertidumbres en la evidencia de seguridad y en tecnologías con curvas de aprendizaje pronunciadas. ¿Cómo varía el perfil de seguridad de la tecnología entre diferentes generaciones, versiones aprobadas o productos? ¿Hay evidencia de que los daños aumentan o disminuyen en diferentes configuraciones organizacionales?
¿Cuáles son los grupos de pacientes susceptibles que tienen más probabilidades de sufrir daño mediante el uso de la tecnología??	Típicamente, personas con comorbilidades y comedicación, embarazo, intolerancias, perfiles genéticos específicos, personas mayores, niños y pacientes inmunosuprimidos. ¿Existen contraindicaciones o interacciones relevantes con otras tecnologías?
¿La tecnología y el (los) comparador (es) están asociados con los daños que dependen del usuario?	<p>Describa aquí qué se sabe de los daños causados por las propiedades o el comportamiento de profesionales, pacientes u otras personas que aplican o mantienen la tecnología. ¿Hay un riesgo notable de mal funcionamiento de un dispositivo, debido a la deficiente capacitación del usuario o la actitud personal; o un riesgo de errores relacionados con la reconstitución, dosificación, administración o almacenamiento de medicamentos, que pueden tener graves consecuencias; ¿hay un riesgo de adicción? Describa qué se sabe de la curva de aprendizaje, la variación intraobservador o interobservador en la interpretación de los resultados, errores u otras preocupaciones dependientes del usuario en la calidad de la atención. Para obtener más información, consulte la guía sobre Punto final utilizado para REA - Seguridad.</p>
¿Qué tipo de datos / registros y / o registros se necesitan para monitorear el uso de la tecnología y el (los)	Describa los datos que se deben recopilar sobre el proceso de atención, los profesionales involucrados, los pacientes y sus resultados de salud. Estos incluyen indicaciones clínicas, poblaciones específicas, información del prescriptor, uso como paciente hospitalizado o ambulatorio, resultados de

Preguntas a responder	Aclaración
comparador (es)?	<p>pruebas, período de revisión y resultados de salud. En caso de nuevas tecnologías, consulte la base de datos EVIDENT.</p> <p>Específico para productos farmacéuticos: consulte el SPC y el EPAR.</p> <p>Describa la importancia general de tener un registro para monitorear el uso de esta tecnología en particular y el comparador. ¿Existen registros existentes que se deberían usar, o se debe establecer un registro, para recopilar los datos necesarios para monitorear la seguridad o la efectividad real de la vida? Proporcione ejemplos nacionales. A veces, los registros están conectados con el esquema de riesgo compartido que los productos farmacéuticos innovadores requieren en algunos países. Observe también los requisitos del monitoreo de farmacovigilancia</p>
¿Cuáles son las consecuencias de los hallazgos falsos positivos, falsos negativos e incidentales generados al usar la tecnología desde el punto de vista de la seguridad del paciente?	<p>¿Cuáles son las consecuencias de los hallazgos falsos positivos, falsos negativos e incidentales generados al usar la tecnología?</p> <p>Los resultados de prueba falsos negativos (error Tipo II) identifican incorrectamente a las personas enfermas como saludables con la posible consecuencia de un tratamiento incorrectamente rechazado o retrasado. El volumen de los resultados de las pruebas falsas negativas puede estimarse como $1 - \text{sensibilidad de la prueba}$.</p> <p>Los resultados de prueba falsos positivos (error Tipo I) identifican incorrectamente a personas sanas como enfermas con la posible consecuencia de un tratamiento excesivo. El volumen de resultados de pruebas positivas falsas se puede estimar como $1 - \text{especificidad de la prueba}$. Los hallazgos incidentales en las pruebas conllevan un riesgo mayor de sobrediagnóstico y tratamiento excesivo.</p> <p>Específico para las tecnologías de detección: En los programas de detección, se deben considerar por separado los resultados de la prueba de detección falsamente negativa y los resultados de las pruebas de diagnóstico falsos negativos posteriores..</p>

ANEXO 3

MODELO DE DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA

Documento Borrador



ANEXO 4

PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Por: Miguel Díaz MSc. Hernando Gaitan MD MSC

