

Resúmenes Epistemonikos de la evidencia

Medwave 2014;14(6):e6002 doi: 10.5867/medwave.2014.06.6002

¿Es efectiva la pentoxifilina en hepatitis alcohólica?

Is pentoxifylline effective in alcoholic hepatitis?

Autores: Gabriel Rada^(1,2,3,4,5), Matías Arteaga⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽²⁾Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽³⁾GRADE working group

⁽⁴⁾The Cochrane Collaboration

⁽⁵⁾Fundación Epistemonikos

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Rada G, Arteaga M. Is pentoxifylline effective in alcoholic hepatitis?. *Medwave* 2014;14(6):e6002 doi: 10.5867/medwave.2014.06.6002

Fecha de publicación: 29/7/2014

Resumen

Problema

Los corticoides tienen beneficios en pacientes con hepatitis alcohólica grave, pero se asocian a un aumento de efectos adversos importantes, principalmente infecciones y probablemente hemorragia digestiva alta. Se ha estudiado el efecto de la pentoxifilina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral oral que tiene menos efectos adversos, pero no está claro si es efectiva o si su adición a corticoides agrega beneficios.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- La pentoxifilina probablemente disminuye la mortalidad en comparación con placebo.
- La pentoxifilina podría ser menos efectiva que los corticoides en disminuir la mortalidad.
- La adición de pentoxifilina al tratamiento con corticoides no disminuye la mortalidad.
- Las principales guías de práctica clínica no han considerado buena parte de la evidencia existente, aunque sus recomendaciones son concordantes con este resumen.

Abstract

Question

Steroidal therapy benefits patients with severe alcoholic hepatitis. However, steroid use is associated with severe side effects like infections and possibly, upper gastrointestinal bleeding. Pentoxifyllin, an inhibitor of Tumor Necrosis Factor has fewer side effects, but its effectiveness is not clear, nor its potential benefits as an adjunctive therapy to steroids.

Methods

We used Epistemonikos database, which is maintained through searches in 19 databases, to find systematic reviews and their included primary studies. A structured summary was created using a predefined format that includes key messages, a summary of the body of evidence (presented as a matrix of evidence in Epistemonikos), and a summary of findings table using the GRADE approach, along with other factors that aid decision-making.

Key messages

- Pentoxifyllin probably reduces mortality when compared with placebo.
- Pentoxifyllin could be less effective than steroid therapy for reducing mortality.
- Addition of pentoxifyllin to steroid therapy does not reduce mortality.
- Most practice guidelines have not taken into account an important portion of the existing evidence, even though their recommendations are in accordance with the present review.

Problema

Los corticoides tienen beneficios en pacientes con hepatitis alcohólica grave, pero se asocian a un aumento de efectos adversos importantes, principalmente infecciones y probablemente hemorragia digestiva alta.

Se ha estudiado el efecto de la pentoxifilina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral oral que tiene menos efectos adversos, pero no está claro si es efectiva o si su adición a corticoides agrega beneficios.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 19 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- La pentoxifilina probablemente disminuye la mortalidad en comparación con placebo.
- La pentoxifilina podría ser menos efectiva que los corticoides en disminuir la mortalidad.
- La adición de pentoxifilina al tratamiento con corticoides no disminuye la mortalidad.
- Las principales guías de práctica clínica no han considerado buena parte de la evidencia existente, aunque sus recomendaciones son concordantes con este resumen.

Contexto

En la mayoría de los pacientes con hepatitis alcohólica y un puntaje alto en un score de gravedad (por ejemplo, *score* de Maddrey), se estima que el beneficio del tratamiento con corticoides supera al riesgo de efectos adversos (infecciones, hemorragia digestiva, complicaciones metabólicas, etcétera). Sin embargo, en ciertos casos el tratamiento no es factible, o los riesgos de complicaciones son muy altos (por ejemplo un cuadro

infeccioso en curso), por lo que se suele considerar el uso de pentoxifilina como una alternativa.

Por otra parte, si bien la fisiopatología que subyace al efecto de pentoxifilina está relacionada con las vías de inflamación, se trata de un mecanismo de acción diferente al de los corticoides, por lo que también es razonable pensar que su adición al tratamiento estándar con corticoides podría ofrecer un beneficio incremental.

