

## Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2017 Nov-Dic;17(9):e7101 doi: 10.5867/medwave.2017.09.7101

# ¿Es efectivo el secukinumab para la artritis psoriática que no responde a tratamiento inicial?

**Autores:** Soledad Venegas-Iribarren[1,2], Romina Andino-Navarrete[2,3]

### Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

**E-mail:** [rominaandino@gmail.com](mailto:rominaandino@gmail.com)

**Citación:** Venegas-Iribarren S, Andino-Navarrete R. Is secukinumab effective for psoriatic arthritis with insufficient response to initial treatment?. *Medwave* 2017 Nov-Dic;17(9):e7101 doi: 10.5867/medwave.2017.09.7101

**Fecha de envío:** 15/11/2017

**Fecha de aceptación:** 5/12/2017

**Fecha de publicación:** 20/12/2017

**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

## Resumen

### INTRODUCCIÓN

La artritis psoriática es una artritis inflamatoria sin una clara etiología, con el tratamiento biológico como un pilar fundamental en pacientes más complejos. Existen varias alternativas para tratamiento biológico, entre ellas secukinumab. Debido a su alto costo, es importante evaluar la real efectividad de estos para un buen tratamiento.

### MÉTODOS

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud a nivel mundial, 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, preparamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Identificamos ocho revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen tres ensayos aleatorizados, reportados en cinco referencias. Concluimos que el uso de secukinumab en artritis psoriática lleva a una mejoría en la actividad de la enfermedad y los síntomas, y probablemente no se asocia a eventos adversos graves.

### Problema

La artritis psoriática es una artritis inflamatoria sin etiología clara, asociada al diagnóstico de psoriasis, donde la mayoría de los pacientes son seronegativos para el factor reumatoideo. Actualmente existen algunas alternativas para su tratamiento, principalmente en base a medicamentos probados para artritis reumatoide. En el último tiempo se ha estudiado con mayor profundidad la eficacia de nuevos medicamentos en pacientes con artritis psoriática, en especial para aquellos que son resistentes al

tratamiento inicial, ya sea con antiinflamatorios no esteroidales, fármacos modificadores de enfermedad tradicionales (por ej. metotrexato), o fármacos biológicos (por ej. inhibidores de TNF). Dentro de estas nuevas alternativas se encuentra el secukinumab, un inhibidor de IL-17a. Debido al alto costo del tratamiento biológico, es importante evaluar la real efectividad de estos para un buen tratamiento.

## Metodos

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, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

### Mensajes clave

- El uso de secukinumab en artritis psoriática lleva a una mejora en diferentes escalas relacionadas con la actividad de la enfermedad y los síntomas.
- El uso de secukinumab en artritis psoriática probablemente no se asocia a eventos adversos graves.

### Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos ocho revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6],[7],[8] que incluyen tres estudios primarios, reportados en cinco referencias [9],[10],[11],[12],[13]. Todos corresponden a ensayos controlados aleatorizados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos incluyeron pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriática, de acuerdo a criterios CASPAR, con enfermedad activa y respuesta inadecuada al uso de antiinflamatorios no esteroidales, fármacos modificadores de enfermedad o anti-TNF. No se reportó la proporción de pacientes que presentaban lesiones de psoriasis en placa.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Un ensayo [10] incluyó secukinumab subcutáneo 75 mg, 150 mg o 300 mg semanal por cuatro semanas. Luego la misma dosis cada 4 semanas. Un ensayo [9] incluyó secukinumab subcutáneo en dosis de 10 mg/kg al inicio, a la semana 2 y a la semana 4. Luego secukinumab subcutáneo 75 mg o 150 mg cada 4 semanas. Un ensayo [11] incluyó secukinumab endovenoso 10 mg por kg en el día 1 y 22. Todos los estudios compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos evaluaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR 20 a las 24 semanas</li> <li>• ACR 20 en pacientes con uso previos de anti-TNF</li> <li>• HAQ-DI (Health assessment questionnaire disability index)</li> <li>• PASI 75 (Psoriasis area severity index)</li> <li>• Das-28 (Disease activity score)</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Dactilitis</li> <li>• Entesitis</li> </ul>

\* 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.

