



FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA EVALUACIÓN DE TÉCNICAS
DIAGNÓSTICAS DE AGENTES INFECCIOSOS INTRAUTERINOS EN
VACAS DE PREDIOS A LO LARGO DE AMÉRICA

AUTOR

Caza Aguirre Angelo Fabricio

AÑO

2020



FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA EVALUACIÓN DE TÉCNICAS
DIAGNÓSTICAS DE AGENTES INFECCIOSOS INTRAUTERINOS EN VACAS
DE PREDIOS A LO LARGO DE AMÉRICA

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos
establecidos para optar por el título de Médico Veterinario y Zootecnista

Profesor Guía

Joar Marcelino García Flores

Autor

Caza Aguirre Angelo Fabricio

Año

2020

DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

“Declaro haber dirigido el trabajo, Revisión sistemática sobre la evaluación de técnicas diagnósticas de agentes infecciosos intrauterinos en vacas de predios a lo largo de América, a través de reuniones periódicas con el estudiante Caza Aguirre Angelo Fabricio, en el semestre 202020, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”.



Dr. Joar Marcelino García Flores MSc

Médico Veterinario Zootecnista

CI:1708655475

DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

“Declaro haber revisado este trabajo, Revisión sistemática sobre la evaluación de técnicas diagnósticas de agentes infecciosos intrauterinos en vacas lecheras en predios a lo largo de América, del estudiante Caza Aguirre Angelo Fabricio, en el semestre 2020-2, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación”.



Dr. Martín Ortiz Vinueza MSc

Médico Veterinario

CI:0601272925

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes”

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Angelo Fabricio Caza Aguirre', written over a light blue grid background.

Angelo Fabricio Caza Aguirre

CI: 1718012121

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mi querida madre Cecilia, quién ha sido el pilar y apoyo para convertirme en la persona que soy. A Julio por inculcarme los valores con los que me he ido formando para ser profesional. A mis abuelos que siempre han estado conmigo dándome su cariño incondicional. A mis profesores Dra. Alexandra Angulo, Dra. Carolina Bracho, Ing. María José Amores y Dr. Carlos Paz quienes me han brindado su conocimiento durante mi progreso en la carrera. A mis directores de tesis, los doctores Joar García, Martín Ortiz y Marco Coral por la asesoría dada en el transcurso de este trabajo. Al doctor Jaime Mármol por sus enseñanzas y consejos en la clínica. Al señor Orlando Vega y su equipo de trabajo por permitirme adquirir experiencia en manejo de fauna silvestre. Finalmente, a todas las personas que directa o indirectamente han formado parte de este proyecto. De corazón gracias.

DEDICATORIA

A la persona que más admiro y quiero en este mundo, a mi querida mamá quién siempre me ha impulsado a lograr mis sueños.

También, a aquellas personas que significaron mucho en mi vida y que lastimosamente ya no se encuentran en este mundo.

RESUMEN

La inadecuada selección de técnicas diagnósticas en infecciones intrauterinas en ganado bovino es un gran problema que afecta a la mayoría de predios productores de leche. Se encuentra dificultad al momento de seleccionar estas técnicas debido a: costos superiores al servicio del Médico Veterinario Zootecnista, falta de personal profesional calificado o al desabastecimiento de atención veterinaria por inaccesibilidad a la granja o falta de infraestructura. El objetivo de la presente revisión fue dar a conocer cuál es la técnica diagnóstica más efectiva para el aislamiento de agentes infecciosos intrauterinos en vacas problema. Se utilizaron ScienceDirect, Scopus y Pubmed para recopilar información sobre la efectividad de cada una de las siguientes técnicas diagnósticas: biopsia y cultivo bacteriano, palpación rectal, vaginoscopio, ultrasonografía y citología por lavado uterino y Cytobrush. Para su respectiva clasificación se basó en datos obtenidos en investigaciones realizadas en Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica en los últimos 5 años. Los animales muestreados para razas lecheras fueron Holstein y Jersey; en el caso de razas cárnicas, Brahman y Angus, y para razas doble propósito, la Piamontesa. En cuanto a las enfermedades intrauterinas más comunes se eligieron tres: metritis, endometritis y piometra. Se tomaron en cuenta aspectos como la especificidad, sensibilidad o el número de animales positivos a estas enfermedades al momento de redactar los resultados. Se observó que tanto la biopsia endometrial como la citología por Cytobrush son técnicas muy utilizadas para el diagnóstico preciso de endometritis. Además, la ultrasonografía permite visualizar como se encuentra el tejido uterino y si contiene contenido o no. En conclusión, no existe una técnica diagnóstica efectiva al 100%, ya que si mantiene una alta especificidad carece de buena sensibilidad, y viceversa. Es recomendable la utilización de dos o más técnicas para el diagnóstico oportuno de este tipo de patologías en ganado bovino.

Palabras clave: Técnicas diagnósticas, endometritis, Cytobrush, ganado bovino.

ABSTRACT

The inadequate selection of diagnostic techniques in intrauterine infections in cattle is a major problem that affects most farms producing milk or beef. Difficulty is encountered when selecting these techniques due to: higher costs for Veterinary Zootechnician service, lack of qualified profesional personnel or the shortage of veterinary care due to inaccessibility to the farm or lack of infraestructura. The objective of this review was to present the most effective diagnostic technique for the isolation of intrauterine infectious agents in problem cows. Three databases were used to collect information on the effectiveness of each of the following diagnostic techniques: biopsy and bacterial culture, rectal palpation, vaginoscope, ultrasound and cytology by uterine lavage and Cytobrush. For its respective classification, it was based on data obtained from research carried out in North, Central and South America in the last 5 years. Animals sampled for dairy breeds were Holstein and Jersey; in the case of meat breeds, Brahman and Angus, and for dual-purpose breeds, the Piedmontese. As for the most common intrauterine diseases, three were chosen: metritis, endometritis and pyometra. Aspects such as specificity, sensitivity or the number of animals positive for these diseases were taken into account when writing the results. Both endometrial biopsy and Cytobrush cytology were found to be widely used techniques for the accurate diagnosis of endometritis. In addition, ultrasound allows you to see how the uterine tissue is and if it contains content or not. In conclusion, there is no 100% effective diagnostic techniques, since if it maintains a high specificity it lacks good sensitivity, and vice versa. The use of two or more techniques is recommended for the timely diagnosis of this type of pathology in cattle.

Keywords: Diagnostic techniques, endometritis, Cytobrush, Cattle.

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Objetivos	3
1.1.1 Objetivo General	3
1.1.2 Objetivos Específicos.....	4
1.2 Hipótesis	4
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	4
2.1 Infecciones tracto genital	4
2.2 Técnicas de diagnóstico de infecciones intrauterinas	10
2.3 Agentes infecciosos más prevalentes en infecciones de tracto genital	15
CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1 Delimitación Geográfica	17
3.2 Selección de base de datos	18
3.3 Materiales	19
3.3.1 Oficina.....	19
3.4 Metodología	19
3.5 Análisis crítico	22
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
4.1 Diagrama de flujo del prisma	24
Identification.....	27
Screening.....	27
Eligibility	27
Included.....	27
4.2 Discusión	28
4.2.1 Técnicas diagnósticas en Norteamérica.....	28
4.2.1.1 Técnicas diagnósticas utilizadas en Estados Unidos	28

4.2.1.2	Técnicas diagnósticas utilizadas en Canadá	29
4.2.1.3	Técnicas diagnósticas utilizadas en México	30
4.2.2	Técnicas diagnósticas en Centroamérica	31
4.2.2.1	Técnicas diagnósticas en Dominica	32
4.2.3	Técnicas diagnósticas en Sudamérica	32
4.2.3.1	Técnicas diagnósticas utilizadas en Brasil	32
4.2.3.2	Técnicas diagnósticas utilizadas en Argentina	33
4.2.3.3	Técnicas diagnósticas utilizadas en Colombia.....	34
4.2.3.4	Técnicas diagnósticas utilizadas en Paraguay	34
4.2.3.5	Técnicas diagnósticas utilizadas en Perú	35
4.2.3.6	Técnicas diagnósticas utilizadas en Ecuador.....	36
4.2.4	Resumen de resultados	36
4.3	Limitantes.....	40
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		
.....		41
5.1	Conclusiones	41
5.2	Recomendaciones	42
REFERENCIAS.....		43
ANEXOS		52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 <i>Criterios de Inclusión</i>	18
Tabla 2 <i>Criterios de Inclusión y Exclusión</i>	22
Tabla 3 <i>Evaluación de la calidad de la evidencia</i>	24
Tabla 4 <i>Elección de la técnica diagnóstica según diferentes parámetros</i>	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ventajas y desventajas de 5 técnicas utilizadas para el diagnóstico de endometritis. Adaptado de (Masaquiza, 2015).	14
Figura 2. Cultivo de las principales bacterias aisladas en útero de vacas. Tomado de (Masaquiza, 2015).....	16
Figura 3. Diagrama de flujo de PRISMA que describe la búsqueda bibliográfica y la selección de artículos. Tomado de (EQUATOR NETWORK, 2019).....	28

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La incorrecta selección de técnicas diagnósticas en infecciones del tracto genital bovino es un gran problema que cada día afecta más a las ganaderías de alta producción. Cada vez se cuantifican mayores pérdidas económicas para los ganaderos debido a las infecciones, ya que las denominadas vacas problema, generalmente son descartadas sobre el 10% de animales (Brett, 2015).

También se debe mencionar las razones por las cuales es difícil elegir una técnica u otra. En primer lugar, los costos de inversión u operación, que en muchos casos exceden, el presupuesto de la visita del Médico Veterinario Zootecnista (MVZ) al predio (Cayul, 2003; Masaquiza, 2015).

