

# Terapia anti interleukina 5 para la rinosinusitis crónica con pólipos

María José Poblete<sup>a,b</sup>, Andrés Rosenbaum<sup>b,c</sup>, Matías Winter<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

\*Autor corresponsal [mwinterd@gmail.com](mailto:mwinterd@gmail.com)

**Citación** Poblete M, Rosenbaum A, Winter M. Anti-interleukin 5 therapy for chronic rhinosinusitis with polyps. *Medwave* 2018;18(6):e7300

Doi 10.5867/medwave.2018.06.7300

**Fecha de envío** 21/9/2018

**Fecha de aceptación** 10/10/2018

**Fecha de publicación** 24/10/2018

**Origen** Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

**Tipo de revisión** Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Epistemonikos Evidence Synthesis Project

**Declaración de conflictos de intereses** Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

**Palabras clave** Interleukin 5, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, Epistemonikos, GRADE.

## Resumen

### Introducción

La rinosinusitis crónica es la inflamación de la mucosa nasosinusal de duración superior a 12 semanas. Se distinguen dos formas clínicas: rinosinusitis crónica con pólipos y sin pólipos. Los pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos presentan niveles elevados de interleukina 5, la cual promueve la diferenciación y supervivencia de eosinófilos, por lo que se ha propuesto minimizar su circulación como una nueva estrategia de tratamiento. Sin embargo, no hay claridad respecto a su real efectividad.

### Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

### Resultados y conclusiones

Identificamos tres revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron tres estudios primarios, todos correspondientes a ensayos aleatorizados. Concluimos que los inhibidores de interleukina 5 podrían disminuir el puntaje de pólipos nasales. Si bien podrían asociarse a efectos adversos, estos serían poco frecuentes y de baja severidad. Sin embargo, la certeza de la evidencia es baja.

## Problema

La rinosinusitis crónica es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa nasosinusal de duración superior a 12 semanas. Se estima que el 11,9% y al 10,9% de la población general de los Estados Unidos y Europa, respectivamente, tienen rinosinusitis crónica<sup>1,2</sup>, cuyos síntomas reducen significativamente el bienestar físico y psicológico de las personas que la padecen, afectando directamente su calidad de vida.

El tratamiento médico tradicionalmente incluye lavados nasales y corticoides tópicos para la terapia de mantención; corticoides sistémicos y antibióticos para las exacerbaciones, y cirugía endoscópica funcional de cavidades paranasales cuando el tratamiento

médico y farmacológico no es efectivo. No obstante, son muchos los pacientes que no responden al tratamiento o lo hacen temporalmente, debido a que éstos se centran más en el alivio de los síntomas y reducción de la inflamación, que en la causa de la enfermedad.

En este sentido, se ha propuesto como terapia alternativa la inhibición de interleukina 5, un mediador clave en la quimiotaxis, diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos<sup>3</sup>, que al ser capaces de liberar productos tóxicos conducen a una mayor inflamación y posterior formación de pólipos en pacientes con rinosinusitis crónica<sup>4</sup>. Sin embargo, la eficacia de fármacos biológicos tales como el mepolizumab y reslizumab, que inhiben la interleukina 5 circulante, no está clara.

## Mensajes clave

- Los inhibidores de interleukina 5 podrían disminuir el puntaje de pólipos nasales en pacientes con rinosinusitis crónica refractaria a tratamiento médico y quirúrgico, pero la certeza de la evidencia es baja.
- Los inhibidores de interleukina 5 podrían asociarse a pocos efectos adversos, y no serios, en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos, pero la certeza de la evidencia es baja.

## Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos tres revisiones sistemáticas<sup>5,6,7</sup> que incluyen tres estudios primarios<sup>8,9,10</sup>, de los cuales todos son ensayos aleatorizados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos<sup>8,9,10</sup> incluyeron pacientes mayores de 18 años. Dos ensayos<sup>9,10</sup> incluyeron pacientes con antecedentes de rinosinusitis crónica y pólipos nasales (grado 3 o 4) con fracaso a la terapia médica estándar o pacientes con pólipos nasales recurrentes después de la cirugía (grado 1-4). Un ensayo incluyó pacientes con poliposis nasal bilateral recurrente severa que requirieron cirugía posterior a fracaso de tratamiento estándar con corticoides<sup>8</sup>.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos utilizaron inhibidores de interleukina 5: un ensayo<sup>9</sup> utilizó reslizumab y dos ensayos<sup>8,10</sup> mepolizumab. Reslizumab se utilizó en dosis de 3 mg/kg y 1 mg/kg, en dosis única. Mepolizumab se administró en dos dosis de 750 mg IV separados por 28 días en un ensayo<sup>10</sup> y en seis dosis de 750 mg IV separadas por 4 semanas en el otro<sup>8</sup>. Los tres ensayos compararon la intervención contra placebo<sup>8-10</sup>.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escala de pólipos nasales (<i>Nasal polyp score</i>)</li> <li>• Calidad de vida (<i>SNOT-22</i>)</li> <li>• Síntomas</li> <li>• PNIF (<i>Peak nasal inspiratory flow</i>)</li> <li>• Efectos adversos</li> </ul> <p>El promedio de seguimiento fue de 36 semanas, con un rango entre 25 y 48 semanas.</p>

\* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

## Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de inhibidores de interleukina 5 está basada en tres ensayos aleatorizados<sup>8,9,10</sup> que incluyeron 159 pacientes. Dos ensayos<sup>9,10</sup> midieron los desenlaces escala de pólipos nasales (*Nasal Polyp Score*) y síntomas a través de preguntas no validadas sobre síntomas específicos, tales como, obstrucción nasal, pérdida del sentido del olfato y presencia de rinorrea (54 pacientes). Dos ensayos<sup>8,10</sup> midieron el PNIF (*Peak nasal inspiratory flow*) y efectos adversos (135 pacientes). Sólo un ensayo<sup>8</sup> evaluó la calidad de vida con el indicador específico SNOT-22 (105 pacientes).

El resumen de los resultados es el siguiente:

- Los inhibidores de interleukina 5 podrían disminuir el puntaje de pólipos nasales, pero la certeza de la evidencia es baja.
- Los inhibidores de interleukina 5 podrían no tener impacto en calidad de vida medido en SNOT, pero la certeza de la evidencia es baja.
- No está claro si los inhibidores de interleukina 5 podrían disminuir síntomas (obstrucción nasal, pérdida del sentido del olfato y presencia de rinorrea), porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Los inhibidores de interleukina 5 podrían mejorar el PNIF, pero la certeza de la evidencia es baja.
- Los inhibidores de interleukina 5 podrían tener pocos efectos adversos y no serios, pero la certeza de la evidencia es baja.

Inhibidor de IL-5 para rinosinusitis crónica con pólipos				
Pacientes	Rinosinusitis crónica con pólipos			
Intervención	Inhibidor de interleukina 5 (IL-5)			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN inhibidor IL-5	CON inhibidor IL-5		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Escala de pólipos nasales ( <i>Nasal Polyp Score</i> )**	DME*: 0,66 menos (Margen de error: 0,08 a 1,24 menos)		--	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja
Calidad de vida (SNOT 22- <i>Sino-nasal Outcome Test</i> )***	En un ensayo [8] hubo un puntaje de 51,05 en el grupo intervención comparado con puntaje 49,5 en el grupo control. La diferencia fue reportada como estadísticamente significativa.			⊕⊕○○ <sup>3</sup> Baja
Síntomas****	Dos ensayos [9],[10] señalaron que hubo diferencias en los síntomas medidos con escalas no estandarizadas.			⊕○○○ <sup>1,4</sup> Muy baja
PNIF ( <i>Peak Nasal Inspiratory Flow</i> )	Un ensayo [10] reportó que había diferencias, pero no estadísticamente relevantes. En cambio, otro ensayo [8] consideró que hubo diferencias estadísticamente significativas.			⊕⊕○○ <sup>1,5</sup> Baja
Efectos adversos	En un ensayo [10] hubo 21 efectos adversos en el grupo intervención comparado con 3 efectos adversos en el grupo control. A su vez, en otro ensayo [8] hubo 40 efectos adversos en el grupo intervención comparado con 42 efectos adversos en el grupo control. Los más reportados fueron resfriado común y cefalea.			⊕⊕○○ <sup>1,5</sup> Baja
Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%). DME: Diferencia de medias estandarizada. GRADE: Grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante).				
* La diferencia de medias estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas y es difícil de interpretar clínicamente. Una regla general es que valores menores a 0,2 son de poca relevancia clínica, valores de 0,5 de relevancia moderada y 0,8 de relevancia clínica importante. ** <i>Nasal Polyp Score</i> : El sistema de puntuación de pólipos utilizado para evaluar el tamaño del pólipo en cada orificio nasal mediante endoscopia nasal, siendo puntaje 0= "sin pólipos" hasta un máximo de 4 = "pólipos grandes que causan la obstrucción completa de la cavidad nasal inferior". *** <i>Sino- Nasal Outcome test 22</i> : Indicador específico del impacto en la calidad de vida en pacientes con patología nasosinusal. Es un cuestionario con 22 síntomas o consecuencias sociales/emocionales asociados a rinosinusitis crónica, evaluando cada ítem con una escala Likert de 0 a 5. El valor del score fluctúa entre 0 a 110. **** Síntomas reportados: obstrucción nasal, pérdida de sentido del olfato y presencia de rinorrea. <sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo principalmente porque no estaba clara la secuencia de aleatorización, ocultamiento de ésta ni si existió ciego. <sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente. <sup>3</sup> Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el tamaño muestral era pequeño y es un estudio único. <sup>4</sup> Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el tamaño muestral era muy pequeño. <sup>5</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que las conclusiones en los ensayos son discrepantes.				