La literatura y experiencia con la actualización de la búsqueda de ECA para una RSL muestran que este proceso demanda importantes recursos y tiempo (Shojania 2007). En la mayoría de casos es imposible reproducir las estrategias de búsqueda de la RSL original, bien sea por un reporte incompleto de las estrategias o por no tener acceso a las bases de datos para llevar a cabo la actualización, por ejemplo, muchas RSL Cochrane emplean EMBASE mediante la plataforma Ovid, en Colombia ninguna universidad posee este recurso. Por otra parte, se ha demostrado que la Colaboración Cochrane con toda su infraestructura, actualiza solo el 20% de sus RSL cada dos años (Takwoingi 2013), de las actualizaciones, y solo el 9% han derivado un cambio en las conclusiones de la revisión (French 2005). Sin embargo esto es motivo de controversia ya que también se ha mencionado que a los dos años de publicación hasta un 23% están desactualizadas por no haber incorporado nueva evidencia que cambia de manera sustancial las conclusiones sobre la efectividad y seguridad de las terapias (Shojania 2007).

A pesar de que se ha propuesto, iniciar con la búsqueda de RSL publicadas en los últimos 5 años, hoy en día a la luz de la disponibilidad de las nuevas tecnologías de la información, la cantidad de investigación que se realiza en el desarrollo de nuevos medicamentos y dadas las limitaciones metodológicas de los métodos tradicionales de actualización de las RsS hay autores que proponen llevar a cabo revisiones sistemáticas vivas (Living SR) para poder incorporar las más reciente evidencia de manera rápida a las RS (Elliot 2014)

De esta manera la propuesta para este modelo es hacer una “actualización rápida” sugerimos actualizar las RS si tienen más de tres años de publicación en un intento por conciliar las dos posiciones antes descritas. La búsqueda de nuevos ECA se hará mediante la combinación de las siguientes técnicas

- A partir de los tres ECA de más reciente publicación y con mayor tamaño de muestra en la RSL identificada, buscar nuevos ECA mediante la herramienta “Related citations in PubMed”. Existen estudios que dan cuenta de la eficiencia de esta estrategia (Tsertsvadze 2011 y Shojania 2007).
- Búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la RSL y la fecha actual. Dado que Wiley es de libre acceso e integra CENTRAL y la base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane (CDSR), la búsqueda en CENTRAL se realizaría mediante esta plataforma, empleando la misma estrategia de búsqueda diseñada para identificar RSL en CDSR (esto ahorraría tiempo considerable).
- Consultar a los expertos temáticos sobre la existencia de nuevos ECA, adicionales a los incluidos en la RSL.

- Consultar la opinión de los expertos temáticos sobre si las conclusiones de la RSL se mantienen validas en el tiempo actual y si ellos están o no, al tanto de cualquier nuevo ECA que pueda cambiar las conclusiones de la revisión (Shekelle 2014).
- Búsqueda de alertas sobre la seguridad de las tecnologías en la página web de la FDA.
- En caso de tratarse de una RSL con comparaciones indirectas (ITC o MTC) se propone una búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la RSL y la fecha actual, con el objetivo de descartar la existencia de ECA cabeza a cabeza para las comparaciones de interés
- La elegibilidad de los nuevos ECA se determinaría con base en los criterios de inclusión y exclusión de la RSL que es objeto de la actualización.
- En caso de no identificar una RSL publicada en el periodo de los últimos 5 años, se propone ampliar la búsqueda a los últimos 10 años. Las RSL identificadas en este periodo requerirían una actualización completa de la búsquedas, esto es, una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y al menos otro método de búsqueda complementario.

Documento Borrador

Referencias bibliográficas:

Elliot 2014

Elliott JH, Turner T, Clavisi O, Thomas J, Higgins JP, Mavergames C, Gruen RL. Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. *PLoS Med.* 2014;11(2):e1001603. Doi: 10.1371

French 2005

French SD, McDonald S, McKenzie JE, Green SE. Investing in updating: how do conclusions change when Cochrane systematic reviews are updated? *BMC medical research methodology.* 2005;5:33.

Shekelle 2014

Shekelle PG, Motala A, Johnsen B, Newberry SJ. Assessment of a method to detect signals for updating systematic reviews. *Systematic reviews.* 2014;3:13.

Shojania 2007

Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, et al. *Updating Systematic Reviews.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007 Sep. (Technical Reviews, No. 16.) Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44099/>

Takwoingi 2013

Takwoingi Y, Hopewell S, Tovey D, Sutton AJ. A multicomponent decision tool for prioritising the updating of systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed).* 2013;347:f7191.