<p>Cuál es la evidencia (véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo).</p>	<p>Encontramos dos revisiones sistemáticas [1],[2] que incluyen 10 estudios randomizados reportados en 13 artículos [3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15].</p> <p>Cuatro estudios evalúan pentoxifilina <i>versus</i> placebo, tres pentoxifilina <i>versus</i> corticoides y tres la adición de pentoxifilina a los corticoides.</p> <p>Para tres estudios existen publicaciones no incluidas en las revisiones [16],[17],[18]. Solo uno de ellos reporta un mayor número de pacientes que los considerados en las revisiones [16].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios.</p>	<p>Todos los estudios incluyeron pacientes con hepatitis alcohólica grave según <i>score</i> de Maddrey > 32 (+/- otros criterios de gravedad).</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios.</p>	<p>Todos los estudios utilizaron pentoxifilina 1200 mg/día (dividida en tres dosis en 8/10 estudios, en una dosis diaria en uno, y no reportado en otro).</p> <p>Los seis estudios que tienen como comparación corticoides utilizaron prednisolona 40 mg/día.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron.</p>	<p>Todos los estudios midieron mortalidad con seguimientos de 28 días a seis meses. Otros desenlaces reportados fueron: mortalidad hepática, síndrome hepatorenal. En algunos estudios también se reportaron los desenlaces sustitutos: mejoría de pruebas hepáticas y niveles de factor de necrosis tumoral.</p>

Resumen de los resultados

La siguiente información está basada en 10 estudios que incluyen 1137 pacientes.

1) Pentoxifilina versus placebo o no tratamiento

Cuatro estudios que incluyen 204 pacientes evalúan directamente esta comparación.

- La pentoxifilina probablemente disminuye la mortalidad en comparación con placebo. La calidad de la evidencia es moderada.

Pentoxifilina versus placebo en hepatitis alcohólica				
Pacientes		Hepatitis alcohólica grave		
Intervención		Pentoxifilina		
Comparación		Placebo		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN pentoxifilina	CON pentoxifilina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	427 por 1000	235 por 1000	RR 0,55 (0,36 a 0,83)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada
	Diferencia: 192 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 73 a 273 menos)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95% RR: Riesgo relativo GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group * Los riesgos SIN pentoxifilina están basados en los riesgos de los estudios. El riesgo con pentoxifilina (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). 1 Tres de los 4 estudios (correspondientes a 50% de los pacientes aproximadamente) tienen alto riesgo de sesgo.				

Matriz de pentoxifilina versus placebo en hepatitis alcohólica

2) Pentoxifilina versus corticoides

Tres estudios que incluyen 258 pacientes evalúan directamente esta comparación.

- Pentoxifilina podría ser menos efectiva que corticoides en disminuir la mortalidad. La calidad de la evidencia es baja.

Pentoxifilina versus corticoides en hepatitis alcohólica				
Pacientes		Hepatitis alcohólica grave		
Intervención		Pentoxifilina		
Comparación		Corticoides		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Corticoides	Pentoxifilina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	132 por 1000	174 por 1000	RR 1,32 (0,40 a 4,38)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 42 pacientes más por 1000 (Margen de error: 79 menos a 445 más)			
<p>Margen de error = Intervalo de confianza del 95%</p> <p>RR: Riesgo relativo</p> <p>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group</p> <p>* Los riesgos con corticoides están basados en los riesgos de los estudios. El riesgo con pentoxifilina (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p>1 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel porque los tres estudios tienen alto riesgo de sesgo (por ejemplo, ninguno de ellos es ciego).</p> <p>2 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel porque existe imprecisión. El intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de menor efecto como mayor efecto.</p>				

Matriz de pentoxifilina versus corticoides en hepatitis alcohólica

3) Pentoxifilina más corticoides *versus* corticoides

Tres estudios que incluyen 675 pacientes evalúan directamente esta comparación.

- La adición de pentoxifilina al tratamiento con corticoides no disminuye la mortalidad. La calidad de la evidencia es alta.

Pentoxifilina más corticoides <i>versus</i> corticoides en hepatitis alcohólica				
Pacientes		Hepatitis alcohólica grave		
Intervención		Pentoxifilina + corticoides		
Comparación		Corticoides		
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Corticoides	Pentoxifilina + corticoides		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	468 por 1000	477 por 1000	RR 1,02 (0,94 a 1,11)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 9 pacientes más por 1000 (Margen de error: 28 menos a 51 más)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95% RR: Riesgo relativo GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> * Los riesgos con corticoides están basados en los riesgos de los estudios. El riesgo con pentoxifilina + corticoides (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).				

