



OXIDO NITROSO Y OXIGENO AL 50%
analgesia en procesos de corta duración
(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Galdakao
Fecha 09/06/07

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Kalinox®

Indicación clínica solicitada: Analgesia en procesos de corta duración en adultos y niños

Autores / Revisores: Ana de Juan Arroyo

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Pilar Manrique

Servicio: Dermatología

Justificación de la solicitud: Sustitución de anestésicos locales.

Fecha recepción de la solicitud: 27/04/07

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Mezcla equimolar oxido nitroso /oxígeno

Nombre comercial: Kalinox®

Laboratorio: Air Liquide®

Grupo terapéutico: Analgésico general

Código ATC: N02

Vía de administración: Inhalatoria

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Forma farmacéutica y dosis	Precio
Gas para inhalación , bala 5 litros acondicionada a 170 bar, aporta 1,4 m3 de gas a una presión de 1 bar y 15° C de temperatura	Precio unitario:286€+4%IVA=300€ Precio Kit administración 21€+7%IVA=23€ Botella+Kit =323€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España y fecha de aprobación

Analgesia general en intervenciones dolorosas de corta duración. Aprobado en abril 2006.

El oxido nitroso se viene usando en terapia desde hace mucho tiempo. Se utiliza mediante bombonas de gran tamaño que se distribuyen a través de canalizaciones en quirófanos o por balas individuales. Esta presentación solicitada se ha registrado como medicamento. Tiene un pequeño tamaño, permitiendo un fácil transporte. Se administra sólo con una mascarilla

En las presentaciones para anestesia general, el oxido nitroso está en concentraciones del 100% y luego se mezcla con oxígeno con sistemas de respiración asistida por parte del anestesista. En este nuevo sistema que se solicita, el gas viene comprimido en la misma botella mezclado al 50% con oxígeno, con lo que la dosis necesarias para anestesia y pérdida de conciencia se alcanzan raramente con una respiración normal.

4.2 Mecanismo de acción.

La mezcla equimolar de oxido nitroso-oxígeno es un analgésico general que actúa aumentando el umbral del dolor



4.3 Posología, forma de preparación y administración.

El caudal de la mezcla depende de la ventilación espontánea del paciente. Se administra a través de una mascarilla facial.

La administración requiere una vigilancia clínica continua del paciente, una persona tiene que estar a cargo exclusivamente del paciente. Si el paciente pierde el contacto verbal hay que parar la administración. No debe superar los 60 minutos seguidos, en caso de repetición diaria no debe sobrepasar los 15 días.

Cuando se suspende la administración casi de forma inmediata se vuelve a la situación inicial.

En intervenciones dolorosas, antes de empezar la intervención, el paciente debe mantener la mascarilla durante un periodo de inducción de 3 minutos. Durante este tiempo hay que tener contacto verbal con el paciente. Al paciente hay que controlarle, tiene que respirar normalmente, comprobar que responde a órdenes simples, porque si no es así la sedación es excesiva, y habrá que retirar la mascarilla. parece sedación i se le indica que respire normalmente.

En procesos odontológicos la inducción también es de 3 minutos. Si se utiliza una mascarilla nasal el proceso se hará de manera continua o si se hace con mascarilla buconasal hay que parar cada 20 a 30 segundos. Al final se le quita la mascarilla y tiene que estar en reposo en el sillón durante 5 minutos.

En obstetricia. La inhalación se inicia cuando comienza la contracción, antes de que aparezca el dolor. Debe respirar normal durante la contracción, si hiperventila hay riesgo de desaturación de oxígeno.