Tsertsvadze 2011

Tsertsvadze A, Maglione M, Chou R, Garritty C, Coleman C, Lux L, et al. Updating comparative effectiveness reviews: current efforts in AHRQ's Effective Health Care Program. *Journal of clinical epidemiology.* 2011 Nov;64(11):1208-15.

ANEXO 5

INSTRUMENTO PARA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE REVISIONES SISTEMÁTICAS (AMSTAR)

TÍTULO:

AUTOR-AÑO:

REFERENCIA;

EVALUADOR (INICIALES)

CRITERIOS	Si	No	No es claro
<p>1. ¿Fue un diseño “a priori”? Criterio: la pregunta de investigación y los criterios de inclusión deben ser establecidos antes de iniciar la revisión. Criterio: Es necesario que haga referencia a que un protocolo, la aprobación ética, o los objetivos de investigación fueron publicados previamente para marcar "sí".</p>			
<p>2. ¿Hubo duplicación de la selección de los estudios y de la extracción de datos? Criterio: deben existir al menos dos extractores independientes de los datos y un procedimiento para llegar a consenso en caso de que existan desacuerdos.</p>			
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura? Criterio: la búsqueda debe realizarse en al menos dos fuentes electrónicas. El informe debe señalar los años que abarcó la búsqueda y las bases de datos utilizadas (ej. EMBASE, MEDLINE, Lilacs). Las palabras clave y términos MeSH deben estar explicitados y cuando sea posible, debe estar disponible la estrategia de búsqueda. Las búsquedas deben ser complementadas con consulta a registros especializados o expertos en el campo de estudio, y por la revisión de las listas de referencias en los estudios encontrados.</p>			
<p>4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión? Criterio: los autores debieran declarar que ellos buscaron trabajos sin fijarse en el estado de publicación, el idioma del artículo, etc.</p>			
<p>5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos? Criterio: debe entregarse una lista de los estudios incluidos y excluidos.</p>			
<p>6. ¿Se entregan las características de los estudios? Criterio: debe incluirse en forma completa, en tablas, la información esencial de los estudios originales, tal como el tipo de participantes, las intervenciones y los desenlaces evaluados en cada estudio.</p>			
<p>7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios? Criterio: se deben describir los métodos de evaluación a priori.</p>			

8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?

Criterio: los resultados del rigor metodológico y calidad científica deberían considerarse en el análisis y las conclusiones de la revisión, y declararse explícitamente en la formulación de recomendaciones.

9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?

Criterio: para los resultados agrupados, se debe realizar un test para evaluar su homogeneidad (ejemplo: prueba de Chi cuadrado para homogeneidad, I^2), para asegurar que los estudios son combinables.

La heterogeneidad en los resultados de los estudios primarios puede explicarse por distintas razones:

- Por efecto del azar (para ello se utilizan los “test de homogeneidad”, que evalúan si las diferencias en los efectos observados entre los distintos estudios difieren más allá de lo que uno pudiera esperar simplemente por azar)
- Por diferencias en los diseños de investigación, o
- Por variaciones en los componentes básicos del estudio: población (ejemplo: poblaciones de edades distintas), intervención (ejemplo: el fármaco se usó por un tiempo o a una dosis distinta entre un estudio y otro), o en la forma de medir los resultados. La revisión debiera analizar cada uno de estos factores.

Si la heterogeneidad existe, debe utilizarse un modelo de efecto aleatorio y/o debe considerarse la pertinencia clínica de combinarlos (ejemplo: ¿Es prudente (razonable) combinar? O sea, ¿no son peras y manzanas?).

10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?

Criterio: una evaluación del sesgo de publicación debe incluir una combinación de apoyos gráficos (tales como “funnel plot”) y/o pruebas estadísticas (ejemplo: test de regresión de Egger).

Si bien esto es lo óptimo, sobre todo si uno sospecha que podría haber un cúmulo importante de estudios no publicados en el tema, a los que no se pudo acceder con la búsqueda; en la práctica son pocas las revisiones que lo evalúan formalmente.

11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?

Criterio: las fuentes de ayuda económica deben estar claramente reconocidas, tanto en la revisión sistemática como en los estudios incluidos en ella.