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

## Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

---

\*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

## Otras consideraciones para la toma de decisión

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Las conclusiones de este resumen se aplican a pacientes adultos con diagnóstico de rinosinusitis crónica con pólipos nasales, refractarios al tratamiento médico y quirúrgico habitual.

Solo un ensayo [10] mencionó que el diagnóstico de rinosinusitis crónica se basó en el *European position paper on rhinosinusitis and NPs* 2007 [11].

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Entre los desenlaces evaluados en la tabla se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen.

Podrían existir efectos sobre otros desenlaces como, por ejemplo, cambio en el perfil tomográfico de acuerdo a la clasificación Lund-Mackay, pero no fueron reportados en las revisiones sistémicas identificadas.

### Balace riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

No se puede realizar un adecuado balance entre riesgos y beneficios de la terapia anti interleukina 5 en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos refractaria a tratamiento médico y quirúrgico, debido a la incertidumbre existente sobre sus beneficios.

Por otro lado, los ensayos que evaluaron la eficacia de la terapia anti interleukina 5, reportaron pocos y leves efectos adversos, siendo los más frecuentes cefalea y resfrío común. Sin embargo, la certeza de la evidencia es baja.

### Consideraciones de recursos

Las terapias biológicas, como los inhibidores de interleukina 5, en general son medicamentos de alto costo, en comparación con los otros medicamentos que se usan habitualmente en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos. Además, dada la incertidumbre asociada a los beneficios, en especial sobre los desenlaces más importantes para los pacientes como lo son mejoría en síntomas y en calidad de vida, no es posible realizar una adecuada estimación del costo/beneficio.

## Qué piensan los pacientes y sus tratantes

La mayoría de los tratantes debiera inclinarse en contra de la utilización de esta intervención, por ser una alternativa de incierto beneficio y costo relativamente alto.

Debido al impacto en la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad, sin respuesta a múltiples tratamientos previos, en escenarios en que no existan limitaciones de recursos, algunos pacientes podrían inclinarse por la utilización de una terapia no probada, a pesar de sus costos.

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Las conclusiones de este resumen coinciden con las revisiones sistemáticas incluidas.

El Consenso Europeo sobre rinosinusitis y pólipos nasales 2012<sup>12</sup> recomienda indicar terapia anti interleukina 5 para adultos con rinosinusitis crónica con pólipos nasales operados, y adultos con rinosinusitis crónica con pólipos nasales no operados.

### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

La probabilidad de que futura investigación cambie las conclusiones de este resumen es alta, debido a la incertidumbre que entrega la evidencia existente en relación al cambio en la escala de pólipos nasales, cambios en estilo de vida y síntomas nasales.

No identificamos estudios en curso en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud sobre uso de inhibidores de interleukina 5 en rinosinusitis crónica con pólipos.

No se encontraron revisiones sistemáticas en curso en la base de datos PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*).

## Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.

	Bachert C 2017	Gevaert P 2006	Gevaert P 2011
Tsetsos N 2018	■	■	■
Rudmik L 2015	■	■	■
Rivero A 2017	■	■	■

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Anti IL5 para rinosinusitis crónica con pólipos](#).

## Referencias

1. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, Feng W, Tan BK, Schleimer RP, Kern RC, Lidder A, Schwartz BS. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):274-281 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Krämer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P. Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1216-23. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van der Heyden J, Franssen L, Depraetere S, Walter H, van Cauwenberge P, Tavernier J. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy*. 2003. May;58(5):371-9. | [PubMed](#) |
4. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol*. 2000 Sep-Oct;14(5):279-90. | [PubMed](#) |
5. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2018 Mar 1;56(1):11-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA*. 2015 Sep 1;314(9):926-39. | [PubMed](#) |

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

[www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)

7. Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017 Nov;126(11):739-747. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, Durham SR, Cornet ME, Kariyawasam HH, Gilbert J, Austin D, Maxwell AC, Marshall RP, Fokkens WJ. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):1024-1031.e14. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, van Cauwenberge P, Bachert C. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5):1133-41. Epub 2006 Sep 26. | [PubMed](#) |
10. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, De Ruyck N, Blomme K, Sousa AR, Marshall RP, Bachert C. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for

severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2011 Nov;128(5):989-95.e1-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

11. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl. 2007;20:1-136. | [PubMed](#) |
12. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H,

Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012 Mar;50(1):1-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

#### **Correspondencia a**

Centro Evidencia UC  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Diagonal Paraguay 476  
Santiago  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.