4.4 Farmacocinética.

La absorción y eliminación del óxido nitroso son muy rápidas por vía pulmonar debido a la escasa solubilidad en sangre y tejidos. Esta propiedad explica su rapidez en el inicio de acción y en el reestablecimiento tras su suspensión. Se elimina inalterado por vía pulmonar.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	EMLA®	Lidocaina 1%	Kalinox®
Presentación	Crema 2 g	ampolla 10 ml	Gas inhalado
Posología	2g /10 cm ² – 5g/10 cm ²	3 mg /Kg	10 minutos
Características diferenciales	Aplicación tópica. Comodidad en aplicación	Subcutáneo	Rapidez acción.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Atassi K. Chest 2005. BRONCSCOPIA FLEXIBLE. Financiado por Air Liquide

-Nº de pacientes: 206
-Diseño: Estudio fase III, monocéntrico. Randomizado doble ciego.
-Se compara una mezcla equimolar N₂O (grupo activo) con un grupo control. El flujo gas 9 a 12 l /min. El gas se administra 3 minutos antes del inicio del procedimiento hasta la retirada del endoscopio. Todos los pacientes reciben anestesia tópica, xilocaina 2% en nebulización en garganta y nariz e instilaciones en árbol tracheo bronquial.
-Criterios de inclusión: Pacientes a los que se les iba a hacer broncoscopia flexible para biopsia bronquial o lavado broncoalveolar.
-Criterios de exclusión: No indicación de biopsia, FEV < 1l, PaO₂<60 mmHg, embarazo y lactancia, contraindicaciones oxido nitroso (hipertensión craneal, neumotorax, déficit vit B12, inconsciencia.
-Tipo de análisis: Por intención de tratar



Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Oxido nitroso/oxigeno 50% (103)	control N (102)			
Nivel de estrés: 1) Pulsaciones: No diferencias significativas en la frecuencia cardíaca en ambos grupos.. 2) P arterial: Incremento significativo de presión arterial fue observado en grupo control ($p < 0.003$). Datos en gráfico, difícil de extraer.					
Variables secundarias: 1) Grado de dolor: escala visual analógica, (0 no dolor y 100 no tolerable) Diferencias significativas en la apreciación de dolor, favorable al grupo de oxido nitroso: Control VAS: 25 (10-40), Oxido nitroso VAS: 20 (5-30). $p < 0,05$. 2) Satisfacción por un cuestionario. Menor dolor de nariz y tos apreciaron los pacientes con oxido nitroso ($p < 0,04$). Se les preguntó si estarían dispuestos a someterse a la misma intervención y no hubo diferencias significativas en sus preferencias 3) Tolerancia: Saturación transcutánea de oxígeno, broncoespasmo, bradicardia, náuseas, vómitos, etc. No diferencias en tolerancia y efectos adversos. El más frecuente ansiedad y fue igual en ambos grupos. Alteración conciencia más frecuente en oxido nitroso. Dos severos, ansiedad en placebo y delirium en oxido nitroso.					

Manikandan R. J Urol. 2003. BIOPSIA PRÓSTATA

-Nº de pacientes: 235
-Diseño: Estudio prospectivo randomizado controlado.
-Se compara la eficacia de Entonox, mezcla al 50% de oxido nitroso y oxigeno con la infiltración periprostática de lidocaina 1% durante biopsia transuretral guiada por ultrasonido. Tres grupos: grupo 1, control (84 pacientes) sin analgesia previa al procedimiento, grupo 2 (75) con 10 ml lidocaina 1% previa a la biopsia y grupo 3 (76) que recibieron durante 2 minutos, Entonox inhalado previo a la biopsia.
- Criterios de inclusión: Pacientes consecutivos que se les iba a hacer una biopsia de próstata por elevación de PSA o anomalías detectadas en examen digital recto.
-Criterios de exclusión: Insuficiencia cardíaca severa, enfermedad respiratoria severa o contraindicaciones de lidocaina o Entonox
-Pérdidas: 2 grupo 1 por no toleraban la prueba y 2 pacientes grupo Entonox, porque se encontraban mal.
-Tipo de análisis: No incluyen las pérdidas.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Grupo 1 control	Grupo 2 lidocaina	Grupo 3 Entonox		
Nivel de dolor: escala analógica visual 10 cm.	2,9	1,6	2,2	Grupo 1 y 2 Grupo 1 y 3 Grupo 2 y 3	$P < 0,0001$ $P < 0,0028$ $P 0,08$

Pacientes del grupo de lidocaina y Entonox® mostraron significativamente menos dolor que el grupo control. Pero no se encontraron diferencias significativas en la percepción del dolor entre ambos grupos y lidocaina fue mejor tolerado que Entonox®.