Es importante verificar también que las conclusiones de los autores deriven directamente de los resultados de la revisión, y que no se planteen como ciertas asociaciones que no hayan sido debidamente demostradas, ni que, existiendo suficiente evidencia como para sostenerlas, la magnitud de las mismas sea distorsionada –exagerada– por un uso abusivo o poco preciso del lenguaje.

PUNTAJE

ANEXO 6
INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGOS PARA ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS
(MANUAL
METODOLÓGICO DE LA COLABORACIÓN COCHRANE)

Dominio	Apoyo para el juicio	Revisión del juicio de los autores.
Sesgo de selección.		
Generación aleatoria de secuencias.	Describa el método utilizado para generar la secuencia de asignación con suficiente detalle para permitir una evaluación de si debería producir grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) debido a la generación inadecuada de una secuencia aleatoria.
Ocultamiento de la asignación.	Describa el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con suficiente detalle para determinar si las asignaciones de intervención podrían haberse previsto antes o durante la inscripción.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) debido a un ocultamiento inadecuado de las asignaciones antes de la asignación.
Sesgo de rendimiento.		
Cegamiento de participantes y persona. Se deben realizar evaluaciones para cada resultado principal (o clase de resultados).	Describa todas las medidas utilizadas, si las hay, para cegar a los participantes del estudio y al personal del conocimiento de la intervención que recibió un participante. Proporcione cualquier información relacionada con si el cegamiento previsto fue efectivo.	Sesgo de rendimiento debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por los participantes y el personal durante el estudio.
Sesgo de detección.		
Cegamiento de la evaluación de resultados. Se deben realizar evaluaciones para cada resultado principal (o clase de resultados).	Describa todas las medidas utilizadas, si las hay, para cegar a los evaluadores de resultados sobre el conocimiento de la intervención que recibió un participante. Proporcione cualquier información relacionada con si el cegamiento previsto fue efectivo.	Sesgo de detección debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por los evaluadores de resultado.
Sesgo de deserción.		

<p>Datos de resultados incompletos Se describen las evaluaciones para cada resultado principal (o clase de resultados).</p>	<p>Se describa la integridad de los datos de resultados para cada resultado principal, incluido el desgaste y las exclusiones del análisis. Indique si se informaron sobre el desgaste y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (en comparación con el total de participantes asignados al azar), los motivos del desgaste / exclusiones donde se informó y cualquier reinclusión en los análisis realizados por los autores de la revisión.</p>	<p>Sesgo de deserción debido a la cantidad, la naturaleza o el manejo de datos de resultados incompletos.</p>
<p>Sesgo de informes.</p>		
<p>Informes selectivos.</p>	<p>Indique cómo los autores de la revisión examinaron la posibilidad de un informe de resultados selectivo y qué se encontró.</p>	<p>Sesgo de notificación debido a la notificación selectiva de resultados.</p>
<p>Otro sesgos.</p>		
<p>Otras fuentes de sesgo.</p>	<p>Indique cualquier inquietud importante sobre el sesgo no abordado en los otros dominios de la herramienta.</p> <p>Si las preguntas / entradas particulares se especificaron previamente en el protocolo de la revisión, se deben proporcionar respuestas para cada pregunta / entrada.</p>	<p>Sesgo debido a problemas no cubiertos en otra parte de la tabla.</p>

ANEXO 7
ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS DE COHORTE (NEWCASTLE - OTTAWA).

Nota: Se puede otorgar a un estudio un máximo de una estrella por cada artículo numerado dentro de las categorías de Selección y Exposición. Se puede dar un máximo de dos estrellas para la Comparabilidad.

Selección

1) ¿Es adecuada la definición de caso?

- a) sí, con validación independiente
- b) sí, por ejemplo, vinculación de registros o basado en autoinformes
- c) sin descripción

2) Representatividad de los casos.

- a) serie de casos consecutivos o obviamente representativos
- b) posibilidad de sesgos de selección o no declarados

3) Selección de controles

- a) controles comunitarios
- b) controles hospitalarios
- c) sin descripción

4) Definición de controles

- a) no hay antecedentes de enfermedad (punto final)
- b) no hay descripción de la fuente

Comparabilidad

1) Comparabilidad de casos y controles en base al diseño o análisis.