En segundo plano, se puede hablar de la dificultad que, en algunos casos, conlleva el diagnóstico presuntivo de la enfermedad presente (Cayul, 2003; Masaquiza, 2015).

Finalmente, la no realización de dicha diagnosis por motivos de: falta de personal profesional calificado, desabastecimiento de la atención veterinaria por lejanía de la propiedad o inclusive la falta de infraestructura en los predios (Cayul, 2003; Masaquiza, 2015).

Otro punto importante para considerar es el nivel de especificidad y sensibilidad que otorga cada técnica al momento de realizar el examen clínico. En algunos casos, los MVZ manejan una sola técnica que están acostumbrados a utilizar, cayendo en una denominada “visión de túnel”, lo que genera diagnósticos erróneos.

Tampoco se podía dejar sin una mención a la parte económica, que es uno de los principales problemas a la hora de utilizar una técnica u otra, especialmente en pequeños productores de zonas rurales lejanas.

La principal fuente de contaminación del tracto reproductivo en vacas proviene del medio ambiente, siendo el suelo y el establo, los que principalmente constituyen la microbiota perjudicial que ingresa a la cavidad cuando se desarrollan partos (Schwencke, 1966; Cayul, 2003).

Entre los principales problemas reproductivos infecciosos de origen bacteriano se encuentran: metritis, endometritis y piometra (Gonzalez, 2018).

De manera resumida, se puede decir que estas infecciones comparten el mismo origen bacteriano y vías de transmisión similares; aunque en el caso de la presentación en el tracto reproductivo puede deberse a uno o más factores.

Según el Sistema de Información Pública Agropecuaria, SIPA (2000) si aumenta gradualmente la ocurrencia de enfermedades infecciosas reproductivas, aumentará de igual manera los costos de atención de los animales (100-120 dólares) y las pérdidas económicas por alargamiento de los días vacíos.

Se va a hablar de técnicas diagnósticas como: biopsia y cultivo bacteriano, palpación rectal, vaginoscopio, ultrasonografía, lavado uterino y cytobrush (citología).

Cabe recalcar que cada una de estas técnicas maneja un diferente grado de dificultad y es importante conocer las ventajas y desventajas de cada una de ellas para un efectivo y rápido diagnóstico.

Esta revisión tiene la finalidad de hacer una síntesis sobre la utilidad de cada una de las técnicas diagnósticas al momento de identificar infecciones intrauterinas en el ganado vacuno. A su vez se indica cuáles de estas técnicas presentan mayor o menor nivel de especificidad y sensibilidad, respectivamente.

También, se tomó en cuenta, como características para la evaluación de las pruebas, factores como: tiempo requerido por cada técnica, el nivel de habilidad necesario, estructuras anatómicas que permite determinar y el costo de adquisición de materiales o mantenimiento de los equipos.

De manera concreta se puede decir que es importante conocer cada una de estas técnicas para realizar un diagnóstico más acertado.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo General

Dar a conocer, mediante una revisión sistemática, cuál es la técnica diagnóstica más efectiva para el aislamiento de agentes infecciosos intrauterinos en vacas problema.

1.1.2 Objetivos Específicos

1. Clasificar las técnicas diagnósticas más frecuentes en el aislamiento de bacterias uterinas por medio de estadística descriptiva.
2. Determinar que técnica presenta mayor especificidad y sensibilidad, mediante estadística descriptiva.

1.2 Hipótesis

Ho: No existe diferencia entre las técnicas de diagnóstico en especificidad y sensibilidad

H1: Si existe diferencia entre las técnicas de diagnóstico en especificidad y sensibilidad

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Infecciones tracto genital

Las enfermedades uterinas postparto como la metritis puerperal o la endometritis clínica y subclínica son importantes a nivel económico, ya que afectan profundamente el rendimiento reproductivo, y a nivel de bienestar animal al contribuir al estrés en la hembra y a su subsecuente descarte (Ricci y col, 2017; Gonzalez, 2018).

- **Metritis. –**

Enfermedad aguda sistémica de etiología multifactorial causada por bacterias mixtas como: enterobacterias (*Escherichia coli* y *Proteus*), cocos grampositivos (*Staphylococcus*, *Streptococcus*), *Actinomyces* y *Pseudomonas* que causan inflamación en las paredes uterinas los primeros días postparto (Cayul, 2003). Generalmente se presenta a los 21 días posterior al parto (Gonzalez, 2018).

Metritis aguda. – Muy común en ganado de leche. Asociada a cualquier proceso que altere la expulsión de las membranas fetales (inercia uterina). Mediante palpación rectal se encuentra útero edematoso, atónico y flácido. Presencia de secreciones con ligeros grumos de pus (Serrano, 1993).

Metritis crónica. – Incidencia alta en hatos con fallas de manejo y supervisión de un médico veterinario. Se presenta de 2-8 semanas postparto. Caracterizada por descargas mucopurulentas que varían de un color amarillo grisáceo a un amarillo cremoso (Serrano, 1993).

La mayor parte de animales se infectan durante el parto o después de abortos que han pasado desapercibidos. También se asocia a toros infectados. Se considera más frecuente en animales confinados (Serrano, 1993).

Los principales signos clínicos que la caracterizan son: secreción uterina acuosa de color marrón rojizo y pirexia; en casos severos también puede haber una disminución en la producción de leche, depresión, anorexia, taquicardia y deshidratación (Sheldon y col, 2006).

Se asocia a menudo con casos de retención placentaria, distocia, muerte fetal o parto gemelar, ocurriendo generalmente en la primera semana posterior al parto y no tan frecuente a la segunda semana (Drillich y col, 2001).

El diagnóstico se lo realiza basándose en los signos clínicos de la enfermedad y la descarga uterina acuosa fétida amarronada (Gonzalez, 2018).

El término metritis clínica se lo debe utilizar en vacas que presentan retraso en la involución uterina acompañado de una secreción purulenta a nivel vaginal, con ausencia de fiebre dentro de los 21 días postparto, inclusive en casos severos (Sheldon y col, 2006; Gonzalez, 2018).

- **Endometritis. –**

Se denomina a la inflamación del endometrio debida a la persistencia de una infección moderada o al retraso en la involución uterina. Algunos signos reproductivos característicos son: un incremento en el número de días vacíos, aumento de los servicios por concepción y un incrementado riesgo de rechazo debido a fallas reproductivas (Colin, 2008; Vásquez, 2014).

Al infectarse el útero, las células inflamatorias infiltran el endometrio produciendo inflamación aguda y crónica; estos incluyen necrosis, hiperemia, neutrofilia, linfocitosis, monocitosis, dilatación quística de las glándulas endometriales o atrofia relacionada con un rendimiento reproductivo comprometido (Casarin et al, 2018).

Por su etiología puede deberse a infecciones bacterianas similares a las que causan metritis aguda, o debido a fallas en la inseminación artificial (Serrano, 1993).

La mayoría de las vacas tienen algún grado de endometritis posterior al parto, pero se recuperan después del primer ciclo estral (Serrano, 1993).

Actualmente la mayoría de estudios coinciden que para diagnosticar un animal como positivo este debe presentar uno o más de los siguientes signos clínicos: descargas uterinas anormales visibles a nivel vulvar, por examen con vaginoscopio dentro de las 3 a 6 semanas posteriores al parto, ciclos estrales irregulares y fallas para quedar preñada en un período determinado (Colin, 2008; Vásquez, 2014).

La endometritis clínica se caracteriza por presentar exudado uterino purulento (>50% pus), mucopurulento (50% pus-50% moco) en la vagina, 21 días postparto o más, y no está acompañado de signos sistémicos (Gonzalez, 2018).

La endometritis generalmente se diagnostica examinando el útero por medio de palpación transrectal para evaluar: el tamaño, la simetría de los cuernos y la fluctuación uterina. Se examina el flujo uterino mediante vaginoscopio y palpación transrectal (Casarin et al, 2018).

La endometritis clínica es diagnosticada mediante un vaginoscopio, una mano con guante o metricheck. Para un diagnóstico decisivo se considera necesaria una citología endometrial, biopsia o ultrasonografía (Bogado, 2017).

Según Castro (2018) cuando se presenta endometritis purulenta se evidencia además de exudados, un agrandamiento de los cuernos uterinos.

Al realizar biopsias se encuentra infiltración leucocitaria, fibrosis y degeneración glandular (Serrano, 1993).

En cambio, la endometritis subclínica puede definirse como la inflamación endometrial. Se determina usualmente por citología y no se detecta material purulento a nivel de la vagina (Sheldon y col, 2006). En animales sin signos clínicos, se diagnostica mediante la medición de la proporción de neutrófilos presentes en una muestra recolectada mediante lavado uterino o cytobrush (Gonzalez, 2018).

Esta enfermedad se define por la presencia de >10% de granulocitos en el endometrio (Casarin et al, 2018).

Se diagnostica mediante histopatología, ultrasonografía, tiras de esterasa leucocitaria (TEL) y citología endometrial (Bogado, 2017).

Basándose en estos resultados, se habla de endometritis clínica cuando el recuento de neutrófilos supera el 18% en muestras recolectadas entre 21-33 días postparto; en cambio a los 34-47 días posparto sin endometritis clínica, el recuento es superior al 10% (Gonzalez, 2018).

- **Piometra. –**

Es una enfermedad infecciosa de etiología bacteriana localizada en el útero y se origina por el acúmulo de secreciones purulentas en su interior. Entre los principales agentes etiológicos se encuentran: *Streptococcus spp*, *Pasteurella spp*, *Actinobacillus spp*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter spp* o anaerobias (Chimborazo, 2017).

