



Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Título

Tratamiento farmacológico antipirético en cuadro de infección por COVID-19

Autor: Santiago Hasdeu

Fecha de realización

Marzo 2020

Fecha de última actualización

Marzo 2020

Conflictos de interés

No se presentaron. Se adjuntan declaraciones juradas.

RESUMEN EJECUTIVO

Tecnología:

El ibuprofeno es un AINE derivado del ácido propiónico. Es útil como analgésico-antipirético y presenta además actividad antiinflamatoria. El paracetamol o acetaminofén es un metabolito activo de la fenacetina. Es útil como analgésico-antipirético pero tiene baja actividad antiinflamatoria

Indicaciones:

En el contexto de infecciones es utilizado principalmente como antipirético. En algunos casos son utilizados en infecciones respiratorias para tratamiento del dolor (dolor torácico ante esfuerzo respiratorio, accesos de tos, etc.)

Preguntas:

- 1- ¿En pacientes con infección por COVID-19 es eficaz el tratamiento antipirético con paracetamol comparado con el tratamiento antipirético con Ibuprofeno?
- 2- ¿En pacientes con infección por COVID-19 es seguro el tratamiento antipirético con paracetamol comparado con el tratamiento antipirético con Ibuprofeno?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica:

Se realizó una búsqueda no sistemática de bibliografía científica priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad, estudios de casos y controles y de cohortes prospectivas y retrospectivas, y Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia.



RedARETS

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:

No hay estudios sobre resultados con el uso de Ibuprofeno y Paracetamol en infecciones por COVID-19. Algunos estudios controlados y diversos estudios observacionales en adultos y niños con otras infecciones respiratorias agudas muestran un potencial mayor riesgo de complicaciones en pacientes con infecciones respiratorias agudas tratados con ibuprofeno comparado con paracetamol.

Algunas recomendaciones de expertos sugieren el uso de Paracetamol en lugar de ibuprofeno en base a menor tasa de eventos adversos y menor tasa de nuevas consultas médicas.

Recomendación:

En favor de la utilización de paracetamol en lugar de ibuprofeno como tratamiento antipirético en el contexto de pandemia por COVID-19.

Fuerza de las recomendaciones:

Débil



Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Contexto:

En los últimos años, nuevas infecciones por coronavirus han surgido periódicamente en varios países del mundo. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) ocurrió en 2002, infectando a 8422 personas y causando 916 muertes durante la epidemia. El síndrome de coronavirus del Medio Oriente (MERS - CoV) se identificó por primera vez en 2012. Un total de 2499 casos fueron confirmados por laboratorio de MERS. A finales de 2019, un nuevo coronavirus surgió en Wuhan (China) y se extendió rápidamente. El patógeno se confirmó y fue nombrado oficialmente enfermedad por coronavirus - 19 (COVID - 19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El cuadro clínico de la infección por COVID-19 cursa con fiebre en un gran porcentaje de los casos (>80%), siendo esta uno de los criterios diagnósticos establecidos desde el inicio del brote en China¹, aceptados por la OMS y por todos los países incluyendo Argentina.

Desde hace unos años se han reportado efectos adversos relacionados con el uso de ibuprofeno en infecciones respiratorias. El Ministerio de Salud de Francia y agencia regulatoria de ese país emitieron un alerta sobre este tema, observando que el uso de ibuprofeno podría asociarse a una peor evolución clínica (<https://ansm.sante.fr/> - <https://www.mercurynews.com/2020/03/16/france-says-ibuprofen-may-aggravate-coronavirus-experts-say-more-evidence-is-needed/>)

Preguntas:

1- ¿En pacientes con infección por COVID-19 es eficaz el tratamiento antipirético con paracetamol comparado con el tratamiento antipirético con Ibuprofeno?

2- ¿En pacientes con infección por COVID-19 es seguro el tratamiento antipirético con paracetamol comparado con el tratamiento antipirético con Ibuprofeno?