---

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de secukinumab está basada en tres ensayos aleatorizados que incluyen 1045 pacientes [9],[10],[11]. Todos los ensayos reportaron los desenlaces de ACR 20, HAQ-DI y eventos adversos graves. Dos ensayos reportaron PASI 75 y DAS-28. El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de secukinumab en artritis psoriática lleva a una mejora en la escala ACR 20. La certeza de la evidencia es alta.
- El uso de secukinumab en artritis psoriática lleva a una mejora en la escala PASI 75. La certeza de la evidencia es alta.
- El uso de secukinumab en artritis psoriática probablemente no se asocia a eventos adversos graves. La certeza de la evidencia es moderada.
- El uso de secukinumab en artritis psoriática logra una mejoría de relevancia clínica dudosa en la escala DAS-28. La certeza de la evidencia es alta.
- El uso de secukinumab en artritis psoriática logra una mejoría de relevancia clínica dudosa en la escala HAQ-DI. La certeza de la evidencia es alta.

Secukinumab para artritis psoriática				
<b>Pacientes</b>	Artritis psoriática que no responde a tratamiento			
<b>Intervención</b>	Secukinumab			
<b>Comparación</b>	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN Secukinumab	CON Secukinumab		
	Diferencia: pacientes por 1000			
ACR 20	173 por 1000	478 por 1000	RR 2,77 (2,15 a 3,58)	⊕⊕⊕⊕ <sup>1</sup> alta
	Diferencia: 305 más por 1000 (Margen de error: 198 más a 445 más)			
PASI 75	110 por 1000	506 por 1000	RR 4,6 (1,72 a 12,02)	⊕⊕⊕⊕ <sup>1</sup> alta
	Diferencia: 396 más por 1000 (Margen de error: 84 más a 212 más)			
Eventos adversos graves	41 por 1000	38 por 1000	RR 0,92 (0,47 a 1,79)	⊕⊕⊕○ <sup>2</sup> moderada
	Diferencia: 3 menos por 1000 (Margen de error: 22 menos a 33 más)			
DAS-28**	4,1 puntos	3,46 puntos	---	⊕⊕⊕⊕ alta
	Diferencia: 0,64 puntos menos (Margen de error 0,85 a 0,42 puntos menos)			
HAQ-DI***	0,95	0,77	----	⊕⊕⊕⊕ <sup>1</sup> alta
	Diferencia: 0,18 puntos menos (Margen de error 0,25 puntos menos a 0,11 puntos menos)			

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.  
RR = Riesgo relativo.  
GRADE = grados de evidencia del GRADE Working Group.

\*Los riesgos **SIN Secukinumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON Secukinumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

\*\* DAS-28 es una escala del 0 al 10. Donde valores menores a 2,6 indican remisión de enfermedad, entre 2,6 y 3,2 actividad baja de enfermedad, entre 3,2 y 5,1 actividad moderada de enfermedad y valores sobre 5,1 indican actividad alta de enfermedad.

\*\*\* HAQ-DI es una escala del 0 al 3. Donde valores entre cero y uno indican discapacidad leve-moderada, valores entre uno y dos discapacidad moderada severa, y valores entre dos y tres discapacidad muy severa.

<sup>1</sup> Si bien existe inconsistencia importante, no se disminuye la certeza de la evidencia por inconsistencia, ya que ésta se produce por ensayos con mayor y menor beneficio.  
<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*
⊕⊕⊕⊕ <b>Alta:</b> La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.
⊕⊕⊕○ <b>Moderada:</b> La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.
⊕⊕○○ <b>Baja:</b> La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.
⊕○○○ <b>Muy baja:</b> 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

---

- Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con diagnóstico clínico de artritis psoriática de acuerdo a criterios CASPAR. Con enfermedad activa, con uso previo de antiinflamatorios no esteroideos, fármacos modificadores de enfermedad tradicionales o anti-TNF con respuesta inadecuada.

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Entre los desenlaces evaluados se encuentran aquellos considerados críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. En general coinciden con los utilizados por las revisiones sistemáticas.
- Se seleccionó ACR 20 y DAS-28 ya que son escalas clínicas que se correlacionarían con severidad o mejoría de enfermedad.
- Se consideró PASI 75 ya que es una escala clínica que se correlaciona con severidad o mejoría de la psoriasis cutánea como desenlace secundario, ya que no sería la finalidad primaria del tratamiento.
- También se consideraron eventos adversos graves, ya que son más comunes en los tratamientos con biológicos anti-TNF de primera línea. Debido a lo anterior, sería importante evaluarlo ya que podría indicar beneficios, o bien, ninguna diferencia sobre la terapia de primera línea.
- Finalmente, se consideró HAQ-DI como escala de calidad de vida, ya que es un desenlace a medir en pacientes con enfermedades con tratamientos crónicos.

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

---

- A pesar de tener moderada certeza de la evidencia, es importante considerar que probablemente existe poca o nula diferencia en eventos adversos con respecto a placebo. Esto es importante, ya que una de las principales desventajas del tratamiento biológico de primera línea son los eventos adversos importantes, los cuales pueden ser causa de abandono o falla del tratamiento.