La piometra se caracteriza por la acumulación de material purulento o mucopurulento en la luz uterina y la distensión del útero, en presencia de un cuerpo lúteo activo (Ptaszynka, 2007). Ecográficamente se evidencia la presencia de un cuerpo lúteo en un ovario, acumulación de líquido de densidad ecográfica mixta en la luz uterina y la distensión del útero (Gonzalez, 2018).

Según Kennedy & Miller (1993) la piometra se encuentra asociada con la actividad del cuerpo lúteo, ya que se ha sugerido que la secreción de progesterona puede transformar la endometritis en piometra (Gonzalez, 2018).

Otros autores proponen que la ovulación precoz después del parto y la formación de un cuerpo lúteo activo predisponen esta enfermedad (Sheldon y col, 2006). A su vez, este cuadro se asocia con el fracaso de la luteólisis que puede ocasionar retención del cuerpo lúteo (Gonzalez, 2018).

Para diagnosticar piometra se puede realizar por palpación rectal y ultrasonido. El ultrasonido es el método preferido y más preciso (Bogado, 2017).

2.2 Técnicas de diagnóstico de infecciones intrauterinas

Se define como especificidad a la probabilidad porcentual de que un individuo sano de negativo a una prueba; por el contrario, la sensibilidad es la probabilidad de que un individuo enfermo o infectado de positivo (Jaramillo, 2010).

La biopsia y el cultivo bacteriano se consideran los exámenes diagnósticos por excelencia en casos de metritis. No obstante, la biopsia de la pared uterina se ha asociado a la disminución de la tasa de concepción al primer servicio (Masaquiza, 2015).

La biopsia uterina se utiliza idealmente para evaluar la morfología endometrial, debido a que su pequeña muestra para histología es representativa de toda la mucosa endometrial (Casarin et al, 2018).

La biopsia uterina es muy lenta y onerosa, además si la técnica no se realiza correctamente puede producir lesiones que afecten la futura fertilidad de la vaca (Mogaburu, 2019).

La biopsia endometrial se utiliza raramente en ganado bovino ya que es considerada costosa, laboriosa y potencialmente perjudicial para la fertilidad (Bogado, 2017).

La palpación rectal es una técnica fácil y rápida al momento de diagnosticar casos de endometritis, siempre y cuando no existan secreciones uterinas a través de la vulva ni manifestaciones sistémicas (Masaquiza, 2015). Según

Castro (2018) se puede diagnosticar piometra mediante palpación rectal. Se ha reportado un 22% de sensibilidad en esta técnica (Calcina, 2018).

La palpación rectal es una de las técnicas diagnósticas más utilizadas para la determinación del tamaño uterino entre los 10 y 25 días postparto. La principal desventaja es que se la considera subjetiva ya que el peso promedio del útero en esos días varía de 10 kg a 0,8 kg y muchas endometritis no se pueden detectar (Narváez, 2017).

Utilizando el vaginoscopio se pueden identificar mayor número de vacas con descargas anormales; sin embargo, antes de los 26 días postparto genera muchos falsos positivos. Se le reporta una sensibilidad del 59%, pese a que es poco utilizada (Calcina, 2018). Se ha asociado a esta técnica con la disminución del porcentaje de preñez a primer servicio (Pascottini, 2017).

La vaginoscopía es una técnica rápida y simple, pero subestima las vacas con patologías uterinas al dar como positivas solamente aquellos animales con presencia de exudado cervical (Mogaburu, 2019).

En hembras primíparas se ha observado que uno de los principales obstáculos es poder introducir el vaginoscopio, debido a la estrechez del canal vaginal. Esto provoca laceraciones si no se tiene el tamaño adecuado (Narváez, 2017).

La ultrasonografía es una técnica diagnóstica que permite examinar el tracto genital de la hembra bovina, verificar los cambios morfológicos o estructurales

que pueden presentar los órganos y facilitar el diagnóstico de alguna lesión o enfermedad (Vásquez, 2018).

La ultrasonografía transrectal permite el diagnóstico de endometritis (Painemilla, 2018). Se trata de una técnica no invasiva, confiable y segura para determinar alteraciones del tracto reproductivo en vacas (Hernandez, 2016).

La ecografía permite visualizar el espesor de las paredes uterinas, el contenido líquido (anecoico), purulento (hipoecoico) y mucoso (hiperecoico). Su principal desventaja es que no permite extraer el contenido para el análisis en laboratorio (Narváez, 2017).

La ultrasonografía es utilizada para evaluar el espesor endometrial y detectar la acumulación intrauterina de líquido, asociada a la colonización bacteriana e involución uterina retardada. Es un método rápido que puede realizarse al pie de la vaca (Mogaburu, 2019).

El lavado uterino consiste en realizar una infusión de suero fisiológico dentro del útero con la ayuda de un catéter fijado manualmente vía recto-cervical, se masajea para realizar el lavado y se aspira el líquido que posteriormente será llevado a un laboratorio para su examinación en busca de patógenos perjudiciales para el útero (Masaquiza, 2015).

El lavado uterino proporciona información de toda la superficie uterina a diferencia del Cytobrush que solo muestra una parte. Al hablar de citologías realizadas por medio de lavados uterinos se encuentra una gran variación en los

puntos de corte: de la semana 3-5 se establecen valores de 8-25% PMN (Barlund et al 2008); mientras que de la 5-7 semana, de 5-10% PMN (cheong et al, 2011).

La técnica del Cytobrush es recomendada en vacas que presentan endometritis subclínica (Timarán et al, 2014; Eugenio, 2017). Según Reátegui et al (2016) dicha técnica fue utilizada en vacas holstein y jersey en período de lactancia que no presentaban sintomatología ni alteraciones vaginales; al examen encontraron células polimorfonucleares (PMN) y neutrófilos, signos de endometritis.

Por medio del Cytobrush se encontró <18% de Polimorfonucleares-Neutrófilos (PMNN) en casos de endometritis subclínica (Reátegui et al, 2015).

La citología es un método eficiente para evaluar infecciones uterinas en vacas. Al ser los neutrófilos, la principal línea de defensa contra los agentes infecciosos es habitual encontrar acumulación de estas células a nivel de endometrio (Casarin et al, 2018).

La citología endometrial es el método diagnóstico de referencia debido a la calidad de muestras obtenidas y su repetibilidad, aunque no se lo considera un método al pie de la vaca (Mogaburu, 2019).

Según Mogaburu (2019) la técnica del citocepillo (cytobrush) ha demostrado ser más rápida, práctica y no altera la morfología celular.

Entre las desventajas de la citología endometrial (cytobrush y lavado uterino) es su practicidad a nivel de campo y que en el caso del cytobrush al examinar una vaca se debe desechar el cepillo (Narváez, 2017).

Según Colin (2008) la principal técnica sugerida para el diagnóstico de endometritis clínica y subclínica bovina es el cytobrush debido a su mayor sensibilidad y consistencia frente a la biopsia endometrial.

La vaginoscopia y la ultrasonografía entregan resultados inmediatos e identifican la mayoría de positivos a endometritis; así que son idóneas para el uso rutinario en campo (Masaquiza, 2015).

Como se puede observar en la *Figura 1* se realizó un cuadro donde se representa mediante cruces como se desenvuelve cada una de las técnicas en diferentes parámetros. Una cruz equivale a un mal desempeño; mientras que cuatro cruces representan una excelente eficiencia.

Técnica	Facilidad de uso	Tiempo al resultado	Sensibilidad relativa	Especificidad relativa
Palpación rectal	++++	++++	+	+++
Vaginoscopia	+++	++++	++	+++
Ultrasonografía (fluido intrauterino)	+++	++++	++	++++
Citología (Lavado)	+	+	+++	++++
Citología (Cytobrush)	++	++	+++	++++

Figura 1. Ventajas y desventajas de 5 técnicas utilizadas para el diagnóstico de endometritis. Tomado de (Masaquiza, 2015).

2.3 Agentes infecciosos más prevalentes en infecciones de tracto genital

El tracto genital en hembras bovinas presenta flora bacteriana mixta: bacterias aerobias como: *Staphylococcus*, *Streptococcus* y Coliformes; y por anaerobias: *Lactobacillus*, *Fusarium* y *Peptostreptococcus* (Ocando et al, 2010; Eugenio, 2017).

Los principales agentes bacterianos causantes de las metritis son en su mayoría gramnegativos. Las bacterias implicadas en la primera fase del puerperio (<10 días) son: *Actinomyces pyogenes*, *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melinogenico* (Palmer, 2007; Monroy, 2015).

En infecciones importantes de metritis, pasadas las 3 semanas postparto se habla de un agente específico, *Arcanobacterium pyogenes* (Masaquiza, 2015).

En el caso de vacas sin signos de metritis puerperal se aislaron: *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp y *Bacillus* spp (Casarin et al, 2018).

Se detectaron especies bacterianas como: *Trueperella pyogenes*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella melaninogenicus*, *Bacteroides* spp y *Clostridium* spp en casos de endometritis (Casarin et al, 2018).

Otros agentes infecciosos como: *Escherichia coli*, *Streptococcus hemolíticos*, *Pseudomonas* sp, *Proteus* sp y *Clostridium* sp están implicados en infecciones mixtas (Monroy, 2015).

Según Aragón et al (2015) los agentes bacterianos obtenidos en 16 vacas del oriente sin sintomatología aparente son *Stafylococcus aerus* y *Streptococcus gama* (Eugenio, 2017).

La presencia de *Enterococcus faecalis* en muestras de secreción intrauterina puede reflejar una contaminación rectal por acción mecánica, atraviesa el conducto cervical para ingresar al útero (Alvarez, 1985); Cayul, 2003). La presencia de *Bacillus spp* a nivel uterino podría deberse a una contaminación ascendente vía rectal durante el parto (Lewis, 1997; Masaquiza, 2015).

