

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2017 Nov-Dic;17(9):e7107 doi: 10.5867/medwave.2017.09.7107

¿Es efectivo el uso de cannabinoides en el síndrome de emaciación (wasting) en VIH/SIDA?

Autores: Alejandra Núñez[1,2], Carolina Núñez[2,3], Oscar Corsi[2,3], Gabriel Rada[2,3,4,5,6]

Filiación:

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

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

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

[4] Centro Evidencia UC, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[5] GRADE working group

[6] The Cochrane Collaboration

E-mail: rada gabriel@epistemonikos.org

Citación: Núñez A, Núñez C, Corsi O, Rada G. Are cannabinoids effective for HIV wasting syndrome?. Medwave 2017 Nov-Dic;17(9):e7107 doi: 10.5867/medwave.2017.09.7107

Fecha de envío: 15/11/2017

Fecha de aceptación: 1/12/2017

Fecha de publicación: 22/12/2017

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

El síndrome de emaciación (wasting) en VIH/SIDA aún permanece como un problema común, constituyéndose como un factor de mortalidad en esta población. Se ha postulado el uso de cannabinoides como tratamiento de la baja de peso secundaria a la infección por VIH, lo que aún es controvertido.

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 y preparamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Identificamos ocho revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 10 estudios primarios, de los cuales, seis son ensayos aleatorizados. Concluimos que no está claro si los cannabinoides aumentan el apetito o incrementan el peso en el síndrome de wasting en pacientes con VIH, y probablemente los efectos adversos son frecuentes.

Problema

Al inicio de la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA), se observó una alta frecuencia del síndrome de emaciación (*wasting*) por VIH definida como la pérdida involuntaria de al menos el 10% del peso basal asociada a diarrea crónica o fatiga crónica y fiebre por al menos 30 días [1]. Actualmente, esta definición se encuentra en

desuso y el diagnóstico se centra principalmente en la presencia de pérdida de peso significativa, progresiva o muy rápida, lo que ha llevado a múltiples nuevas definiciones [2].

Tras el comienzo de la terapia antirretroviral se observó una disminución importante del síndrome de *wasting*, pero aún

permanece como un problema común, estimándose hasta en 14-38% de los pacientes [3].

Su relevancia radica en la asociación que presenta con mayor riesgo de mortalidad en esta población [3]. Por esto se han estudiado terapias dirigidas que permitan optimizar el estado nutricional [2].

En los últimos años se ha postulado que el uso de cannabinoides naturales o sintéticos tendría un efecto positivo sobre el apetito, aumento de peso y ánimo en adultos con VIH/SIDA [4]. Estos últimos buscarían mejorar el apetito a través de la activación de los receptores endocannabinoides CB1 a nivel central. Sin embargo, aún no está claro el impacto clínico de esta medida [5].

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

- No está claro si el uso de cannabinoides en síndrome de emaciación por VIH lleva a aumento de peso o aumento de apetito porque la certeza de evidencia es muy baja.
- El uso de cannabinoides probablemente se asocia efectos adversos frecuentes en síndrome de emaciación.