### Consideraciones de recursos

---

- El valor de este nuevo medicamento varía de acuerdo al país, pero en general su costo es alto. Sin embargo, el costo del total del tratamiento podría ser de menor costo que el tratamiento con anti-TNF.
- Es razonable realizar un análisis económico formal en los escenarios en los que se pretenda utilizar esta intervención.

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

---

- De acuerdo a la evidencia de este resumen, secukinumab sería una buena alternativa al tratamiento biológico de primera línea. Sobre todo, teniendo en consideración los escasos efectos adversos que produce.
- Las consideraciones de costo podrían incorporar una variación en la toma de decisiones.

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- Las conclusiones de este resumen concuerdan con las de las revisiones sistemáticas que fueron analizadas.
- Las principales guías clínicas, como la de la *American academy of dermatology* [14], la *British association of dermatologists* [15], y la *Spanish academy of dermatology and venereology* [16], no mencionan secukinumab como parte de la terapia, sin embargo es importante recordar que es un tratamiento nuevo.

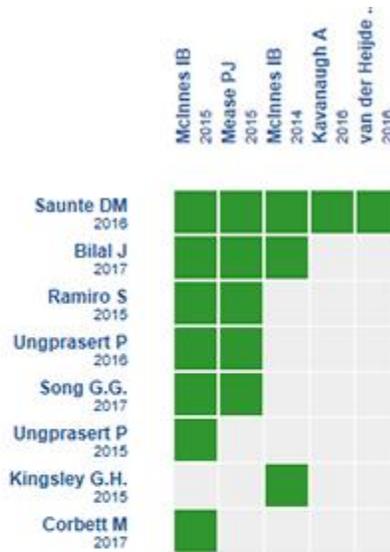
### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

---

- La probabilidad de que futura investigación cambie las conclusiones de este resumen es baja, debido a la alta certeza de la evidencia existente.
- Existen múltiples ensayos en curso evaluando esta intervención en artritis psoriática. Son de particular importancia los ensayos que lo compararán con inhibidores de TNF, de los cuales existe al menos uno en curso [17].
- Identificamos una revisión en curso [18] en el *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) que está abordando esta pregunta, la cual podría entregar información relevante, en especial si incorpora datos de la comparación directa contra otras alternativas terapéuticas.

## 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.



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**: [Secukinumab para artritis psoriática](#)

## 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)).

### Declaración de conflictos de intereses

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

## Referencias

1. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, Moe-Byrne T, Palmer S, Soares M, Walton M, Harden M, Ho P, Woolacott N, Bojke L. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2017;21(56):1-326.
2. Paccou J, Wendling D. Current treatment of psoriatic arthritis: update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2015 Mar;82(2):80-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, de Wit M, Cutolo M, Oliver S, Gossec L. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):490-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):47-62. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Jul;35(7):1795-803. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4):428-38. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Kingsley G.H., Scott D. L. Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis- A systematic review. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2015;5:71-81.
8. Bilal J, Riaz IB, Kamal MU, Elyan M, Sudano D, Khan MA. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2017.
9. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Nash P, Pricop L, Yuan J, Richards HB, Mpfu S; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(14):1329-39. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpfu S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD, Dahmen G, Wollenhaupt J, Schulze-Koops H, Kogan J, Ma S, Schumacher MM, Bertolino AP, Hueber W, Tak PP. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb;73(2):349-56. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, Wang Z, Mpfu S. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol*. 2016 Sep;43(9):1713-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. van der Heijde D, Landewé RB, Mease PJ, McInnes IB, Conaghan PG, Pricop L, Ligozio G, Richards HB, Mpfu S. Brief Report: Secukinumab Provides Significant and Sustained Inhibition of Joint Structural Damage in a Phase III Study of Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1914-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
14. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):137-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009 Nov;161(5):987-1019. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Mar;30 Suppl 2:1-18. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy of Secukinumab Compared to Adalimumab in Patients With Psoriatic Arthritis. [clinicaltrials.gov](#). 2017.
18. Mark Corbett, Laura Bojke, Fadi Chehadah, Thirimon Moe Byrne, Matthew Walton, Stephen Palmer, Nerys Woolacott, Melissa Harden. Certolizumab pegol and Secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs. PROSPERO 2016: CRD42016033357. | [Link](#) |

**Correspondencia a:**

[1] Centro Evidencia UC  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Centro de Innovación UC Anacleto Angelini  
Avda. Vicuña Mackenna 4860  
Macul  
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.