Como se puede apreciar en la *figura 2* se enumeran los principales agentes bacterianos presentes en el útero de vacas con problemas reproductivos.

Nº	MICROORGANISMO AISLADO	NÚMERO DE ANIMALES INFECTADOS
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	7
2	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
3	<i>Streptococcus gama hemolíticos</i>	7
4	<i>Cándida Albicans</i>	5
5	<i>E. Coli</i>	1
6	<i>Bacillus spp</i>	4
7	Coliformes	2
8	<i>Streptococcus agalactiae (beta hemolíticos)</i>	3
9	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0
10	<i>Acynetobacter spp</i>	0

Figura 2. Cultivo de las principales bacterias aisladas en útero de vacas. Tomado de (Masaquiza, 2015).

CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Delimitación Geográfica

América es el segundo continente con mayor área, después de Asia. Está dividido en 3 subcontinentes: Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica. Cuenta con altitudes que oscilan desde el nivel del mar hasta más de 6000 msnm, distribuidas en una superficie de 43.316.000 km². Presenta climas muy variados con temperaturas que van por debajo de 0°C hasta llegar casi a 50°C (Pedraza, 2015).

Los estudios analizados en el presente trabajo concuerdan con climas templados, con temperaturas que oscilan entre los 12 y 25°C. Cabe decir que en estas regiones climáticas se encuentran normalmente las cuencas lecheras de cada uno de los países, eso sí variando drásticamente la altitud en la que se encuentran cada una de ellas.

Además, se buscó información sobre predios que cumplen diferentes características productivas, reproductivas, de manejo, de alimentación o instalaciones. Esto, debido a que, de esta manera se puede inferir como se presentan los casos y las técnicas diagnósticas utilizadas en las diferentes locaciones.

3.2 Selección de base de datos

Tabla 1
Criterios de Inclusión.

INCLUSIÓN
Artículos experimentales realizados en América.
Vacas con problemas reproductivos.
Los resultados indiquen el porcentaje de sensibilidad y especificidad de cada técnica.
Revistas médicas veterinarias.

Se trabajó inicialmente con 250 artículos de índole experimental en predios de ganado vacuno a lo largo del continente americano.

Para la selección de la base de datos, se utilizaron 3 buscadores: ScienceDirect, Scopus y PubMed. Se buscaron artículos en idioma español e inglés, el alcance fue Veterinaria, en un tiempo no mayor a 5 años. Se manejaron softwares como Mendeley y Ryyan QCRI.

Se manejaron operadores booleanos y términos MeSH para la búsqueda sistematizada, lo que ayudó a encontrar información pertinente de forma más sencilla y rápida, disminuyendo el número de artículos en cada revisión.

3.3 Materiales

3.3.1 Oficina

- Computadora portátil con acceso a internet
- Microsoft Excel
- Microsoft Word
- Mendeley
- Ryyan QCRI
- Diagrama de PRISMA
- Bases de datos: ScienceDirect, Scopus, PubMed
- Repositorio virtual de la biblioteca de la Universidad de las Américas
- Sistema GRADE
- Checklist para PRISMA
- Checklist para análisis crítico
- Registro de especies bacterianas

3.4 Metodología

Para realizar la revisión sistemática se trabajó con una computadora con acceso a internet y los programas de Microsoft, Word y Excel. Mediante Microsoft Word se redactó el artículo; mientras que, con Microsoft Excel, se crearon tablas donde se detallan los registros de especies bacterianas; así como los resultados para una mejor comprensión.

A su vez, se utilizaron gestores bibliográficos como Mendeley, para ayudar en las citas y recopilación bibliográfica, y Ryyan QCRI, que permite la visualización de los artículos por una persona externa, en este caso el tutor encargado de la revisión.

Se utilizó la herramienta PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta Analyses) por sus siglas en inglés, que es un manual de publicación de investigaciones basadas en evidencia utilizado como base para realizar revisiones sistemáticas o metaanálisis. Se compone por un diagrama de flujo que consta de 4 fases y una lista de verificación de 27 elementos (EQUATOR NETWORK, 2019).

También puede ser útil para la evaluación crítica de las revisiones sistemáticas publicadas (PRISMA, 2015).

El diagrama de flujo (Anexo 1) es un instrumento que muestra el proceso de selección y revisión de los artículos científicos, de una manera más sencilla. Por medio de filtros se puede depurar la mayor parte de artículos durante el análisis final.

Para la selección de artículos se seleccionaron 3 bases de datos: ScienceDirect, Scopus y PubMed. Se utilizaron palabras claves en inglés como: diagnostic techniques, dairy cows, meat cows, bovines y uterine infections; así como criterios de inclusión y exclusión de artículos como: fecha de publicación, especie seleccionada, factor de impacto de la revista donde fue publicado el artículo, etc., con el fin de filtrar el mayor número de resultados.

Además, se utilizaron conectores booleanos como “and” y “or”, acompañados de términos MeSH como: “veterinary”, “diseases” y “diagnosis”, y se desarrolló la siguiente fórmula para su búsqueda: “sensitivity AND diagnostic AND techniques AND uterine AND infections AND bovines”.

Como sitio de búsqueda complementaria se utilizó el repositorio virtual de la biblioteca de la Universidad de las Américas, para la consulta de libros y tesis acordes al tema investigado.

Para la realización, tanto de PRISMA (anexo 2) como para el análisis crítico (anexo 3), se utilizaron checklist con la finalidad de verificar la información obtenida y evaluar de una manera crítica los resultados de cada una de las investigaciones.

Por medio del sistema GRADE (anexo 4), se comprobó la calidad de la información recopilada en cada uno de los artículos, previamente filtrados en el diagrama de flujo. Esto ayuda a manejar resultados reales sin posibles sesgos en la información.

Finalmente, se manejó estadística descriptiva para evidenciar de manera más clara los resultados obtenidos. Esto con el fin de conocer que técnicas diagnósticas presentan un mayor porcentaje de sensibilidad y especificidad según la infección uterina tratada.

No se utilizó pruebas estadísticas ya que cada una de las investigaciones encontradas manejaba diferentes puntos de corte, haciendo muy difícil el poder comparar las técnicas diagnósticas entre sí.

Tabla 2
Criterios de Inclusión y Exclusión.

Inclusión	Exclusión
Artículos experimentales realizados en América.	Artículos observacionales, reportes de caso, artículos experimentales fuera de América.
Vacas con problemas reproductivos.	Vacas que presenten etiología diferente.
Los resultados indiquen el porcentaje de sensibilidad y especificidad de cada técnica (datos estadísticos).	Los resultados no indiquen datos estadísticos.
Revistas médicas veterinarias.	Revistas depredadoras, literatura gris: blogs, sitios de internet...etc.

3.5 Análisis crítico

Se utilizó el checklist para análisis crítico como base para detallar los criterios para la valoración de los artículos. Se dividió en 8 pasos a seguir:

1-Título del trabajo, autores e introducción: En el caso del título, este debe tener diseño experimental. Para los autores, estos deben haber sido citados por lo menos una vez en otras publicaciones o que sus investigaciones estén publicadas en revistas indexadas. Finalmente, en la parte de introducción, el tema tratado es “técnicas diagnósticas utilizadas en infecciones intrauterinas en bovinos” (Carvajal, 2004).

2- Evaluación de la originalidad del estudio: Se utiliza la siguiente pregunta: ¿Cómo se manejan las diferentes técnicas diagnósticas intrauterinas en los diferentes países o regiones del continente americano? (Carvajal, 2004).

3- Evaluación de la población estudiada: Se trabajó con vacas lecheras y de engorde con problemas reproductivos. Se manejaron los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos respectivos (Carvajal, 2004).

4- Evaluación del diseño del estudio: Se trabajó con la especificidad y la sensibilidad de cada una de las técnicas diagnósticas, a su vez se compararon para saber cuál de ellas presentaba mejores resultados según la región escogida (Carvajal, 2004).

5- Evaluación de los posibles sesgos: Se utilizó herramientas de ayuda como el checklist de PRISMA, para evaluaciones críticas, y el sistema GRADE para comprobar la calidad de información de los artículos (Carvajal, 2004).

6- Evaluación del doble ciego: Al igual que en el anterior punto se utilizó la herramienta PRISMA como analizador crítico de los artículos previamente seleccionados (Carvajal, 2004).

7- Evaluación de los métodos estadísticos utilizados: Se recopilaron artículos que comparaban una o más técnicas entre sí, por medio de estadística descriptiva con la ayuda de tablas para una mejor comprensión (Carvajal, 2004).

8- Evaluación de los resultados y de las conclusiones: Se tomaron en cuenta aquellos resultados que mostraron la eficacia de cada una de las técnicas diagnósticas tanto para la medición de animales positivos a las enfermedades reproductivas anteriormente mencionadas como el porcentaje de sensibilidad o especificidad (Carvajal, 2004).

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Diagrama de flujo del prisma

Para la evaluación de la calidad de los artículos seleccionados se manejó el sistema GRADE que mediante pautas puntuales indican diferentes niveles de calidad de información, tanto en evidencias iniciales como en conjunto.

Tabla 3
Evaluación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos, disminuir si	Calidad del conjunto de la evidencia
Estudios experimentales	Alta	Limitaciones en el diseño o ejecución	Alta
		Inconsistencia	Moderada
		Incertidumbre en la que la evidencia sea directa	Baja

Adaptada de (Sanabria et al, 2015).

La búsqueda de los artículos se la realizó desde el 22 de abril de 2020 hasta el 10 de junio de 2020. El número total de artículos fue de 1699, siendo 692 en PubMed, 385 en ScienceDirect y 622 en Scopus.

Para la selección de artículos se trabajó con el diagrama de flujo de PRISMA, el cual está dividido en 4 partes: Identificación (Identification), selección (screening), elegibilidad (eligibility) e inclusión (included). A su vez se realizó un análisis crítico por cada parte.