- a) controles de estudio para _____ (Seleccione el factor más importante.)
- b) los controles del estudio para cualquier factor adicional (este criterio podría modificarse para indicar un control específico para un segundo factor importante).

Exposición

1) Determinación de la exposición.

- a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos)
- b) entrevista estructurada donde el estado de caso / control ciego
- c) entrevista no cegada al estado del caso / control
- d) autoinforme escrito o registro médico solamente
- e) ninguna descripción

2) Mismo método de verificación de casos y controles.

- a) si
- b) no

3) Tasa de no respuesta

- a) la misma tarifa para ambos grupos
- b) no encuestados descritos

c) tarifa diferente y sin designación

ANEXO 8
ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES (NEWCASTLE - OTTAWA).

Nota: Se puede otorgar a un estudio un máximo de una estrella por cada artículo numerado dentro de las categorías de Selección y Resultado. Se puede dar un máximo de dos estrellas para la Comparabilidad.

Selección

- 1) Representatividad de la cohorte expuesta.
 - a) verdaderamente representativo de la media _____ (describir) en la comunidad
 - b) algo representativo de la media _____ en la comunidad
 - c) grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios
 - d) No hay descripción de la derivación de la cohorte.
- 2) Selección de la cohorte no expuesta.
 - a) extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta.
 - b) extraído de una fuente diferente
 - c) no hay descripción de la derivación de la cohorte no expuesta.
- 3) Determinación de la exposición.
 - a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos)
 - b) entrevista estructurada
 - c) auto reporte escrito
 - d) sin descripción
- 4) Demostración de que el resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio
 - a) si
 - b) no

Comparabilidad

- 1) Comparabilidad de cohortes en base al diseño o análisis
 - a) controles de estudio para _____ (seleccione el factor más importante)
 - b) los controles del estudio para cualquier factor adicional (este criterio podría modificarse para indicar un control específico para un segundo factor importante).

Desenlace

- 1) Evaluación del desenlace
 - a) evaluación ciega independiente
 - b) registro de vinculación
 - c) autoinforme
 - d) sin descripción
- 2) ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo para que se produjeran resultados?
 - a) sí (seleccione un período de seguimiento adecuado para el resultado de interés)
 - b) no
- 3) Adecuación de seguimiento de cohortes.
 - a) seguimiento completo – a todos los sujetos tomados en cuenta.

b) los sujetos perdidos durante el seguimiento no es probable que presenten sesgo - número pequeño perdido - > ____ % (seleccione un % adecuado) seguimiento, o descripción proporcionada de los perdidos)

c) tasa de seguimiento < ____% (seleccione un% adecuado) y ninguna descripción de los perdidos

d) ninguna declaración

ANEXO 9

ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA (GRADE).

CRITERIOS PARA BAJAR EL NIVEL EVIDENCIA SEGÚN GRADE

Limitaciones del diseño:

- Falta de ocultamiento de la asignación
- Falta de cegamiento (particularmente si los desenlaces son subjetivos y su evaluación es muy susceptible de sesgo)
- Pérdidas grandes durante el seguimiento
- Falta de adherencia al principio de intención de tratar durante el análisis
- Suspensión temprana de un estudio para beneficio
- Reporte selectivo de eventos: los investigadores omiten reportar desenlaces que han sido medidos (típicamente aquellos para los que no observaron efecto alguno)

Inconsistencia:

Cuando los estimados del efecto del tratamiento difieren ampliamente entre sí (heterogeneidad o variabilidad de resultados) entre los diferentes estudios, significa que existen diferencias verdaderas en el efecto de base del tratamiento. Cuando existe heterogeneidad, pero los investigadores no logran detectar una explicación para ello, se debe bajar 1 o 2 niveles la calificación de la calidad de la evidencia, dependiendo de la magnitud de la inconsistencia en los resultados.

La inconsistencia puede surgir de diferencias en:

15. Poblaciones (p.e. algunos medicamentos pueden tener un efecto relativamente más grande en poblaciones más enfermas)
16. Intervenciones (p.e. efectos más grandes con dosis más altas)
17. Desenlaces (p.e. disminución del efecto del tratamiento con el paso del tiempo).

Evidencia indirecta:

Existen dos tipos.