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 [4],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12] que incluyen 10 estudios primarios [13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22] de los cuales seis corresponden a ensayos aleatorizados [13],[14],[15],[16],[17],[18]. Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos incluyeron pacientes mayores de 18 años, predominantemente hombres. La edad promedio de los pacientes fluctuó entre los 36 y 43 años en los distintos ensayos. La duración de las intervenciones fue desde 2 semanas a 12 meses. En un ensayo se incluyeron pacientes hospitalizados [18], correspondiendo el resto a pacientes de manejo ambulatorio. En cinco ensayos [13],[15],[16],[17],[18] se exigió como requisito de reclutamiento la certificación de infección por VIH y uno de ellos incorporó criterios de SIDA [14]. En cinco ensayos [14],[15],[16],[17],[18] se exigió estar en tratamiento con antiretrovirales. Los ensayos no hacen referencia al recuento de CD4 y sólo uno de ellos a carga viral [16]. Cuatro ensayos [13],[14],[15],[17] incluyeron algún criterio de baja de peso en un tiempo variable. En cuanto al uso previo de cannabinoides, dos ensayos [17],[18] incluyeron pacientes consumidores de esta sustancia, mientras los otros 4 exigieron un tiempo variable sin consumo de cannabinoides previo al ingreso [13],[14],[15],[16].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos evaluaron el efecto de dronabinol en diversas dosis, administrado en forma oral, entre 1 y 4 veces al día. En tres ensayos [16],[17],[18] se comparó dronabinol con el efecto de marihuana inhalada en forma de cigarrillo en diversas dosis de THC (entre 1,8% y 3,9 % de THC) y con placebo. En un ensayo se comparó dronabinol con meggestrol [15], un esteroide, sin comparación con placebo. En 5 estudios se comparó el tratamiento con placebo [13],[14],[16],[17],[18]</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>En todos los ensayos se evaluó el incremento del apetito con escalas visuales análogas diversas, y los efectos adversos. Cinco ensayos [13],[14],[15],[16],[18] evaluaron aumento de peso expresado en aumento de peso total (Kg) en un tiempo variable. Además, se estudiaron escalas de funcionalidad, experiencia subjetiva y cambios de ánimo. Sólo un ensayo evaluó marcadores nutricionales de laboratorio [16].</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.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del uso de cannabinoides en el síndrome de emaciación por VIH está basada en seis ensayos aleatorizados [13],[14],[15],[16],[17],[18] que incluyen 298 pacientes. Todos los ensayos reportaron el desenlace cambio de apetito (298 pacientes) y efectos adversos (298 pacientes). Cinco ensayos [13],[14],[15],[16],[18] midieron el desenlace cambio en peso (268 pacientes).

Sin embargo, ninguna revisión identificada logró extraer los datos de manera que pudieran ser incorporados a un metanálisis, por lo que se presentan los resultados de forma narrativa, en base a las conclusiones de las revisiones individuales.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si el uso de cannabinoides en síndrome de emaciación por VIH lleva a aumento de peso porque la certeza de evidencia es muy baja.
- No está claro si el uso de cannabinoides en síndrome de emaciación por VIH produce aumento de apetito porque la certeza de evidencia es muy baja.
- El uso de cannabinoides en síndrome de emaciación probablemente se asocia a efectos adversos frecuentes.

Cannabinoides para el síndrome de emaciación por VIH		
Pacientes	Síndrome de emaciación por VIH	
Intervención	Cannabinoides	
Comparación	Placebo	
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Aumento de peso	Según tres revisiones sistemáticas [8],[10],[12] el aumento de peso varió entre 100 y 1000 g	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
Aumento de apetito	Según tres revisiones aumentó el apetito con el uso de cannabinoides [6],[8],[12].	⊕○○○ ^{1,3} Muy baja
Efectos adversos	Según tres revisiones los efectos adversos fueron frecuentes o muy frecuentes con el uso de cannabinoides [6],[9],[12]. Estos fueron náuseas, mareo, cefalea, confusión, somnolencia, cambios de humor, alteraciones cognitivas, entre otros. Sin embargo, los efectos adversos en otras poblaciones son frecuentes [12]	⊕⊕⊕○ ⁴ Moderada
<p>Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%). GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).</p> <p>¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo de los estudios primarios reportados por las revisiones sistemáticas ² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por inconsistencia ya que en algunos estudios se registró estabilización de peso y en otros pérdida de peso. ³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por sesgo de publicación ya que la mayoría de los estudios no reportan este desenlace. Además, los ensayos que lo reportan no entregan resultados cuantitativos. ⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que proviene de pacientes con otras patologías.</p>		