Descripción de la Tecnología:

Los tres coronavirus mencionados (SARS - CoV, MERS - CoV y COVID - 19) pertenecen a los mismos géneros de CoV y todos son beta-CoV. COVID - 19 comparte una identidad de secuencia del 79.5% con SARS - CoV 4. La fiebre en las infecciones por COVID-19 es uno de los criterios diagnósticos primordiales y más frecuentes.

Como definición de caso sospechoso se estableció: pacientes con 2 de las siguientes características clínicas y cualquier riesgo epidemiológico:

1 Ying-Hui Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. Military Medical Research (2020) 7:4 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>



Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

(1) características clínicas: fiebre, imágenes características de neumonía, glóbulos blancos normales o reducidos, recuento reducido de linfocitos en las primeras etapas de la enfermedad.
(2) riesgo epidemiológico: una historia de viaje o residencia en la ciudad de Wuhan (China) u otras ciudades con transmisión continua de casos locales en los últimos 14 días antes del inicio de los síntomas; contacto con pacientes con fiebre o síntomas respiratorios de la ciudad de Wuhan (China) u otras ciudades con transmisión continua de casos locales en los últimos 14 días antes del inicio de los síntomas; o epidemiológicamente conectado a las infecciones establecidas por COVID-19².

Tecnologías alternativas:

Los antipiréticos más utilizados en la práctica clínica cotidiana para atención de cuadros respiratorios suelen ser los AINES como el ibuprofeno y el paracetamol. De manera adicional, en población pediátrica en nuestro país es muy frecuente la utilización como antipirético de la dipirona.

² Ying-Hui Jin et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Military Medical Research (2020) 7:4
<https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>



RedARETS

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

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.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta el mayo del 2019.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo.

Se prioriza la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/ EXCELENCIA CLINICA	(respiratory disease)(ibuprofen)(paracetamol)(mortality)	125	0
	Filtro de Revisiones Sistemáticas	3	0
	Filtro de Regulatory Guidance	7	0
	(coronavirus)(ibuprofen)(paracetamol)(mortality)	2	0
COCHRANE DATA BASE		1	1
PUBMED	(([Concept]) AND "COVID-19" [Supplementary Concept]) AND "Ibuprofen"[Mesh]	0	0
	("Ibuprofen"[Mesh]) AND "Respiratory Tract Infections"[Mesh]	115	
	Filtros de Meta-Análisis	1	0
	Filtro de Revisiones Sistemáticas	1	0
	Filtro de RC Trial	31	17

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Epistemonikos	<p>(title:(title:(ibuprofen) OR abstract:(ibuprofen)) AND (title:(paracetamol) OR abstract:(paracetamol))) OR abstract:(title:(ibuprofen) OR abstract:(ibuprofen)) AND (title:(paracetamol) OR abstract:(paracetamol)))</p> <p>Filtro de Revisiones Sistemáticas</p>	75	
---------------	--	----	--

*Se complementó la búsqueda en CRD York y sitios especializados en informes de ETS, BRISA y GPC basadas en la evidencia.

Resultados:

Una revisión sistemática del año 2009 sobre estudios en niños³ concluye que el ibuprofeno, el paracetamol y el placebo tienen perfiles de tolerabilidad y seguridad similares en términos de síntomas gastrointestinales, asma y efectos adversos renales. Si bien los datos del estudio pueden no reflejar el uso de estos fármacos sin receta, los resultados son relevantes en relación al perfil de seguridad del tratamiento general con ibuprofeno o paracetamol en niños.

Una revisión en pacientes pediátricos⁴ concluye que la terapia combinada o alterna resultó más efectiva que la monoterapia para reducir la temperatura corporal. Sin embargo, el beneficio parecía modesto y probablemente no clínicamente relevante. El efecto sobre la incomodidad del niño y el número de dosis de medicación también fue modesto. Las evidencias no son lo suficientemente sólidas como para alentar el paracetamol y el ibuprofeno combinados o alternos en lugar de la monoterapia para tratar a los niños con fiebre, lo que refuerza la recomendación actual de la mayoría de las guías internacionales.