En la identificación se recopiló solamente estudios experimentales que se encuentran en revistas indexadas y mantienen el tema de técnicas diagnósticas en infecciones intrauterinas bovinas. El número de artículos iniciales fue de 240 más 10 recopilados de otras fuentes.

En la selección o screening se comenzó con 192 artículos debido a que en el primer filtro se encontró duplicados. De esos 192 artículos se excluyeron 104 debido a: estudios realizados con otras especies, comparación animales sanos y enfermos, estudios enfocados en otros sistemas orgánicos y aquellos que no presentan datos originales o las técnicas en sus estudios.

En el segundo filtro, la elegibilidad se comenzó con 88 artículos, los cuales al ser filtrados nuevamente dejaron excluidos 63 artículos debido a: estudios realizados con otras técnicas diagnósticas como serología o PCR, datos repetidos y estudios de caso-control.

Finalmente, en la inclusión se quedaron 25 artículos, los cuales se tomaron en cuenta para realizar la discusión de los resultados y ejemplificar los datos obtenidos mediante estadística descriptiva por medio de tablas.

En la figura 3 se describe el proceso de revisión y el número de artículos seleccionados en cada etapa. De un número inicial de 250 artículos, solamente 25 artículos fueron incluidos en esta revisión; 11 artículos fueron seleccionados para Norteamérica, 1 estudio para Centroamérica y 13 para Sudamérica.



PRISMA 2009 Flow Diagram

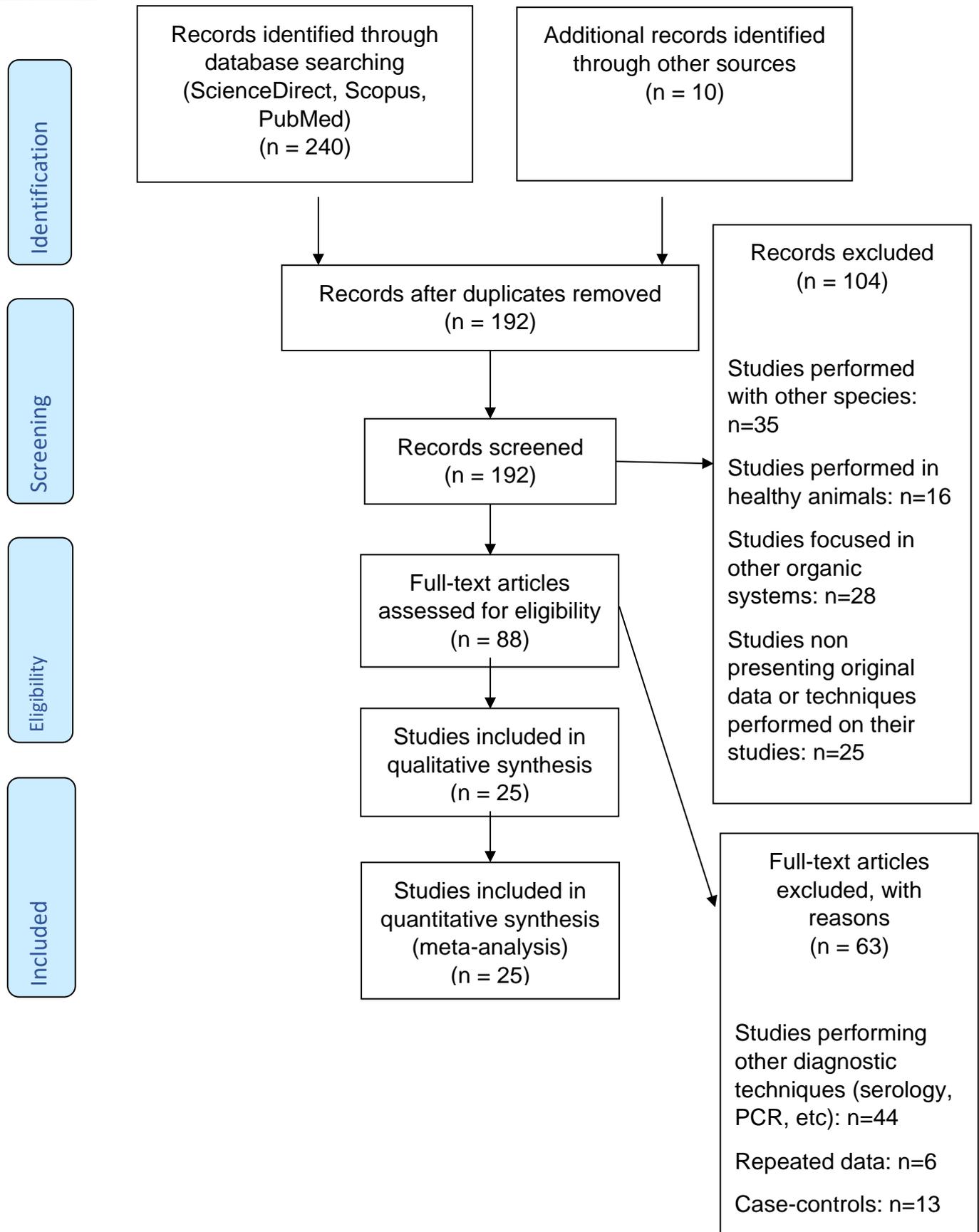


Figura 3. Diagrama de flujo de PRISMA que describe la búsqueda bibliográfica y la selección de artículos. Tomado de (EQUATOR NETWORK, 2019).

4.2 Discusión

4.2.1 Técnicas diagnósticas en Norteamérica

Se seleccionaron 11 artículos de 3 países en América del norte, en Estados Unidos se escogió 5; 4 en Canadá y 2 artículos para México.

4.2.1.1 Técnicas diagnósticas utilizadas en Estados Unidos

Se encontró que la proporción de neutrófilos en la citología endometrial postparto se mantuvo en niveles altos durante las 3 primeras semanas postparto, disminuyendo posteriormente. Esto debido a la memoria celular, mayoritariamente, lo que sugiere que no se puede diagnosticar inflamación patológica (endometritis) antes de 21 días postparto (Gilbert, 2016).

En este estudio se evaluaron un total de 1313 vacas Holstein de 4 granjas comerciales, de la cuales 285 animales presentaron metritis y 175 endometritis clínica. Se utilizó el vaginoscopio para calificar el flujo vaginal mediante un sistema de calificación. Se consideraron positivas todas las vacas que presentaban presencia de pus más allá de las manchas en el flujo vaginal (Machado et al, 2015).

El 69% de las vacas diagnosticadas con descarga purulenta vaginal (PVD) tenían $\geq 6\%$ de células polimorfonucleares (PMNL) en las muestras recolectadas mediante citología uterina antes de un tratamiento. Esto se asocia con un rendimiento reproductivo reducido (Moraes, 2017).

La palpación rectal se usó comúnmente para evaluar las características de las descargas vaginales antes de la utilización de cualquier tratamiento. A pesar de tener una alta aceptación por los evaluadores de vacas frescas, este es un método subjetivo que carece de sensibilidad (Espadamala, 2018).

4.2.1.2 Técnicas diagnósticas utilizadas en Canadá

Se examinaron 1099 vacas Holstein de 28 rebaños para medir su flujo vaginal y el porcentaje de leucocitos polimorfonucleares (PMNL). Para la toma de muestras uterinas se utilizó citología endometrial por medio del cytobrush. Estas pruebas se hicieron para medir cuantos animales presentaban endometritis. En las descargas vaginales se observó un 19,7 % de sensibilidad y 90.5% de especificidad frente a un 41,8% y 79,7% en el porcentaje de PMNL, respectivamente. La prevalencia promedio de endometritis en el estudio fue de 36,2% cuando se utilizó la técnica del cytobrush. (Denis-Robichoud, 2015).

En otro estudio realizado en 126 rebaños lecheros se observó que el porcentaje de vacas con endometritis detectadas mediante la técnica de cytobrush fue de 18,8% (Dubuc, 2017).

Se realizó un estudio con 268 vacas Holstein donde se utilizó la citología endometrial (cytobrush) para determinar el porcentaje de polimorfonucleares y la ultrasonografía para medir el diámetro de la capa interna del cuello uterino, presencia de líquido en la luz uterina y los ovarios. Se realizaron dos exámenes, el primero a los 30 días y el segundo a los 44 (Silper et al, 2016).

Los resultados para el cytobrush en el examen 1 fueron 40,6% y de 50,2% para el examen 2. En el caso de la ultrasonografía, los datos fueron de 21,4% y 10,1% respectivamente para presencia de líquido en el lumen uterino; y de 40,4% y 24% consecuentemente para la medición del diámetro del cuello uterino y los ovarios (Silper et al, 2016).

El uso del cytobrush es una técnica consistente y confiable para realizar muestreos de citología endometrial, y resulta más repetible que el muestreo por lavado uterino (Silper et al, 2016).

Se realizó un estudio en 1155 vacas. Se utilizó la técnica de ultrasonografía transrectal para determinar las estructuras ováricas y la presencia de líquido intrauterino. Además, se pudo determinar la presencia de líquido intrauterino realizando una ecografía en la superficie dorsal/lateral de cada uno de los cuernos uterinos (López-Helguera, 2016).

La ultrasonografía indicó 160 animales (14,4%) con metritis en vacas que han tenido una cría. En vacas con partos gemelares 17 fueron diagnosticadas con metritis de un total de 46 animales (López-Helguera, 2016).