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

- Esta evidencia se aplica a pacientes adultos con síndrome de emaciación secundaria a la infección por VIH, en particular a los pacientes en tratamiento antirretroviral, sin distinción de etapa, recuento de CD4 o carga viral.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se incluyeron los desenlaces aumento de peso y aumento de apetito, ya que corresponden a los más relevantes en opinión de los autores y ambos fueron medidos en casi la totalidad de los estudios.
- Además se incluyó el desenlace de efectos adversos por su importancia en la evaluación de la aplicación clínica de esta terapia.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- El uso de cannabinoides no ha mostrado beneficios y se asocia a efectos adversos de distinta magnitud. De esta forma, el balance riesgo/beneficio es desfavorable para el uso de cannabinoides en síndrome de emaciación por VIH.

Consideraciones de recursos

- Los cannabinoides para uso terapéutico en sus variadas presentaciones, tienen por lo general, un elevado precio en el mercado. Si se considera que no se han mostrado beneficios en su uso, el balance desfavorece su uso.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- La mayoría de los pacientes y tratantes debieran inclinarse en contra de la utilización de esta intervención en base a la evidencia existente.
- Algunos pacientes y tratantes podrían presentar una predisposición positiva hacia el uso terapéutico, basado en recomendaciones poco certeras o extensión del consumo recreativo, como se observó en algunos de los estudios.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

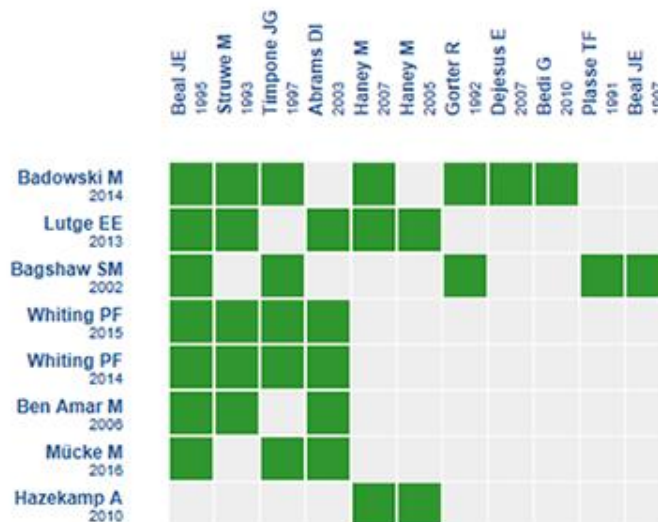
- Los resultados de este resumen coinciden con los de las revisiones sistemáticas consultadas: todos estas concuerdan en la falta de estudios de calidad para llegar a una conclusión en cuanto a la efectividad del tratamiento tanto para aumento de peso como para aumento de apetito.
- La conclusión respecto al uso de cannabinoides como estimulante de apetito de este resumen no coincide con la de la *US Food and Drug Administration*, la que en 1992 autorizó el uso de dronabinol para el tratamiento de la anorexia asociada a baja de peso en pacientes con VIH [23].
- En las principales guías clínicas para tratamiento de VIH no se hace mención del tratamiento para el síndrome de *wasting* [24] y en guías especializadas se recomienda el uso de dronabinol basado en la aprobación de la FDA, aunque con la advertencia de posibles efectos adversos [25].

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futuros estudios cambien las conclusiones de este resumen respecto a los efectos de los cannabinoides en el manejo del *wasting* por VIH es alta ya que actualmente existe escasa evidencia y baja certeza de ésta.
 - Las revisiones sistemáticas identificadas presentan limitaciones importantes respecto a los datos entregados. Eventualmente, una nueva revisión sistemática con acceso a datos no publicados de los estudios, podría cambiar la interpretación de la información disponible.
 - Actualmente no hay estudios en realización registrados en la *International Controlled Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud que involucren cannabinoides y síndrome de emaciación por VIH.
-

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**: [Cannabinoides para el síndrome de emaciación \(wasting\) en VIH/ SIDA](#)

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).