Dos estudios randomizados en personas con infecciones respiratorias mostraron hallazgos similares a los estudios observacionales sobre mayores complicaciones en la

3 Southey ER1, Soares-Weiser K, Kleijnen J Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009 Sep;25(9):2207-22. doi: 10.1185/03007990903116255.

4 Trippella G1, Ciarcià M1, de Martino M2, Chiappini E3. .Prescribing Controversies: An Updated Review and Meta-Analysis on Combined/Alternating Use of Ibuprofen and Paracetamol in Febrile Children. *Front Pediatr.* 2019 Jun 5;7:217. doi: 10.3389/fped.2019.00217. eCollection 2019.

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

evolución en quienes recibieron ibuprofeno comparado con paracetamol^{5,6}. Otro estudio registrado en Cochrane Library sobre niños tratados con ibuprofeno o paracetamol⁷ y uno más reciente denominado PITCH trial evaluó la asociación de ibuprofeno más paracetamol comparado con paracetamol solo⁸ mostraron mayor tasa de eventos adversos con ibuprofeno.

Los estudios observacionales pueden brindar información muy importante para establecer la seguridad de intervenciones. En niños se observó una posible asociación entre el uso de ibuprofeno y mayor riesgo de complicaciones pleuropulmonares como el empiema⁹. También en adultos hay reportes sobre potenciales mayores complicaciones¹⁰.

Hay estudios que encontraron mayor riesgo de infarto en pacientes que cursaban una infección respiratoria aguda¹¹, y otros lo asociaron con mayor riesgo de ACV durante estas infecciones¹².

5 Little P, Moore M, Kelly J, Williamson I, Leydon G, McDermott L, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013;347:<https://www.bmj.com/content/347/bmj.f6041>.

6 Little P, Stuart B, Andreou P, McDermott L, Joseph J, Mullee M, et al. Primary care randomised controlled trial of a tailored interactive website for the self-management of respiratory infections (Internet Doctor). *BMJ open*. 2016;6(4):e009769.

7 Kelley MT, Walson PD, Hayes JR, Edge JH. Safety of paracetamol and ibuprofen in febrile children. *Drug investigation*, 1993, 6(1), 48-56 | added to CENTRAL: 30 April 2009 | 2009 Issue 2

8 Hay, A. D., Redmond, N. M., Costelloe, C., Montgomery, A. A., Fletcher, M., Hollinghurst, S., & Peters, T. J. (2009). Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial. *Health Technol Assess*, 13(27), 1-163.

9 Elemraïd MA, Thomas MF, Blain AP, Rushton SP, Spencer DA, Gennery AR, et al. Risk factors for the development of pleural empyema in children. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(7):721-6.

10 Kotsiou OS, Zarogiannis SG, Gourgoulïanis KI. Prehospital NSAIDs use prolong hospitalization in patients with pleuro-pulmonary infection. *Respir Med*. 2017;123:28-33.

11 Wen YC et al. Acute Respiratory Infection and Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Case-Crossover Study. *J Infect Dis*. 2017; 215(4):503-509.]

12 Wen YC, Hsiao FY, Lin ZF, Fang CC, Shen LJ. Risk of stroke associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during acute respiratory infection episode. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2018.



Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Los diseños de estos estudios permiten sospechar, pero no aseverar que el uso de ibuprofeno podría empeorar la evolución de los pacientes con infecciones respiratorias agudas. Son necesarios más estudios con diseños adecuados para reducir el riesgo de sesgos.

Recomendaciones de autoridades sanitarias de otros países:

La **ANSM** (FRANCIA) desde abril 2019 emitió una recomendación para los pacientes y los profesionales de la salud privilegiando el uso de Paracetamol en caso de dolor y/o fiebre, particularmente en un contexto de infección común como angina, rinofaringitis, otitis, tos, infección pulmonar, lesión cutánea, particularmente en la automedicación¹³.