1. Comparación indirecta – ocurre cuando una comparación de la intervención A con la intervención B no está disponible, pero la intervención A fue comparada con una intervención C, y la intervención B también fue comparada con la intervención C. Estos estudios permiten la comparación indirecta de la

magnitud del efecto de A con respecto a B. Este tipo de evidencia es de menor calidad que la evidencia que aportaría una comparación cabeza a cabeza entre A y B.

2. Población, intervención, comparador o desenlace indirectos – La pregunta que quieren abordar los autores de la revisión sistemática es diferente a la evidencia disponible en cuanto a la población, intervención, comparador o desenlace.

Imprecisión:

Cuando los estudios incluyen relativamente pocos pacientes y pocos eventos los resultados son imprecisos, y por lo tanto tiene intervalos de confianza amplios alrededor del estimado del efecto.

6. El tamaño total de la muestra (acumulativo) es menor al tamaño óptimo de información (TOI, comparable al cálculo de tamaño de muestra para un estudio).

7. El número total de eventos es menor a 300 – una “regla de oro” que se basa en simulaciones y que depende del riesgo de base y del tamaño del efecto.

8. El intervalo de confianza al 95% (o el estimativo de precisión usado) alrededor de la estimación agrupada del efecto (RR o OR) incluye ambos: el no efecto de la intervención así como un “beneficio apreciable” o un “daño apreciable”. GRADE sugiere que el umbral para “beneficio apreciable” o “daño apreciable” que garantiza bajar de calificación la evidencia sea una reducción relativa del riesgo (RRR) o un aumento relativo del riesgo (ARR) mayor del 25%.

Sesgo de publicación:

El sesgo de publicación es un subestimado o sobrestimado del efecto dañino o benéfico subyacente, ocurre de forma sistemática y se debe a la publicación selectiva de estudios. Es decir, los investigadores fallan en reportar estudios que han emprendido (típicamente aquellos que no muestran efecto alguno), o es menos probable que las revistas acepten para publicación estudios que no muestran efecto alguno.

CRITERIOS PARA AUMENTAR LA CALIFICACIÓN DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA.

Cuando estudios observacionales metodológicamente fuertes producen estimaciones de la magnitud del efecto de un tratamiento o una exposición, y estas estimaciones son grandes o muy grandes y consistentes, podemos confiar tranquilamente en los resultados. En esas situaciones, un diseño débil del estudio no es la explicación probable de todo el daño o beneficio aparente, incluso cuando estudios observacionales pueden dar un sobrestimado del efecto verdadero. Entre más grande sea la magnitud del efecto, más fuerte se vuelve la evidencia.

Magnitud del efecto

RR grande >2 o <0.5 (basado en evidencia consistente de al menos 2 estudios, sin factores de confusión):
Aumentar la calificación de la evidencia 1 nivel.

RR muy grande >5 o <0.2 (basado en evidencia directa sin amenazas importantes de su validez): Aumentar la calificación de la evidencia 2 niveles.

Documento Borrador

Efectos de todos los factores de confusión

Puede ocurrir que todos los factores de confusión de estudios observacionales y estudios aleatorizados trabajen para reducir el efecto demostrado, o para incrementar el efecto, si este no fue observado.

Por ejemplo, si solo los pacientes más enfermos reciben una intervención experimental o alguna exposición, y sin embargo les va bien, es probable que el efecto verdadero de la intervención o la exposición sea mayor que el que sugieren los datos.

Relación dosis-respuesta:

La presencia de un gradiente dosis-respuesta puede aumentar nuestra confianza en el hallazgo de estudios observacionales y subsecuentemente aumentar la calidad de la evidencia.

Sólo se puede elevar la calificación de calidad de la evidencia de estudios que no tengan amenazas contra su validez (que no se les haya bajado su calificación de calidad por cualquier razón).

Documento Borrador

ANEXO 10

LISTA DE VERIFICACIÓN PARA POSIBLES ASPECTOS ÉTICOS, ORGANIZACIONALES, SOCIALES Y LEGALES.

La siguiente lista de verificación es una breve lista de preguntas para determinar si hay aspectos éticos, organizacionales, de paciente, sociales y legales específicos que también deben abordarse. Dado que la evaluación es de naturaleza comparativa, solo se deben tratar los problemas nuevos, que surgen de una diferencia entre la tecnología a evaluar y su (s) principal (es) comparador (es). Como regla, no se abordarán los problemas / cuestiones ya conocidos relacionados con aspectos éticos, de organización, pacientes y sociales y legales, que son comunes a la tecnología que se evaluará y su (s) comparador (es), ya que no se espera que la adición de una nueva tecnología dará lugar a cambios.

