

**Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén
Comité Provincial de Medicamentos**

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Título

Carbetocina para la prevención de la atonía uterina y la hemorragia post-parto tras parto por cesárea

Autores

Piccoli, Darío Daniel. Hospital Zonal Zapala, Neuquén. Email: dadapi4@hotmail.com
Schvartzman, Sergio David. Hospital de Área Centenario, Neuquén. Email: denombresergio@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Fecha de realización

Noviembre 2012

Resumen ejecutivo

Tecnología: carbetocina inyectable ampollas de 100 mcg/ml.

Indicaciones: prevención de la hemorragia post-parto (HPP) y la atonía uterina luego del parto por cesárea.

Características de la tecnología: Carbetocina es un agonista de oxitocina de acción prolongada. Como la oxitocina, la carbetocina se une selectivamente a receptores de oxitocina en el músculo liso del útero, estimula las contracciones rítmicas del útero, aumenta la frecuencia de contracciones existentes y el tono de la musculatura del útero. En el útero postparto, la carbetocina es capaz de incrementar el índice y la fuerza de las contracciones espontáneas uterinas.

Preguntas: En mujeres que fueron sometidas a cesárea, el uso de carbetocina ¿es más efectiva y segura que la oxitocina para la prevención de la atonía uterina y la hemorragia post parto? ¿Cuál es el costo del tratamiento con la carbetocina comparado con la oxitocina?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: en fuentes primarias se encontraron 4 ensayos controlados aleatorios (1233 mujeres) que compararon carbetocina con oxitocina para la prevención de la HPP y la atonía uterina luego de una cesárea. En fuentes secundarias se encontraron un metaanálisis y una revisión sistemática. También se consultaron guías de práctica clínica.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: En comparación con la oxitocina, la evidencia recopilada demuestra que la utilización de carbetocina reduce significativamente el uso de dosis adicionales de útero-tónicos en mujeres sometidas a cesáreas electivas, así como la necesidad de masaje uterino. Si bien es cierto que la carbetocina puede ser un oxitócico más potente que la oxitocina, la evidencia demuestra que la utilización de carbetocina no reduce las tasas de HPP ni de HPP severa. No hay evidencias sobre impacto en la mortalidad materna, que junto a las hemorragias, son las medidas de resultado clínicamente relevantes. No habría diferencias importantes en cuanto a la seguridad de ambos fármacos. El tratamiento con carbetocina es 13 veces más costoso que el tratamiento con oxitocina. Los británicos, en sus guías NICE y SOCG no recomiendan el uso de carbetocina.

Recomendaciones: Intervención no recomendada-evidencia encontrada concluyente en relación a ausencia de beneficios.

Fuerza de las recomendaciones: Fuerte (Grado de recomendación A, nivel de evidencia Ib)

Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén Comité Provincial de Medicamentos

Contexto

El subsector de salud pública de la provincia de Neuquén cubre el 100% de los medicamentos para uso ambulatorio y en internación que figuran en su Formulario Terapéutico Provincial. Los medicamentos y sus indicaciones y restricciones son seleccionados en base a las recomendaciones de la OMS sobre selección y uso racional de medicamentos, en base a criterios de eficacia, seguridad, efectividad, costo-efectividad e impacto presupuestario. El medicamento en cuestión **carbetocina** no se encuentra incluido en el formulario terapéutico provincial por lo que se analiza en este informe el uso de la misma para la prevención de la atonía uterina y la hemorragia post-parto tras parto por cesárea a raíz de una solicitud efectuada por un efector de salud pública.

Pregunta

En mujeres que fueron sometidas a cesárea, el uso de carbetocina ¿es más efectivo, seguro y costo-efectivo que el uso de oxitocina para la prevención de la atonía uterina y la hemorragia post parto?