Actualmente, en el contexto de la pandemia por COVID-19 recomienda¹⁴:

“En el contexto de COVID-19, el ANSM recuerda a los pacientes y profesionales de la salud que en caso de dolor y / o fiebre, es preferible el uso de paracetamol respetando las reglas de buen uso. El ANSM advierte de la necesidad de no recetar, ni dispensar o almacenar innecesariamente medicamentos a base de paracetamol. Para garantizar su disponibilidad, a partir del 18 de marzo de 2020, los farmacéuticos podrán dispensar sin receta 1 caja individual de paracetamol (500 mg o 1 g) por paciente sin síntomas, o 2 cajas (500 mg o 1 g) en caso de síntomas (dolor y/o fiebre). Se suspende la venta en línea de medicamentos con paracetamol, ibuprofeno y aspirina.

Recordatorio de las reglas para el uso adecuado de medicamentos para la fiebre:

En caso de dolor y/o fiebre, especialmente en el contexto de infección, el ANSM hace un llamado a pacientes y profesionales de la salud para que favorezcan el uso de paracetamol. De hecho, los medicamentos antiinflamatorios (incluido el ibuprofeno) pueden enmascarar una infección y potencialmente tener un efecto agravante en ciertas situaciones. Si actualmente está siendo tratado con medicamentos antiinflamatorios o corticosteroides, no interrumpa su tratamiento y comuníquese con su médico si es necesario. Cuando se usa adecuadamente, el paracetamol es un medicamento seguro y efectivo. Sin embargo, en el caso de una sobredosis, el paracetamol puede causar daño hepático irreversible grave en ciertos casos: el uso inadecuado del paracetamol es la principal causa de trasplante de hígado inducido por fármacos en Francia. El término sobredosis se entiende que significa el uso de una dosis inadecuada, una dosis demasiado grande por dosis o por día, y un retraso mínimo entre dosis no respetadas.

¹³ <https://ansm.sante.fr/>

¹⁴ ANSM. COVID-19 : l'ANSM prend des mesures pour favoriser le bon usage du paracetamol. Disponible en <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/COVID-19-l-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol> (ultimo acceso 17/3/20)



RedARETS

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Reglas para el uso adecuado de paracetamol:

- Tome la dosis más baja por el menor tiempo posible.
- Respetar la dosis máxima por toma, la dosis diaria máxima, el intervalo mínimo entre dosis y la duración máxima recomendada del tratamiento (3 días en caso de fiebre, 5 días en caso de dolor, en ausencia de una receta)
- Verifique el paracetamol en otros medicamentos (utilizados para el dolor, la fiebre, las alergias, los síntomas del resfriado o una enfermedad similar a la gripe)
- Alerta a poblaciones especiales (<50 kg, insuficiencia hepática leve a moderada, insuficiencia renal grave, alcoholismo crónico, etc.)”

En **Argentina**, la **ANMAT** emitió un comunicado en abril 2019 luego de la alerta en Francia explicando que de los eventos analizados en el país no se encontraba este tipo de efecto adverso relacionados con el ibuprofeno¹⁵. Allí aclaran que el Departamento de Farmacovigilancia recibió y evaluó 212 reportes iniciales de reacciones adversas ingresados en el período 2012 – 2018, correspondientes al ibuprofeno, y que ninguno de los casos evaluados se encuentra relacionado a un agravamiento de infecciones.

La **AEMPS (Agencia de España de Medicamentos y Productos Farmacéuticos)** plantea al respecto de la infección por COVID-19 los siguientes tres puntos¹⁶:

- La posible relación entre la exacerbación de infecciones con ibuprofeno y ketoprofeno se están evaluando para toda la Unión Europea en el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia.
- Los pacientes que estén en tratamiento crónico con ibuprofeno o ketoprofeno no deben interrumpirlo.
- Las guías recomiendan como primera alternativa el uso de paracetamol para el tratamiento de la fiebre, pero no está contraindicado el uso de ibuprofeno en el tratamiento de síntomas menores.