Matriz de pentoxifilina más corticoides *versus* corticoides en hepatitis alcohólica

Otras consideraciones para la toma de decisión

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

- Los estudios solo incluyeron pacientes con hepatitis alcohólica grave, por lo que no existe evidencia directa para aquellos con menor severidad.
 - En particular con respecto a pentoxifilina en pacientes que no pueden recibir corticoides, el efecto que se podría esperar sigue siendo clínicamente relevante en pacientes menos graves. Por ejemplo, con un riesgo basal cuatro veces menor (mortalidad de aproximadamente 100 por 1000) aún se podría esperar 45 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados. Sin embargo, la certeza de esta evidencia es baja (en vez de moderada) por ser indirecta. No parece razonable aplicar esta evidencia a pacientes con otras causas de hepatitis (por ejemplo, hepatitis no alcohólica asociada a hígado graso, hepatitis virales), debido a que existe evidencia directa proveniente de otros estudios. Tampoco debe aplicarse a pacientes con daño hepático crónico descompensado que no cumplen criterios de hepatitis alcohólica.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Este resumen solo sintetiza los efectos sobre mortalidad, que es sin lugar a dudas el desenlace crítico para la toma de decisión. Sin embargo, en casos individuales puede ser necesario examinar en mayor detalle otros desenlaces.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Si se considera que pentoxifilina es probablemente superior a placebo y no agrega efecto al adicionarse a corticoides, el balance entre beneficios y riesgos es claro para la mayoría de los casos:
 - Los beneficios de utilizar pentoxifilina son mayores a los riesgos en los pacientes en que no se utilizarán corticoides.
 - No hay beneficio en adicionar pentoxifilina en los casos en que se utilizarán corticoides.
 - Considerando el perfil de efectos adversos más favorable de pentoxifilina, se justificaría su uso si fueran tan efectivos como corticoides en disminuir la mortalidad. Sin embargo, la evidencia muestra menor efectividad (aunque la evidencia para esta comparación es de baja certeza).
 - Ponderando la evidencia con el juicio clínico y la fisiopatología, la interpretación más razonable es que los corticoides son más efectivos que pentoxifilina y que la adición de pentoxifilina no agrega beneficio sobre los corticoides. Pentoxifilina sería una alternativa para pacientes que no pueden recibir corticoides
-

Consideraciones de recursos

- La pentoxifilina es un fármaco de bajo costo, por lo que el costo beneficio es muy favorable para pacientes que no pueden recibir corticoides.
 - En el caso de pacientes que reciben corticoides, no aplica el juicio sobre costo beneficio, ya que la evidencia muestra ausencia de beneficio.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las guías de práctica clínica más habitualmente citadas, aunque con un nivel de calidad mayor, dado que las guías dispusieron de un porcentaje bajo de la evidencia existente en la actualidad. Por ejemplo, la guía de la *European Association for the Study of the Liver* solo cita uno de los tres estudios de pentoxifilina versus placebo, y dos de los tres estudios de pentoxifilina + corticoides versus placebo, mientras que la guía de la *American Association for the Study of Liver Diseases* y el *American College of Gastroenterology* no hace referencia a ninguno de los estudios, y se basa en otros estudios con mayor riesgo de sesgo [19],[20]. Ninguna de las dos guías cita las revisiones sistemáticas existentes.
 - Los mensajes clave de nuestro resumen son parcialmente concordantes con las conclusiones de las revisiones sistemáticas individuales identificadas. Si bien la revisión más reciente evalúa el
-

mismo conjunto de evidencia, esta entrega una conclusión ambigua sobre la superioridad de un fármaco sobre el otro [1], a pesar de evaluar el mismo conjunto de evidencia.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que la evidencia sobre pentoxifilina *versus* placebo cambie en el futuro es moderada. Es razonable esperar cambios en la magnitud del efecto, pero sería improbable que cambie la dirección (es decir, que cambie de "tiene beneficio" a "no tiene beneficio")
- La probabilidad de que la evidencia sobre pentoxifilina *versus* corticoides cambie es alta.
- La probabilidad de que la evidencia sobre pentoxifilina + corticoides *versus* corticoides cambie es muy baja.
- Existe al menos un estudio en curso, más grande que todos los realizados hasta ahora, que comparará las 4 opciones (placebo, pentoxifilina, corticoides y la combinación) que puede aportar información relevante, especialmente en el área en que la calidad de la evidencia es baja [21]