Introducción

Información Epidemiológica

La hemorragia posparto (HPP) o el sangrado excesivo en el parto o después de éste es una complicación potencialmente mortal y es uno de los contribuyentes principales a la morbimortalidad materna. La HPP se define como la pérdida de sangre de 500 ml o más y la HPP grave como 1000 ml o más durante el alumbramiento. Aunque en los últimos años se ha producido una notoria mejoría en el tratamiento, se sabe que contribuye a casi la mitad de las tasas de mortalidad materna posparto en los países con ingresos bajos y medios¹. Se estima que en Latinoamérica el 20.8% de las muertes maternas se relacionan con la hemorragia posparto, siendo la segunda causa después de los trastornos hipertensivos². Por lo tanto, la prevención efectiva de la HPP se constituye en un objetivo prioritario por su fuerte impacto en la morbimortalidad materna.

Descripción de la Tecnología

Carbetocina es un octapéptido sintético análogo, agonista de oxitocina de acción prolongada el cual puede ser administrado en una dosis única por vía intramuscular o endovenosa. Como la oxitocina, la carbetocina se une selectivamente a receptores de oxitocina en el músculo liso del útero, estimula las contracciones rítmicas del útero, aumenta la frecuencia de contracciones existentes y el tono de la musculatura del útero. En el útero postparto, la carbetocina es capaz de incrementar el índice y la fuerza de las contracciones espontáneas uterinas. Cuando es administrado por vía endovenosa, la vida media de este medicamento es de 40 minutos (4 a 10 veces la vida media de la oxitocina). Así mismo después de una inyección intramuscular, carbetocina alcanza concentraciones pico plasmáticas en menos de 30 minutos y tiene una disponibilidad del 80%³.

Indicaciones

Prevención y tratamiento de la atonía uterina y la HPP luego de una intervención cesárea

Aprobación por Agencias de Medicamentos

Autorizado por EMEA, está comercializado en 11 países europeos. En UK y Suiza se introdujo en 1997 y 1998 respectivamente. El resto de los países la han introducido en 2006 y 2007. No está comercializada en USA, sí en CANADÁ. En Argentina comercializada con el nombre DURATOCIN por LABORATORIOS FERRING S.A. (Certificado ANMAT Nro: 48679).

Tecnologías alternativas

La oxitocina es el agente uterotónico clásico y se encuentra dentro del Formulario Terapéutico Provincial.

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como Google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo. Para la búsqueda en relación a la evaluación de eficacia se utilizaron como criterios de inclusión textos publicados entre 1990 y 2012, que fueran ensayos clínicos controlados y aleatorizados o revisiones sistemáticas sobre el uso de carbetocina para la prevención de HPP en mujeres post cesárea. También se buscaron guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

**Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén
Comité Provincial de Medicamentos**

Resultados sobre evaluación de eficacia/efectividad

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados
COCHRANE DATA BASE	Carbetocin	MA: Su 2012 ⁴
LILACS	carbetocina	No hay estudios que cumplan los criterios de inclusión
PUBMED	Carbetocin Post partum haemorrhage	ECCA: Boucher 1998 ⁵ ECCA: Dansereau 1999 ⁶ ECCA: Borruto 2009 ⁷ ECCA: Attilakos 2010 ⁸
TRIP DATA BASE	Carbetocin Post partum haemorrhage	RS: Peters 2009 ⁹
NGC	Post partum haemorrhage Cesarean section	GPC: SOGC 2000 ¹⁰ GPC: RCOG 2009 ¹¹ GPC: NICE 2004 ¹²

MA: Metaanálisis

ECCA: Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado

RS: Revision Sistemática

GPC: Guía de Práctica Clínica

Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén
Comité Provincial de Medicamentos