Annequin D. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: a French Survey. Pediatrics 2000. 105(4):

-Nº de pacientes: 1025 inhalaciones
-Diseño: Estudio multicéntrico observacional. Durante dos meses se analizó la eficacia y seguridad de EMONO, mezcla equimolar de oxido nitroso y oxigeno en 31 centros pediátricos de Francia.
- Criterios de inclusión: Niños menores de 18 años que recibían esta mezcla de gases como analgésico en procedimientos dolorosos: punción lumbar, aspiración médula osea, reparación laceraciones, procedimientos menores (enyesado, coger vías, cirugía menor (nasal, drenaje de abscesos), punciones (nodos linfáticos, biopsia renal y hematoma), fractura, cuidado dental y endoscopia pulmonar.
- Criterios de exclusión: No se especifica
-Pérdidas: 6 cuestionarios no se rellenaron correctamente



-Tipo de análisis: No se incluyeron estos 6 cuestionarios

Resultados:

- Duración media de inhalación previa al procedimiento fue 4 minutos (3-5) y el total de la inhalación fueron 6 minutos (6-15).

- 9% de procedimientos no requirieron presencia de médico, sólo enfermera.

- **INTENSIDAD DE DOLOR**, evaluado por:

- Enfermeras (0-10 escala numérica): Mediana 1 (0-3). Los niños menores de 3 años experimentaron mayor dolor que los mayores o igual a 3 años, 2 frente a 1 $p < 0,00001$.

- Niños (0-100 VAS): Mediana 9 (0-30)

- Padres (0-10 escala numérica): Mediana 1 (0-3)

No hubo diferencias en la apreciación del dolor si tomaban benzodiazepinas de manera concomitante.

- Por tipos de intervenciones (N=1019)	Mediana del nivel de dolor establecido por enfermeras: escala numérica 0-10.(intercuartil)	Mediana del nivel de dolor en niños 6 años o mayores: escala visual analógica (0-100)
Punción lumbar(286)	0 (0-2)	5(0-20)
Aspiración médula osa (231)	2(0-4)	12,5(0-40)
Reparación laceraciones (215)	2(0-4)	12(0-40)
Procedimientos menores (enyesado, coger vías)(75)	2(0-5)	18(0-32)
Cirugía menor(nasal, drenaje de abscesos, (53)	1.5(0-3,5)	10(0-35) 0(0-18)
Punciones (nodos linfáticos, biopsia renal y hematoma)(49)	1(0-3)	
Fractura (45)	2(0-3)	15(0-30)
Cuidado dental (43)	0(0-2)	20(0-40)
Endoscopia pulmonar (22)	2(1-4)	15(0-30)

- **Grado de satisfacción:** El 23% de pacientes mayores de 6 años, elegirían de nuevo la inhalación de óxido nítrico, si se tuviera que someter al mismo procedimiento.

- Un 12% del staff no estuvo satisfecho con los resultados de la técnica.

- **Asociación con otros fármacos-** Hubo que añadir otro fármaco en el 17.9% procedimientos: midazolam (63%), acetaminofeno (18%), hidroxicina (5%), flunitrazepam, cloracepato (2%), morfina (1%), lorazepam.

EMLA® crema se aplicó en el 98% punción lumbar y 93% de aspiraciones de médula ósea. 54% de otras punciones. Lidocaina se infiltró en 51% de cirugía menor. 40% de aspiraciones procedimientos.

- **Efectos adversos.** Aparecieron en 37% inhalaciones, euforia fue el más común. Todos fueron transitorios y desaparecieron a los 5 minutos de terminar la inhalación. •

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se ha hecho una búsqueda en Medline: 2000-2007, "review", "nitrous oxide", en inglés. Aparecen 62. Las revisiones sistemáticas se centran sobre todo en procesos dolorosos en niños (odontología, reducción de fracturas). En ninguna de ellas se hace referencia a procedimientos dermatológicos.