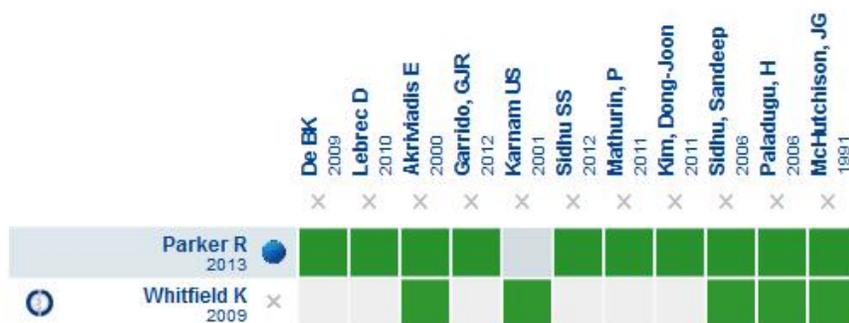
Cómo realizamos este resumen

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

Matrices de evidencia.

Siga los enlaces para acceder a las versiones interactivas

[Pentoxifylline for alcoholic hepatitis](#)
[Pentoxifylline *versus* placebo for alcoholic hepatitis](#)
[Pentoxifylline *versus* corticosteroids for acute alcoholic hepatitis](#)
[Pentoxifylline plus corticosteroids *versus* corticosteroids alone in acute alcoholic hepatitis](#)



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cual se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las columnas muestran los estudios. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en las respectivas revisiones.

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.

El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: [10.5867/medwave.2014.06.5997](https://doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997).

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 indicación 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

Notas

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).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Referencias

- Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(9):845-54. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007339. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1637-48. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2009;15(13):1613-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Garrido GJR, Sánchez HG, Melchor LA, Elizalde BCI, Sánchez VL. Pentoxifylline versus steroid in the short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis. *Med Int México.* 2012;28(3):227-33. | [Link](#) |
- Karnam US. A toast to pentoxifylline. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1635-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Kim D-J, Suk KT, Park SH, Lee HJ. Interim report: Short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroid vs. pentoxifylline: a non-inferiority trial. *Clin Mol Hepatol.* 2011:S33-4. | [Link](#) |
- Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1755-62. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonell E, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: Results of the CORPENTOX trial. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting (62nd: California), 2011.
- McHutchison JG, Runyon BA, Draguesku JO, Cominelli F, Person JL, Castracane J. Pentoxifylline may prevent renal impairment (hepatorenal syndrome) in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 1991;14:96A.
- Paladugu H, Sawant P, Dalvi L, Kudalkar J. Role of pentoxifylline in treatment of severe acute alcoholic hepatitis - a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(supp s6):A459. | [CrossRef](#) |
- Sidhu SS, Goyal O, Singla P, Gupta D, Sood A, Chhina RS, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci.* 2012;57(6):1664-71. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Sidhu S, Singla M, Bhatia KL. Pentoxifylline reduces disease severity and prevents renal impairment in severe acute alcoholic hepatitis: A double blind,

- placebo controlled trial. *Hepatology*. 2006;44(Suppl 1):373A-4A. | [Link](#) |
14. Lebrech D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline for the treatment of patients with advanced cirrhosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2007:249A.
 15. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Improved short-term survival with pentoxifylline treatment in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 1997;26(4):250A.
 16. Ha Park S, Joon Kim D, Seok Kim Y, Joon Yim H, Young Tak W, Ju Lee H, et al. Pentoxifylline versus corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: A randomised, noninferiority, open trial. *J Hepatol*. 2014;pii:S0168-8278(14)00355-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 17. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(10):1033-41. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 18. Sidhu SS, Goyal O, Singla M, Bhatia KL, Chhina RS, Sood A. Pentoxifylline in severe alcoholic hepatitis: a prospective, randomised trial. *J Assoc Physicians India*. 2012;60:20-2. | [PubMed](#) |
 19. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012;57(2):399-420. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 20. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-28. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 21. Forrest E, Mellor J, Stanton L, Bowers M, Ryder P, Austin A, et al. Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013;14:262. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
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.