4.2.1.3 Técnicas diagnósticas utilizadas en México

Para las muestras de citología endometrial se utilizó el cytobrush. Se tomaron un total de 237 muestras donde se midió la proporción de células polimorfonucleares. Se consideraron como positivas a endometritis subclínica las muestras que presentaban $\geq 6\%$ PMN (polimorfonucleares). La prevalencia

de endometritis subclínica fue de 43% (103/237) en vacas entre los 35 y 45 días postparto (Merchan et al, 2018).

En otro estudio similar se encontró en ganado de carne (vacas Piamontesas) un 31 % de prevalencia de endometritis subclínica, confirmando que esta enfermedad no solo afecta al ganado lechero, como en un principio se creía (Merchan et al, 2018).

Según Espinoza-Santillán et al (2016) se obtuvieron 32 muestras uterinas bovinas, de las cuales 18 eran cocos grampositivos y 14 muestras correspondían a bacilos gramnegativos. En el primer grupo (cocos gram+), se identificaron mediante pruebas de catalasa y cultivo: *Staphylococcus* spp, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Staphylococcus fermentadores de manitol*, sin significancias aparentes.

Por su parte, el segundo grupo (bacilos gram-), se identificó enterobacterias: *Hafnia alvei*, *Klebsiella enterobacter*, *Salmonella entérica*, *Escherichia coli* y *Kluvera* (Espinoza-Santillán et al, 2016).

4.2.2 Técnicas diagnósticas en Centroamérica

Se seleccionó un único artículo llevado a cabo en Dominica. No se escogieron más artículos debido a que las investigaciones fueron realizadas conjuntamente con más países, la mayoría europeos.

4.2.2.1 Técnicas diagnósticas en Dominica

Se extrajo material genético de las paredes del endometrio de 15 vacas de 7 y 21 días postparto mediante biopsia endometrial para evaluar el desarrollo de endometritis citológica postparto. Se identificó una inducción significativa de genes inflamatorios en todas las vacas de 7 días postparto (Foley et al, 2015).

4.2.3 Técnicas diagnósticas en Sudamérica

Se seleccionaron 11 artículos de 6 países de América del Sur: Brasil, Argentina, Colombia, Paraguay, Perú y Ecuador. 3 artículos para Brasil y Argentina, 2 para Perú y 1 artículo para Colombia, Paraguay y Ecuador.

4.2.3.1 Técnicas diagnósticas utilizadas en Brasil

Las muestras obtenidas por medio de citología presentaron mayores niveles de expresión de células inflamatorias en relación a las obtenidos mediante biopsia endometrial. Debido a que el cytobrush permite recuperar células epiteliales endometriales y PMN infiltrado (Fagundes et al, 2019).

Sin embargo, las biopsias endometriales pueden contener varias capas de tejido uterino, como la capa endometrial y estromal, a diferencia de las citologías por cytobrush (Fagundes et al,2019).

Se evaluaron vacas entre 30-80 días postparto por medio de un vaginoscopio, el cual utilizó una escala de 0 a 5, donde 0 correspondía a ausente y 5 a secreción

purulenta maloliente, referenciándose en el color y proporción de pus contenido en la secreción para el diagnóstico de endometritis clínica (Buso, 2018).

Aquellos animales evaluados con grado 0 y 1 fueron nuevamente diagnosticados mediante citología endometrial (cytobrush) para descartar falsos negativos para endometritis. La prevalencia en ambos casos fue de 35,82% (Buso, 2018).

Se evaluaron 2274 vacas lecheras de la región del Sudoeste de Paraná, Brasil mediante ecografía. Se encontraron trastornos reproductivos en 24,50% (557/2274) de los animales evaluados. En el caso de metritis se confirmaron 57 casos del total de 2274 ejemplares (Giacomelli, 2018).

4.2.3.2 Técnicas diagnósticas utilizadas en Argentina

En la práctica clínica, la citología endometrial raramente es evaluada, por lo que no hay evidencia de inflamación a nivel de endometrio en las vacas. Según el estudio de Giuliadori (2017) se diagnosticaron animales positivos mediante observación directa de los signos clínicos, como ejemplo la presencia de pus a través del flujo vaginal

Se tomaron muestras intrauterinas por medio de la técnica del cytobrush y la prueba bacteriológica Petrifilm (cultivo) en vacas entre 21 y 35 días postparto. Se eligió 5% de células polimorfonucleares como umbral para la endometritis. Resultaron positivas 79 muestras de 178 animales para el cultivo; mientras que se encontró un 8,8% de falsos positivos utilizando el cytobrush (Madoz et al, 2017).

El diagnóstico de endometritis por palpación rectal tiene baja sensibilidad, ya que en muchos casos no se observa la presencia de exudado mucopurulento por la vulva, generando muchos falsos negativos. La proporción de vacas positivas a endometritis clínica es de 4,6 - 6,6% al evaluar la descarga externa (Daher, 2016).

Se aumenta el porcentaje de positivos a 17,1-29,6, tras utilizar el vaginoscopio. Se observa una especificidad del 88% en contra de una baja sensibilidad de apenas un 20% (Daher, 2016).

La endometritis subclínica diagnosticada mediante citología afecta al 35-50% de las vacas entre 30-60 días postparto y se asocia a una disminución en la eficiencia reproductiva (Daher, 2016).

4.2.3.3 Técnicas diagnósticas utilizadas en Colombia

El 69% (total 166 vacas lecheras) de los animales evaluados en el Alto Putumayo presentan endometritis subclínica o anestros, esto los predispone a baja eficiencia reproductiva. Es recomendable utilizar habitualmente la citología endometrial para el diagnóstico de endometritis subclínica (Vallejo, 2018).

4.2.3.4 Técnicas diagnósticas utilizadas en Paraguay

Se comparó la eficacia para el diagnóstico de endometritis subclínica entre la biopsia y la citología endometrial. Se observó que ambos métodos presentan una sensibilidad baja pero una especificidad muy alta (Bogado, 2017).

En otros estudios se compararon la ecografía y la citología endometrial para medir la eficacia en el diagnóstico de endometritis subclínica. Los resultados revelaron una medición baja en ambos casos, ya que cada una de las técnicas mostraba distintas representaciones de la enfermedad. De forma resumida se dijo que la ecografía se considera un método ineficiente para diagnosticar endometritis subclínica (Bogado, 2017).

4.2.3.5 Técnicas diagnósticas utilizadas en Perú

Se realizó un estudio en el departamento de Arequipa, Perú en 134 vacas de raza Holstein. Se tomaron las muestras por medio de la técnica del cytobrush. La frecuencia general observada de endometritis subclínica fue de 26,87%. Estos datos muestran cifras más altas de animales positivos que estudios relacionados en la misma región (Arenas, 2015).

Se infiere que existen varios factores que no han sido tomados en cuenta a la hora de la evaluación y que provocan datos erróneos (Arenas, 2015).

Se realizó un estudio en la región del Puno, Perú para estimar la prevalencia de endometritis subclínica en vacas entre 21-33 días postparto mediante cytobrush. Los resultados mostraron una prevalencia general de 28,57% (Calcina, 2018).

El diagnóstico definitivo para casos de endometritis subclínica se hace en base a la evaluación histológica de biopsias endometriales, aunque se asocia a una disminución de la tasa de concepción al primer servicio (Calcina, 2018).

4.2.3.6 Técnicas diagnósticas utilizadas en Ecuador

Se realizó un estudio comparando la técnica del cytobrush con el lavado uterino, se llegó a la conclusión que el cytobrush es preferible debido a que: es más rápido, de fácil aplicación sin importar el tamaño del útero, no producía irritación a nivel del endometrio, menor distorsión de las células y menor presencia de eritrocitos (Quintela, 2017).

Mediante la citología endometrial se encontró el 76% de los casos positivos para endometritis (Quintela, 2017).

Asimismo, se obtuvo por medio de la vaginoscopia un 30% de vacas que presentaban color cervical rojo intenso y 23,33% secreción mucopurulenta, signos de endometritis (Quintela, 2017).

Se concluyó que tanto la citología como la biopsia cervicouterina son herramientas confiables para la detección de endometritis en vacas (Quintela, 2017).

4.2.4 Resumen de resultados

En vacas, el lavado uterino y la citología por cytobrush han sido aceptados como métodos menos invasivos de muestreo endometrial. Aunque el lavado uterino permite obtener una muestra mayor del área endometrial, dificulta los procesos de extracción y purificación del ADN (Bicalho, 2017).

Pese a que la citología por cytobrush requiere un equipo especializado fue el método de elección para su uso en campo, debido a que se considera más fácil, consistente y rápido que el lavado uterino (Bicalho, 2017).

Según Colin (2008) la principal técnica sugerida para el diagnóstico de endometritis clínica y subclínica bovina es el cytobrush debido a su mayor sensibilidad y consistencia frente a la biopsia endometrial.

La técnica más utilizada para el diagnóstico de endometritis subclínica en vacas lecheras, tanto a nivel de campo como investigativo, es la citología endometrial (Bogado, 2017).

El principal inconveniente de la citología es que requiere procesamiento y no muestra un resultado inmediato (Mogaburu, 2019).

Según los datos obtenidos la biopsia se considera como la prueba estándar de oro para el diagnóstico de endometritis. También, se habla de baja tasa de concepción al primer servicio al muestrear los animales mediante esta técnica.

Las citologías uterinas (lavado y Cytobrush) son técnicas eficaces, muy utilizadas a lo largo del continente, junto con las biopsias endometriales. El problema del cytobrush es que puede generar falsos positivos antes de los 21 días postparto, ya que el útero presenta un elevado porcentaje de neutrófilos.

También, en algunos casos en cada toma de muestra se debe volver a desinfectar, evitando contaminación cruzada.

Muchos casos de endometritis son mal diagnosticados al emplear la palpación rectal como único método diagnóstico (Calcina, 2018).