Si la respuesta a una pregunta es 'sí', se puede justificar un análisis posterior de estos problemas; si la respuesta es 'no', los dominios no necesitan más tratamiento. Se proporcionan ejemplos para aclaración.

• Aspectos éticos	
¿La introducción de la nueva tecnología y su posible uso/no uso en lugar de los comparadores existentes definidos dan lugar a nuevos problemas éticos?	Si/No
<p>Si contestó 'sí', proporcione una breve declaración explicando por qué.</p> <p>Ejemplo: la introducción rutinaria de exámenes de detección prenatal genéticos, que podrían llevar a la interrupción del embarazo, puede causar problemas éticos tanto para la pareja como para el proveedor de atención médica.</p>	
¿La comparación de la nueva tecnología con los comparadores existentes y definidos apunta a que cualquier diferencia que pueda ser éticamente relevante?	Si/No
<p>Si contestó 'sí', proporcione una breve declaración explicando por qué.</p> <p>Ejemplo: el patrocinador afirma que su producto es superior, pero ha decidido limitar la cantidad del nuevo medicamento, lo que significa que debe ser racionado y no todos los pacientes que lo necesitan pueden recibirlo. El comparador está disponible gratuitamente.</p>	
• Organizacional	
¿La introducción de la nueva tecnología y su posible uso / no uso en lugar de los comparadores existentes definidos requieren cambios organizativos?	Si/No
<p>Si contestó 'sí', proporcione una breve declaración explicando por qué.</p> <p>Ejemplo: la nueva intervención requiere el establecimiento de centros especializados para la administración.</p>	

<p>¿La comparación de la nueva tecnología con los comparadores existentes definidos apunta a cualquier diferencia que pueda ser relevante desde el punto de vista organizativo?</p>	<p>Si/No</p>
<p>Si contestó 'sí', proporcione una breve declaración explicando por qué. Ejemplo: la nueva tecnología reemplazará una intervención quirúrgica, que puede conducir a un exceso de capacidad en áreas relevantes.</p>	
<p>• Social</p>	
<p>¿La introducción de la nueva tecnología y su posible uso / no uso en lugar de los comparadores existentes definidos dan lugar a nuevos problemas sociales?</p>	<p>Si/No</p>
<p>Si contestó 'sí', proporcione una breve declaración explicando por qué. Ejemplo: una nueva tecnología permite a los pacientes regresar al lugar de trabajo, pero como la tecnología puede ser vista por los compañeros de trabajo, puede llevar a la estigmatización.</p>	
<p>¿La comparación de la nueva tecnología con los comparadores existentes y definidos apunta a cualquier diferencia que pueda ser socialmente relevante?</p>	<p>Si/No</p>
<p>Si contestó 'sí', proporcione una breve declaración explicando por qué. Ejemplo: una tecnología que es ampliamente utilizada por personas con problemas de abuso, colorea la lengua azul, por lo tanto, identifica inmediatamente al usuario. Los comparadores no tienen esta propiedad.</p>	
<p>• Legal</p>	
<p>¿La introducción de la nueva tecnología y su posible uso / no uso en lugar de los comparadores existentes definidos dan lugar a problemas legales?</p>	<p>Si/No</p>
<p>Si contestó 'sí', proporcione una breve declaración explicando por qué. Ejemplo: el comparador para la nueva tecnología es un producto farmacéutico que no tiene licencia para la indicación de preocupación, pero que se usa ampliamente.</p>	
<p>¿La comparación de la nueva tecnología con los comparadores existentes y definidos apunta a cualquier diferencia que pueda ser legalmente relevante?</p>	<p>Si/No</p>

Si contestó 'sí', proporcione una breve declaración explicando por qué.

Ejemplos:

5. El comparador de la nueva tecnología es una sustancia controlada y restringida, pero el nuevo medicamento no lo es.
6. El comparador más apropiado para la nueva tecnología está disponible como medicamento compuesto por una farmacia, pero no como un producto terminado con autorización de comercialización.

Nota: La evaluación no debe abordar cuestiones relacionadas con patentes.

Documento Borrador