El **Ministro de Salud de Francia** manifestó en redes sociales la recomendación de no tomar ibuprofeno y utilizar paracetamol en casos de infección por coronavirus, lo que generó que un importante número de medios replicaran esta información¹⁷. Un conjunto de expertos emitieron

15 ANMAT. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-informa-sobre-ibuprofeno> (ultimo acceso 17/3/20)

16 AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/2020-medicamentos-uso-humano-3/la-aemps-informa-que-ningun-dato-indica-que-el-ibuprofeno-agrave-las-infecciones-por-covid-19/> (ultimo acceso 17/3/20)

17 Le Monde. Le ministre de la santé déconseille l'ibuprofène contre le coronavirus. Disponible en https://www.lemonde.fr/societe/article/2020/03/14/face-au-coronavirus-le-ministre-de-la-sante-recommande-de-ne-pas-prendre-d-ibuprofene_6033095_3224.html . (ultimo acceso 17/3/20)



Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

sus opiniones en medios especializados¹⁸, o en redes sociales, y se los contactó para profundizar su opinión al respecto.

En forma general el NICE en Reino Unido recomienda utilizar la dosis más baja posible con una duración más corta de los tratamientos con AINES, especialmente ante factores de riesgo cardiovasculares e insuficiencia renal¹⁹. Para COVID-19 la recomendación inicial del NHS (Sistema de Salud del Reino Unido) fue utilizar como antitérmicos tanto el ibuprofeno como el paracetamol. Esto fue criticado dentro del mismo país²⁰ luego del anuncio del Ministerio de Salud Francés. El día 17/3 el vocero de la Organización Mundial de la Salud, Christian Lindmeier manifestó en rueda de prensa la recomendación de utilizar paracetamol en lugar de ibuprofeno, pero esto hasta el día de la fecha no fue acompañado de publicaciones oficiales²¹.

Implicancias éticas:

En escenarios de incertidumbre, por tratarse de un nuevo virus con potencial riesgo de mortalidad, insuficiente tiempo para llevar a cabo estudios epidemiológicos robustos que confirmen o descarten la posible asociación entre el uso de ibuprofeno durante el curso de una infección por COVID-19 y una evolución adversa, principios éticos como el de precaución, el de proporcionalidad, el balance riesgo/beneficio y la existencia de alternativas disponibles con eficacia similar, parece adecuado recomendar, siempre que esto sea posible, el uso de paracetamol como antipirético. Debe tenerse en cuenta la factibilidad de dicha recomendación, ya que en el contexto de una pandemia la demanda puede ser importante y saturar los mecanismos de logística y distribución. En los casos graves en Terapia Intensiva la alternativa del paracetamol comprimidos por sonda nasogástrica podría ser una alternativa al paracetamol endovenoso, que tiene menor disponibilidad en el mercado y mayor costo.

Recomendación:

En favor de la utilización de paracetamol en lugar de ibuprofeno como agente antipirético en el contexto de pandemia por COVID-19

Fuerza de las recomendaciones:

Débil

18 Science Media Centre. Disponible en <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-reports-that-the-french-health-minister-recommended-use-of-paracetamol-for-fever-from-covid-19-rather-than-ibuprofen-or-cortisone/>. (ultimo acceso 17/3/20)

19 <https://cks.nice.org.uk/nsaids-prescribing-issues#!scenarioRecommendation:2>

20 The Guardian. 16 de marzo 2020. Health experts criticise NHS advice to take ibuprofen for Covid-19. Disponible en <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/16/health-experts-criticise-nhs-advice-to-take-ibuprofen-for-covid-19> (ultimo acceso 17/3/20)

21 Clarín 17 de marzo 2020. Disponible en https://www.clarin.com/sociedad/coronavirus-oms-recomienda-tomar-ibuprofeno-tratar-sintomas_0_jZ3CT36E.html



Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ANEXO 1. 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 multivariante.



RedARETS

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

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, validación de regla predictiva 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 multivariante.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados



RedARETS

Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

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 estratificación adecuada	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	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series 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, o basados en fisiología, investigación bench	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”

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



Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ANEXO 2. 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>