• Migita R. et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:46-51. Revisión sobre la eficacia y seguridad de distintas formas de analgesia y sedación en la REDUCCIÓN DE FRACTURAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN UNIDADES DE URGENCIAS. Del total de 8 estudios que se incluyeron, sólo dos estudiaban el óxido nítrico (58 pacientes). Uno lo comparaba con meperidina y prometazina y el otro con bloqueo de Bier (anestésico). En ambos estudios no hubo diferencias en cuanto a la puntuación en la escala de dolor. Sí que hubo diferencias significativas en cuanto la duración de la intervención que en el grupo de óxido nítrico fue más corta.

Concluyen. Poca calidad de los estudios controlados randomizados que comparan diferentes tratamientos. Muchos no analizan efectos adversos. El agente ideal sería aquel que no fuera



invasivo, que el paciente se recuperara pronto con mínimos efectos adversos. Aunque actualmente la literatura muestra a ketamina superior al resto de tratamientos en la reducción de fracturas, tanto ésta como etomidato, propofol y oxido nitroso necesitan más estudios comparativos. Oxido nitroso puede ser excelente si se combina con adecuada analgesia local o regional.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En el curso del tratamiento pueden aparecer los efectos adversos siguientes: ensoñaciones, parestesias, intensificación de la sedación, vértigos, náuseas, vómitos, modificación de las percepciones sensoriales, angustia y agitación. Desaparecen después de unos minutos tras la suspensión

Después de exposiciones prolongadas o repetidas se han descrito anemias megaloblásticas con leucopenias. También toxicidad neurológica.

Faddy SC and Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting?

Es una revisión sistemática para analizar la seguridad de este gas utilizado en primaria. Seleccionan 12 estudios controlados randomizados en los que se compara placebo o analgésicos convencionales. Se evalúan los efectos adversos, tiempo de recuperación y necesidad de medicación adicional. Ninguno de los estudios comparó los tratamientos fuera del hospital, los niños estaban bien representados.

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	Oxido Nitroso	Placebo o analgésicos convencionales	
-Variable principal: efectos adversos:			No diferencias significativas
Nauseas(3 estudios)	1,7%	0%	
Vómitos(cuatro estudios)	2%	0%	
Mareos(2 estudios)	10%	0%%	
Somnolencia(2 estudios)	3%	4%	
Dolor de cabeza (dos estudios)	4%	3%%	
Hipotensión.	7%	13%	

-Variables secundarias:

1) **Tiempo de recuperación.** Hubo diferencias significativas en la recuperación con oxido nitroso en estudios comparados con terapia convencional, no en estudios comparados con placebo.

2) **Necesidad de medicación adicional** En dos estudios que comparaban petidina con o sin midazolam, la desaturación de oxígeno aparecía en un 10% menos de casos en el grupo de oxido nitroso, con diferencias significativas. (-1% a -78%) p=0,03

Concluyen que el oxido nitroso puede ser utilizado con seguridad y además efectos graves como pueden ser hipotensión y desaturación de oxígeno, no son imputables al fármaco. Tiene la ventaja añadida de la rápida recuperación de la sedación. Con personal entrenado se puede administrar sin problema.

6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones: en animales se ha visto que produce efecto teratógeno. En clínica no hay estudios, por tanto se desaconseja en el primer trimestre de embarazo.

En niños menores de 4 años, se debe administrar por un profesional familiarizado con el método.



-Contraindicaciones: hipertensión intracraneal, pacientes que precisan ventilación de oxígeno puro, cualquier alteración de conciencia que impida la colaboración del paciente, neumotórax, bulla enfisematosa, embolia gaseosa, traumatismo facial.

-Interacciones: Riesgo de potenciación si se asocia a medicamentos de acción central (opiáceos, benzodiacepinas u otros agentes piscotrópicos).