Resultados

Estudios	Diseño/n/población/comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)
Boucher 1998	Doble ciego, prospectivo, aleatorizado. N° de pacientes: 60. Dosis única de carbetocina (100µg) vs. una perfusión de 16h de oxitocina (dosis 1: 2,5UI y dosis 2, 3 y 4: 10UI.	Principal: vol. de pérdida de sangre durante la cesárea. Secundarios: seguridad, tono uterino, necesidad de agentes uterotónicos adicionales.	Sin diferencias estadísticamente significativas entre las ramas del estudio.	No se describe el tipo de análisis realizado ni el tamaño de muestra necesaria para darle poder al estudio.	I b
Dansereau 1999	Multicéntrico, doble ciego, prospectivo, aleatorizado. N° de pacientes: 694. Carbetocina en dosis única (100µg) vs una perfusión de 8h de oxitocina (dosis 1: 5UI y dosis 2: 20UI)	Principal: necesidad de uterotónicos adicionales. Secundarios: signos vit., caída de Hb, efectos adv,	Un 10,1% de pacientes con oxitocina necesitaron un uterotónico extra, comparado con un 4,7% del grupo carbetocina (RAR: 0,054 IC 95% 0,013 a 0,094, NNT: 19 IC 95% 11 a 77). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos ni en los signos vitales medidos (Hb, recuento plaquetario, pulso, presión sanguínea o frecuencia respiratoria).	Las ramas diferían al inicio en n° de gemelares y diabetes gestacional. El análisis se hizo por protocolo y no por intención de tratar.	I b
Borruto 2009	Ensayo aleatorizado y controlado. N° de pacientes 104 mujeres con cesárea electiva y al menos un factor de riesgo de HPP. Compara 100 mcg IV, dosis única, de carbetocina vs 10 UI de oxitocina en Infusión IV de 2 h	Principal: necesidad de tratamiento uterotónico adicional. Secundario: volumen de pérdida sang.	Necesidad de tratamiento extra con oxitocina fue del 3,8% para carbetocina vs 9,6% para oxitocina (p < 0,001). Las pérdidas medias de sangre fueron 30 ml menos en el grupo de carbetocina (P = 0,5).	Los OR no son significativos a pesar de la p<0,001. Los IC son muy anchos y cruzan el 1.	I b
Attilakos 2011	Ensayo aleatorizado. Incluyó 375 mujeres. Comparó carbetocina 100 mcg iv con oxitocina 5 UI iv.	Principal: necesidad de uterotónicos adicionales. Secundario: volumen de pérdida de sangre, HPP severa, caída de nivel de Hb.	En el grupo de oxitocina más mujeres requirieron trat adicional (45.5% versus 33.5% para el grupo carbetocina, RR 0.74, 95% CI 0.57-0.95). No hubo diferencias significativas en las HPP (500 ml en los dos grupos), transfusiones de sangre o disminuciones del nivel de hemoglobina.	La dosis de oxitocina es baja, eso puede explicar el alto % de trat. adicionales en ambas ramas comparado con los otros estudios.	I b

RAR: reducción absoluta del riesgo, RR: riesgo relativo, OR: Odds ratio, IC 95%: intervalos de confianza del 95%, NNT: número necesario a tratar.

Interpretación de los resultados de los estudios primarios

En las pacientes sometidas a cesárea, la utilización de carbetocina produjo en forma consistente una reducción estadísticamente significativa de la necesidad de dosis adicionales de medicamentos uterotónicos. En el estudio más grande (Dansereau 1999) un 4.7% de las pacientes tratadas con carbetocina necesitaron un tratamiento oxitócico extra frente al 10,1% de las pacientes tratadas con oxitocina, con un NNT de 19. Expresado de otra forma, sería necesario tratar a 19 pacientes con carbetocina para evitar que una de ellas necesite un tratamiento extra con oxitocina. Se debe hacer notar que la variable final “tratamientos extras” es una variable intermedia con escasa relevancia clínica. Con relación a otras medidas de efectividad como volúmenes de sangrado, tono uterino, niveles de hemoglobina y necesidad de transfusiones, no existe diferencia estadísticamente significativa entre la utilización de carbetocina y oxitocina. Por tanto, las ventajas en cuanto a eficacia de carbetocina respecto a oxitocina no se consideran clínicamente relevantes. Tampoco se demostraron diferencias en cuanto a seguridad y efectos adversos.

Metaanálisis

Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012.

Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén Comité Provincial de Medicamentos

“Seis ensayos compararon carbetocina con oxitocina, cuatro de ellos se llevaron a cabo en mujeres sometidas a parto por cesárea, uno incluyó mujeres con parto vaginal y uno no estableció con claridad el tipo de parto. La carbetocina se administró en dosis de 100 mcg por vía intravenosa en todos los ensayos, mientras que la oxitocina se administró por vía intravenosa, pero en dosis variadas. Tres de los ensayos fueron en mujeres sin factores de riesgo de hemorragia postparto, mientras que un ensayo era sobre mujeres con factores de riesgo de HPP. El uso de carbetocina resultó en una reducción estadísticamente significativa de la necesidad de uterotónicos terapéuticos (RR: 0,62, IC95% 0,44 a 0,88) en cuatro ensayos (1173 mujeres) en comparación con la oxitocina para aquellas que se sometieron a cesárea, pero no para el parto vaginal. En comparación con la oxitocina, la carbetocina se asoció con una menor necesidad de masaje uterino después de cesárea (RR: 0,54, IC95% 0,37 a 0,79). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la carbetocina y la oxitocina en términos de riesgo de cualquier hemorragia postparto (pérdida de sangre mayor de 500 ml) o en el riesgo de hemorragia postparto severa (pérdida de sangre mayor que 1000 ml). El coste-efectividad de carbetocina fue investigado por un solo estudio publicado en forma de resumen, con datos limitados.

Conclusiones de los autores: Para las mujeres que se someten a cesárea, carbetocina resultó en una reducción estadísticamente significativa de la necesidad de uterotónicos terapéuticos en comparación con la oxitocina, pero no hay ninguna diferencia en la incidencia de la hemorragia postparto. Se necesitan más investigaciones para analizar el costo-efectividad de carbetocina como agente uterotónico.”

Guías de Práctica Clínica

La Guía de Manejo de la HPP de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense (SOGC) 2009¹⁰, señala las siguientes recomendaciones:

Carbetocina 100 mcg bolo IV (1 min), puede ser una alternativa a la infusión IV de oxitocina en cesárea electiva para la prevención de la HPP y disminuye las necesidades de agentes uterotónicos (Ib).

La Guía Clínica para la prevención y manejo de la HPP del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists¹¹ señala que los ensayos aleatorios sugieren que una única dosis (100 microgramos) de carbetocina es al menos tan efectiva como la oxitocina por infusión. Aclara que no hay comparaciones de carbetocina con el régimen de oxitocina que se recomienda en esa directriz y finaliza diciendo que carbetocina actualmente no se recomienda para uso rutinario debido a la escasez de datos y su precio alto.

La guía NICE de 2004 sobre Caesarean Section¹² en el apartado Uso de uterotónicos recomienda con nivel de evidencia C el uso de 5UI de oxitocina mediante inyección IV lenta para favorecer la contracción uterina y una disminución en la pérdida de sangre. Basándose en el estudio Boucher M. 1998, establecen que no existen diferencias en cuanto a las pérdidas de sangre en los grupos tratados con oxitocina y carbetocina, con un nivel de evidencia Ib. El NHS Scotland julio 2006, no recomienda el uso de carbetocina en la prevención de la atonía uterina y exceso de sangrado tras parto por cesárea con anestesia epidural o espinal.

Riesgos

La carbetocina fue bien tolerada en los ensayos clínicos y mostró un perfil de tolerabilidad similar al de la oxitocina. Los efectos adversos más comunes en los ensayos clínicos presentados fueron las alteraciones gastrointestinales (náuseas y vómitos)⁴. Debe usarse con precaución cuando exista migraña, asma y enfermedades cardiovasculares. Estudios en animales han demostrado que la carbetocina posee cierta actividad antidiurética y por tanto no se descarta la posibilidad de hiponatremia en pacientes que han recibido grandes volúmenes de fluidos intravenosos. Se deberá observar la aparición de los primeros signos de somnolencia, apatía y dolor de cabeza para prevenir convulsiones y coma.