Cabe recalcar que la ultrasonografía puede llegar a ser muy útil al evidenciar la etiología del líquido intrauterino al igual que la consistencia de las paredes endometriales, pero no permite la toma de muestras.

Se encontró que la palpación rectal y la ultrasonografía son utilizadas a nivel de campo para ver anomalías en los órganos reproductivos de las vacas, y en muchos casos para la detección de preñez, más que como métodos diagnósticos usuales en caso de enfermedades.

El vaginoscopio es una herramienta muy útil para la toma de muestras en casos donde existe secreción uterina, ya sea esta de características transparente, mucosa, purulenta o sanguinolenta.

Según varios estudios, la complementación de varias técnicas diagnósticas como por ejemplo la ultrasonografía con la citología endometrial, ayuda a obtener una mayor precisión en el diagnóstico de la endometritis subclínica.

En la *tabla 4* se indica de manera resumida las indicaciones que se deben considerar al momento de escoger una técnica u otra, en base a los resultados obtenidos.

Tabla 4

Elección de la técnica diagnóstica según diferentes parámetros

TÉCNICAS	ENFERMEDADES	PARÁMETROS
DIAGNÓSTICAS		
Biopsia y cultivo bacteriano	Endometritis	Prueba estándar de oro.
Palpación rectal	Endometritis	No muy utilizada genera confusiones
	Metritis	Utilizada en algunas ocasiones
	Piometra	Considerada la primera opción por ser rápida y barata
Vaginoscopio	Endometritis	Muy utilizada, aunque genera lesiones en el tracto reproductor, si no se tiene experiencia.
Ultrasonografía	Endometritis	Gran precisión al momento de evaluar el tejido lesionado No permite tomar muestras
Citología por lavado uterino	Endometritis	Método menos invasivo para muestreo endometrial Muestras mayores de tejido No recomendado si se va a realizar proceso con ADN Requiere procesamiento
Citología por Cytobrush	Endometritis: Clínica y subclínica	Método menos invasivo para muestreo endometrial Método de elección para campo y laboratorio Sensibilidad x: 76% Requiere procesamiento Muy utilizada en vacas lecheras

Para los casos de metritis no fue necesario utilizar alguna de las técnicas diagnósticas, a excepción de la palpación rectal; debido a que, mediante la observación de los signos clínicos y la evidencia de la descarga uterina amarronada se puede llegar fácilmente a su diagnóstico (Hopper, 2015).

4.3 Limitantes

- Se encontró dificultad a la hora de extrapolar los datos a las tablas para calificar cada una de las técnicas diagnósticas debido a que la mayoría de los estudios manejaban distintos puntos de corte.

- Se encontró dificultad al momento de redactar la discusión de resultados ya que no existe mucha información en América, al momento de buscar la especificidad y sensibilidad de cada una de las técnicas diagnósticas.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Según los datos recopilados no existe una técnica diagnóstica 100% efectiva y confiable, algunas presentan un alto porcentaje de sensibilidad pero carecen de suficiente especificidad, y viceversa. También, se debe mencionar a los falsos positivos y negativos productos de la utilización de una de estas técnicas. Por lo tanto, una técnica puede complementar a otra.

Cytobrush es la técnica diagnóstica más empleada para aislar patógenos presentes en el tracto reproductor de acuerdo a la recopilación realizada. Presenta una sensibilidad del 76% en comparación con las demás técnicas. El ultrasonido y la palpación rectal son de ayuda en campo, pero su sensibilidad alcanza un 46%.

La metritis es una enfermedad infecciosa uterina que se puede diagnosticar mediante un examen visual de los signos clínicos característicos visibles en los primeros 21 días postparto, sin necesidad en la mayoría de los casos, de utilizar una técnica diagnóstica complementaria.

Existe controversia entre los resultados obtenidos por las pruebas diagnósticas y los puntos de corte establecidos en cada uno de los estudios analizados, al momento de diagnosticar un animal como positivo.

5.2 Recomendaciones

Es importante hacer un estudio que avale la especificidad y la sensibilidad de cada una de las técnicas diagnósticas a nivel de campo y en condiciones de laboratorio. Se recomienda que al momento de evaluar una técnica frente a otra se manejen las mismas condiciones de estudio y los puntos de corte.

Es aconsejable trabajar con dos o más técnicas a la hora de dar un diagnóstico preciso sobre una enfermedad reproductiva, debido a que de esta manera una técnica suple la carencia de otra.

Se aconseja que la utilización y posterior diagnosis mediante las técnicas diagnósticas intrauterinas sean realizadas por personal profesional calificado, en este caso Médicos Veterinarios Zootecnistas que tengan experiencia al momento de emplearlas, en términos de seguridad del funcionario como la del animal; así como en la correcta obtención de muestras.

Es necesario conocer y prevenir las causas predisponentes para la presentación de estas patologías en las ganaderías en vista de las grandes pérdidas económicas que estas ocasionan.

REFERENCIAS

- Arenas, E., Réategui, J., Fernández, F., Rinaudo, A., Cuadros, S., Marini, P. (2015). FRECUENCIA DE ENDOMETRITIS SUBCLÍNICA EN EL POSTPARTO DE VACAS LECHERAS EN AREQUIPA. *Spermova*, 5(1), 93-96. doi: <http://dx.doi.org/10.18548/aspe/0002.21>
- Bicalho, M., Lima, S., Higgins, C., Machado, V., Lima, F., Bicalho, R. (2017). Genetic and functional analysis of the bovine uterine microbiota. Part II: Purulent vaginal discharge versus healthy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(5), pp.3863-3874. Universidad de Cornell. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12061>
- Bogado, O., Opsomer, G. (2017). DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DEL POSTPARTO UTERINO EN VACAS LECHERAS: UNA REVISIÓN CON ÉNFASIS EN LA ENDOMETRITIS SUBCLÍNICA. Universidad de Guelph. doi: <http://dx.doi.org/10.18004/compend.cienc.vet.2017.07.01.29-40>
- Brett, J., Meiring, R. (2015). Evaluating Reproductive Performance on Dairy Farms. Cap41, pp: 370-373.
- Buso, R., Campos, C., Santos, T., Saut, J., Santos, R. (2018). Retained placenta and subclinical endometritis: Prevalence and relation with reproductive performance of crossbred dairy cows. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*. 38(1), pp.1-5. Universidad Federal de Uberlandia. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-4707>
- Calcina, J. (2018). "PREVALENCIA DE LA ENDOMETRITIS SUBCLINICA EN VACAS POST PARTO DEL CIP CHUQUIBAMBILLA". Universidad Nacional del Altiplano. Obtenido de http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/8979/Calcina_Mamani_J_helsin_Delfor.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Canales, M., Perla, A. (2017). Evaluación in vitro de la multirresistencia antimicrobiana de bacterias causantes de mastitis subclínica y mastitis clínica identificadas en vacas en ordeño manual en tres ganaderías del Municipio de Agua Caliente,

Chalatenango. Universidad de El Salvador. Obtenido de <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/15265/1/13101658.pdf>

Carvajal, J. (2004). GUÍA PARA EL ANÁLISIS CRÍTICO DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 69(1), Pp: 67-72. Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v69n1/art14.pdf>

Casarin et al. (2018). Bacteriological, cytological and histopathological evaluation of the reproductive tract of slaughtered cows. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*. 38(1), pp.53-58. Universidad Federal de Santa María. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5197>

Castro, A. (2018). CARACTERIZACIÓN, CLASIFICACIÓN Y REPERCUSIONES SOBRE LA PRODUCCIÓN LECHERA DE LAS PATOLOGÍAS PUERPERALES EN LA HEMBRA BOVINA (BOS TAURUS). Universidad Técnica de Machala-UTMACH. Obtenido de: http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/12918/1/DE00005_EXAMENCOMPLEXIVO.pdf

Cayul, A. (2003). “ESTUDIO DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS DE USO FRECUENTE EN MEDICINA VETERINARIA, DE PATÓGENOS BACTERIANOS AISLADOS DE METRITIS BOVINA EN REBAÑOS LECHEROS DE LA DÉCIMA REGIÓN”. Universidad Austral de Chile. Obtenido de: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2003/fvc385e/doc/fvc385e.pdf>

Chimborazo, W. (2017). Piometra en Bovinos. SlideShare. Universidad Técnica de Ambato. Obtenido de: <https://es.slideshare.net/wilmerchimborazo96/piometra-en-bovino>

Daher, J., Segonds, S., Sallovitz, J. (2016). Uso de una solución acuosa de policresuleno (7%) para el tratamiento de metritis en un rodeo de tambo de la Cuenca Mar y Sierras. UNCPBA. Obtenido de: <https://www.ridaa.unicen.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/123456789/552/DAHER-DUHALDE,%20JUAN%20CRUZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Denis-Robichaud, J., Dubuc, J. (2015). Determination of optimal diagnostic criteria for purulent vaginal discharge and cytological endometritis in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. Universidad de Montreal. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9120>
- Díaz, F. (2016). Tratamiento antimicrobiano de infecciones uterinas tempranas en hembras bovinas. Kyrovet Laboratories. Obtenido de: <http://www.kyrovet.com/es/noticias/14-articulos-tecnicos/37-tratamiento-antimicrobiano-de-infecciones-uterinas-tempranas-en-hembras-bovinas>
- Dubuc, J., Denis-Robichoud, J. (2017). A dairy herd-level study of postpartum diseases and their association with reproductive performance and culling. *Journal Of Dairy Science*, 100(4), pp.3068-3078. Universidad de Montreal. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12144>
- Espinoza-Santillán, D. et al. (2016). Estudio bacteriano en úteros de vacas sacrificadas en el rastro municipal de Tulancingo, Hidalgo. *Abanico veterinario*, 6(1), 22-28. Obtenido de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-61322016000100022#t2
- EQUATOR NETWORK. (2019). The PRISMA Statement- The EQUATOR Network. Obtenido de: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>
- Espadala, A., Pereira, R., Pallarés, P., Lago, A., Silva-del-Río, N. (2018). Metritis diagnosis and treatment practices in 45 dairy farms in California. *Journal of Dairy Science*, 101(10), pp.9608-9616. Universidad de California. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14296>
- Eugenio, G. (2017). CLASIFICACIÓN DE HALLAZGOS ENDOMETRIALES EN VACAS CON PROBLEMAS REPRODUCTIVOS. Universidad Técnica de Ambato-UTA. Obtenido de: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/26778/1/Tesis%20110%20Medicina%20Veterinaria%20y%20Zootecnia%20-CD%20539.pdf>