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Kalinox® botella 5 litros	EMLA® Crema 2g	Lidocaina® 1% ampolla 10 ml
Precio unitario (PVL+IVA)	286€+4%IVA=300€	2,52 €	0,55 €
Precio Kit administración	21€+7%IVA=23€ Botella+Kit =323€		
Dosis:	Con una botella según fabricante hay para 15 - 45 pacientes en sesiones de 10 minutos. El Kit vale para 15 pacientes	Dosis: 2g – 5g /10cm ²	10 ml
Coste/paciente	Sesión de 7,1 €- 22 € Media: 18€	2,52 – 6,25 € Media: 4,38 €	0,55 €
Coste año. 5 pacientes/día*20 días naturales/mes *12 meses	21.600 € + coste 8 Kit = 24.184€	5.256 €	1200 pacientes * 0,55 € = 660 €
Coste incremental anual	21.600€-5.256 €=16.344 €		

Según datos de la Dra. Manrique, el 25% pacientes que ve al día se vería beneficiado de este gas. Serían 5 pacientes /día.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Los estudios analizados muestran una gran similitud en la eficacia y efectos adversos de este tratamiento respecto a otras alternativas.
- Existe escasa evidencia sobre el uso de esta mezcla en técnicas dermatológicas (biopsias).
- Su principal ventaja es tener un rápido comienzo de acción y que su efecto es rápidamente reversible.
- Aunque su analgesia es buena no es eficaz en todos los pacientes, lo cual se debe detectar con rapidez para añadir o sustituirlo por otra técnica o medicamento.
- Para conseguir esta eficacia es fundamental que el personal que lo administre esté perfectamente adiestrado y conozca las técnicas de reanimación cardiopulmonar.
- Antes de utilizarlo habría que hacer una valoración previa al paciente, para descartar cualquier anomalía de la vía aérea que impida el manejo o movilidad de cuello. Valoración cardiovascular, función hepática, renal y respiratoria. Se aconseja ayunas 2-3 horas de líquidos y 4 - 8 horas de sólidos.
- Durante su uso se debería mantener una oxigenación continua mediante pulsimetría, y monitorización hemodinámica (presión arterial, electrocardiograma).
- El local donde se administre tiene que tener una ventilación adecuada.



- No debe estar en contacto con este gas personal en primer trimestre de gestación.
- Presenta un coste muy superior a los anestésicos utilizados en la actualidad y puede tener un fuerte impacto para el hospital si se extiende su uso a otros servicios. El coste incremental calculado es considerando que sólo se utiliza un tipo de analgésico, sólo gas, sólo EMLA. Esto no es real porque a veces se utilizan técnicas combinadas, como así lo evaluó el estudio Francés de Annequin, en el 51% de los procedimientos de cirugía menor hubo que añadir lidocaina. Por tanto el coste está subestimado.
- Además esa diferencia de coste no se ha podido contrastar en una mejor eficacia en las revisiones sistemáticas analizada
- Se propone que de incluirse se haga sólo para población infantil y que el servicio de dermatología elabore un protocolo para definir exactamente qué tipo de pacientes e intervenciones serían candidatas a utilizar este gas.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica

Indicaciones para las que se aprueba. Condiciones de uso: Descripción

Condicionabilidad a un protocolo

Método de seguimiento de las condiciones de uso

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Ficha técnica Kalinox. Laboratorio Air Liquide.
- Informe Génesis Hospital Virgen del Rocio. Enero 2007.
- Atassi K et al. Prefixed equimolar nitrous oxide and oxygen mixture reduces discomfort during flexible bronchoscopy in adult patient. A randomised controlled double-blind trial. Chest 2005;128:863-868.
- Manikandan et al. Nitrous oxide vs periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomised, controlled trial. J Urol 2003;170:1881-1883.
- Annequin D. Fixed 50% oxide oxygen mixture for painful procedures: A French Survey. Pediatrics 2000;105e47.
- Migita RT, et al. Sedation and analgesia for pediatric fracture reduction in the emergency department. A systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160:46-51.
- Faddy SC y Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting?. Emerg Med J 2005;22:901-906.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:



ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo completo

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana de Juan Arroyo declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.



ANEXO

APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	
TOTAL	
(*) SÍ= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?		
-¿El comparador es adecuado?		
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?		
-¿El seguimiento ha sido completo?		
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?		
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?		
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		



¿Son importantes clínicamente los resultados?		
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		