Precio

Carbetocina 1 ampolla de 1 ml x 100 mcg: \$120 (precio pagado por la Subsecretaría de Salud Provincia de Neuquén en licitación mayo 2012)

Oxitocina envase hospitalario de 100 ampollas de 1 ml x 10 UI: \$ 227 (marca Larjan, consultado 30 noviembre 2012 en Kairos web (<http://ar.kairosweb.com/laboratorios/producto-oxitocina-larjan-7075>).

Asumiendo que la dosis de oxitocina recomendada por las Guías Clínicas¹⁰⁻¹¹ es de 20 UI por goteo EV, y que aún una segunda dosis de oxitocina pudiera ser necesaria, el costo de dosis equivalentes sería de \$9,08 para 40 UI de oxitocina contra \$120 para 100 mcg de carbetocina. No hay costos extras por insumos relativos a la administración.

Un tratamiento con Carbetocina es 13 veces más costoso que un tratamiento con Oxitocina.

**Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén
Comité Provincial de Medicamentos**

Recomendaciones

Intervención no recomendada-evidencia encontrada concluyente en relación a ausencia de beneficios.

Grado de recomendación A, nivel de evidencia Ib.

Conclusiones

Según la evidencia disponible a la fecha, en la variable más relevante -prevención de la hemorragia postparto- no se han demostrado diferencias entre los tratamientos. En cuanto al uso de agentes uterotónicos adicionales o masaje, estos sí serían inferiores con el uso de carbetocina. En cualquier caso se necesitarían estudios con más pacientes para poder concluir definitivamente. La revisión sistemática Cochrane concluye que con la carencia de evidencia clara existente, se necesitan más investigaciones para analizar el costo-efectividad de carbetocina.

El coste de carbetocina frente a la alternativa es 13 veces el precio de ésta, aunque no parece que la evidencia refleje una ventaja en eficacia y seguridad de la misma magnitud.

Se concluye que, al no haber diferencias significativas en los puntos finales clínicamente relevantes evaluados en los estudios encontrados, y siendo esta intervención más costosa que la alternativa actualmente en uso y autorizada en el formulario terapéutico provincial, no se justifica su utilización.

Referencias Bibliográficas

1. Li XF, Fortney JA, Kotelchuck M, Glover LH. The postpartum period: the key to maternal mortality . International Journal of Gynecology & Obstetrics 1996;54:1-10.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. The Lancet. 2006;367(9516):1066-74.
3. Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2009;147(1):15-20.
4. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4.
5. Boucher M, Horbay G. Double-blind, Randomized Comparison of the Effect of Carbetocin and Oxytocin on Intra-operative Blood Loss and Uterine Tone of Patients Undergoing Cesarean Section. J Perinatol. 1998 May-Jun;18(3):202-7.
6. Dansereau J, Joshi A, Helewa M, and col. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section Am J Obstet Gynecol. 1999 Mar; 180(3 Pt):670-6.
7. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet. 2009 Nov;280(5):707-12. Epub 2009 Feb 20.
8. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J and col. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. BJOG.2010; 117:929-36
9. Peters NC, Duvekot JJ. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review. Obstetrical and Gynecological Survey 2009; 64(2): 129-135
10. SGO Clinical Practice Obstetrics Committee. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. J Soc Obstet Gynaecol Can 2000;22(4):271-81
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. May2009 Revised April 2011
12. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline N°13 Cesarean section, April 2004.

**Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén
Comité Provincial de Medicamentos**

Anexos

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, _____ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

(fecha)

Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén
Comité Provincial de Medicamentos

Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regal de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estándares adecuado	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Serie de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Serie de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita,	Opinión de	Opinión de expertos sin	Opinión de expertos sin lectura crítica	Opinión de expertos sin

**Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén
Comité Provincial de Medicamentos**

		o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”
--	--	--	--	---	---	---

¹ <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)²

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balance entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
Fuerte	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
Débil	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

² <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>