Declaración de conflictos de intereses

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

Referencias

- Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Suppl.* 1987 Aug 14;36(1):1S-15S. | [PubMed](#) |
- Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis.* 2006 Mar 15;42(6):836-42. | [PubMed](#) |
- Tang AM, Jacobson DL, Spiegelman D, Knox TA, Wanke C. Increasing risk of 5% or greater unintentional weight loss in a cohort of HIV-infected patients, 1995 to 2003. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Sep 1;40(1):70-6. | [PubMed](#) |
- Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD005175. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Badowski ME, Perez SE. Clinical utility of dronabinol in the treatment of weight loss associated with HIV and AIDS. *HIV AIDS (Auckl).* 2016 Feb 10;8:37-45. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
- Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüb M, Radbruch L, Häuser W. [Cannabinoids in palliative care: Systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety]. *Schmerz.* 2016 Feb;30(1):25-36. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Bagshaw SM, Hagen NA. Medical efficacy of cannabinoids and marijuana: a comprehensive review of the literature. *J Palliat Care.* 2002 Summer;18(2):111-22. | [PubMed](#) |
- Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol.* 2006 Apr 21;105(1-2):1-25. | [PubMed](#) |
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73. Review. Erratum in: *JAMA.* 2016 Apr 12;315(14):1522. *JAMA.* 2015 Dec 1;314(21):2308. *JAMA.* 2015 Aug 4;314(5):520. *JAMA.* 2015 Aug 25;314(8):837. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Badowski M, Pandit NS. Pharmacologic management of human immunodeficiency virus wasting syndrome. *Pharmacotherapy.* 2014 Aug;34(8):868-81. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
- Hazekamp, A, Grotenhermen, F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids.* 2010 Feb 13; 5 (special issue):1-21. | [Link](#) |
- Whiting P, Wolff R, Westwood M, Duffy S, Misso K, Keurentjes C, et al. Systematic Review of Cannabis for Medical Use. N.p., 2014. [on line] | [Link](#) |
- Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT, Plasse TF, Shepard KV, Ries K, Evans TG. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother.* 1993 Jul-Aug;27(7-8):827-31. | [PubMed](#) |
- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage.* 1995 Feb;10(2):89-97. | [PubMed](#) |
- Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, Galetto G. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997 Mar 1;13(4):305-15. | [PubMed](#) |
- Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, Benowitz NL, Bredt BM, Kosel B, Aberg JA, Deeks SG, Mitchell TF, Mulligan K, Bacchetti P, McCune JM, Schambelan M. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2003 Aug 19;139(4):258-66. | [PubMed](#) |
- Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 Aug;181(1):170-8. | [PubMed](#) |
- Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Aug 15;45(5):545-54. | [PubMed](#) |
- Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991 Nov;40(3):695-700. | [PubMed](#) |
- Bedi G, Foltin RW, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Comer SD, Vosburg SK, Haney M. Efficacy and tolerability of high-dose dronabinol maintenance in HIV-positive marijuana smokers: a controlled laboratory study. *Psychopharmacology (Berl).* 2010 Dec;212(4):675-86. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
- Gorter R, Seefried M, Volberding P. Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection. *AIDS.* 1992 Jan;6(1):127. | [PubMed](#) |
- DeJesus E, Rodwick BM, Bowers D, Cohen CJ, Pearce D. Use of Dronabinol Improves Appetite and Reverses Weight Loss in HIV/AIDS-Infected Patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2007 Jun;6(2):95-100. | [PubMed](#) |
- Watson SJ, Benson JA Jr, Joy JE. Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Jun;57(6):547-52. | [PubMed](#) |
- Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations – 2016 Update. Geneva: World Health Organization; 2016. | [PubMed](#) |
- Nemechek PM, Polsky B, Gottlieb MS. Treatment guidelines for HIV-associated wasting. *Mayo Clin Proc.* 2000 Apr;75(4):386-94. | [PubMed](#) |

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.