- FAO (2017). Producción y productos lácteos. Portal Lácteo. Obtenido de: <http://www.fao.org/dairy-production-products/production/es/>
- FAO. (2018). Producción pecuaria en América Latina y el Caribe. Obtenido de: <http://www.fao.org/americas/prioridades/produccion-pecuaria/es/>
- Fagundes, N. et al. (2019). Short communication: Proinflammatory gene expression relative to the collection technique of endometrial samples from cows with and without subclinical endometritis. *Journal of Dairy Science*, 102(6), pp. 5511-5517. Universidad de Uberlandia. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15212>
- Fernández-Altuna et al. (2016). Uso de los MeSH: una guía práctica MeSH use: a practical guide. Universidad Nacional de México (UNAM). Obtenido de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2007505716000302>
- Foley et al. (2015). Integrated analysis of the local and systemic changes preceding the development of post-partum cytological endometritis. *BMC Genomics*, 16(1), art. 811. Ross University. doi: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-015-1967-5>
- Gilbert, R., Santos, N. (2016). Dynamics of postpartum endometrial cytology and bacteriology and their relationship to fertility in dairy cows. 85(8), pp. 1367-1374. Universidad de Cornell. doi: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2015.10.045>
- Giacomelli, F., Neto, A., Mota, M., Martínez, A., Merlini, L. (2018). Reproductive disorders in dairy cows of the southwest of Paraná. *Comunicata Scientiae*, 9(3), pp.535-539. Universidad Federal da Fronteira sul.: DOI: 10.14295/CS.v9i3.2265
- Giuliodori, M., Magnasco, M., Magnasco, R., Lacau-Mengido, I., De la Sota, R. (2017). Purulent vaginal discharge in grazing dairy cows: Risk factors, reproductive performance, and prostaglandin F₂α treatment. *Journal of Dairy Science*, 100(5), pp. 3805-3815. Universidad Nacional de la Plata. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11373>
- Gonzalez, C. (2018). "MICROBIOTA NATIVA DEL TRACTO REPRODUCTOR BOVINO (TRB): CARACTERIZACIÓN DE CEPAS DE Escherichia coli

PATOGÉNICAS Y SENSIBILIDAD FRENTE A EXTRACTOS VEGETALES”.
Universidad Nacional de Tucumán. CONICET. doi:
<https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/82832>

Hernández, B. (2016). Microbiología clínica. Barcelona, España: Altamar

Hernandez, V. (2016). Determinación de mortalidad embrionaria por ultrasonografía en vacas Hosltein Fresian de la tercera a séptima semana en un establo de Cartavio Perú. Universidad Privada Antenor Orrego. Obtenido de:
http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2920/1/RE_MED.VETE_VICTORIA.HERNANDEZ_MORTALIDAD.EMBRIONARIA_DATOS.PDF

Hopper, J. (2015). Bovine Reproduction. 1 ed. Mississippi, Estados Unidos.

Jaramillo, C. (2010). Epidemiología veterinaria. México D.F., México: Manual Moderno

Jaureguiberry, M. (2017). DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE VACAS REPETIDORAS EN TAMBOS DE LA CUENCA ABASTO SUR. Universidad Nacional de la Plata. Obtenido de:
http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/61856/Documento_completo.pdf-PDFA1b.pdf?sequence=1&isAllowed=y

López-Helguera, I., Colazo, M., García-Ispuerto, I., López-Gatius, F. (2016). Factors associated with ovarian structures and intrauterine fluid in the postpartum period in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 99(5), pp. 3925-3933. doi:
<https://doi.org/10.3168/jds.2015-10615>

Machado et al. (2015). The effect of intrauterine infusion of dextrose on clinical endometritis cure rate and reproductive performance of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 98(6), pp.3849-3858. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2014-9046>

Madoz et al. (2017). Application of a bacteriological on-farm test to reduce antimicrobial usage in dairy cows with purulent vaginal discharge. *Journal of Dairy Science*, 100(5), pp. 3875-3882. Universidad de La Plata. doi:
<https://doi.org/10.3168/jds.2016-11931>

- Marro, O., Oggero, J. (2012). PREVALENCIA DE ENDOMETRITIS SUBCLÍNICA EN VACAS REPETIDORAS EN TAMBOS DE LA CUENCA LECHERA DE VILLA MARIA-CORDOBA. Universidad Nacional de Córdoba. Obtenido de: <http://www.iracbiogen.com/wp-content/uploads/2019/07/Marro-Ollero.pdf>
- Masaquiza, J. (2015). “DIAGNÓSTICO DE ENDOMETRITIS SUBCLÍNICA EN VACONAS MESTIZAS VACÍAS, DE 45 DÍAS POST INSEMINACIÓN ARTIFICIAL, MEDIANTE CYTOBRUSH EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN, POSTGRADO Y CONSERVACIÓN AMAZÓNICA (CIPCA), CANTÓN CARLOS JULIO AROSEMENA TOLA, PROVINCIA DE NAPO”. Universidad Técnica de Cotopaxi. Obtenido de: <http://repositorio.utc.edu.ec/bitstream/27000/2790/1/T-UTC-00326.pdf>
- Merchan et al. (2018). Subclinical endometritis and pregnancy rate in dairy cows in Mexico. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 9(1), pp.135-146. Universidad Nacional Autónoma de México. DOI: 10.22319/rmcp.v9i1.4324
- Mogaburu, M., Marro, O., Fumuso, E., Cantatore, S. (2019). “Validación de un método rápido de diagnóstico para endometritis subclínica.” UNCPBA. doi: <https://www.ridaa.unicen.edu.ar/xmlui/handle/123456789/2136>
- Moraes, J., Silva, P., Mendonça, L., Scanavez, A., Silva, J., Chebel, R. (2017). Effects of intrauterine infusion of Escherichia coli lipopolysaccharide on uterine health, resolution of purulent vaginal discharge, and reproductive performance of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 100(6), pp. 4772-4783. Universidad de Minnesota. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11630>
- Monroy, M. (2015). EVALUACIÓN DEL USO DE PERÓXIDO DE HIDRÓGENO AL 3% PARA EL TRATAMIENTO DE METRITIS CLÍNICA EN VACAS. Universidad de San Carlos de Guatemala. Obtenido de: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/866/1/TESIS%20SOFI%20.pdf>
- Murray, P. (2017). Microbiología médica. 8ed. Barcelona, España: Elsevier

- Narvaéz, P. (2017). Evaluación de la cefapirina benzatínica como tratamiento para endometritis diagnosticada a los 21 días posterior al parto en ganado bovino lechero de la provincia de Pichincha. Universidad de las Américas. Obtenido de: <http://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/8132/1/UDLA-EC-TMVZ-2017-29.pdf>
- Nodarse, R. (2013). Lectura interpretada del antibiograma. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 42(4), 502-506. doi: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000400012
- Painemilla, V., Marro, O., Cantatore, S., Moscuza, H. (2018). Incidencia de endometritis subclínica en vacas vacías al diagnóstico de preñez. UNCPBA. Obtenido de: <https://www.ridaa.unicen.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/123456789/1871/PAINEMILLA%2C%20VANESA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Pascottini, B., Opsomer, G. (2017). DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DEL POSTPARTO UTERINO EN VACAS LECHERAS: UNA REVISIÓN CON ÉNFASIS EN LA ENDOMETRITIS SUBCLÍNICA. Universidad de Guelph. doi: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ccv/v7n1/2226-1761-ccv-7-01-00029.pdf>
- Pedraza, A. (2015). Características del continente americano. Prezi. Obtenido de: <https://prezi.com/lzuyz9izqqqg/caracteristicas-del-continente-americano/>
- Pérez, A. (2019). Principales países productores de carne de vacuno a nivel mundial. Statista. Obtenido de: <https://es.statista.com/estadisticas/635290/carne-de-vacuno-principales-paises-productores/>
- PRISMA. (2015). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Obtenido de: <http://www.prisma-statement.org/>
- Quinn, P. (2016). Elementos de microbiología veterinaria. 2ed. Zaragoza, España: Acribia

- Rutter, B. (2015). Diagnóstico de endometritis subclínica en vacas lecheras. Universidad de Cuenca. Obtenido de: file:///C:/Users/angel_000/Downloads/655-Texto%20del%20art%C3%ADculo-2022-1-10-20160420.pdf
- Ruiz, L., Alvarez, C. (2019). LAS INFECCIONES UTERINAS. CLASIFICACIÓN, CAUSAS Y REPERCUSIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD REPRODUCTIVA EN LA HEMBRA BOVINA (BOS TAURUS. Universidad Técnica de Machala-UTMACH. Obtenido de: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/13775>
- Sanabria et al. (2015). Sistema GRADE: metodología para la utilización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2015; 47(9):48-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>
- Serrano, A. (1993). Conceptos sobre Reproducción en Bovinos. Turrialba, Costa Rica: IICA.
- Silper et al. (2016). Diagnosis of uterine and vaginal disorders by different methodologies is affected by concentration of estradiol in plasma from lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*. doi: <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10483>
- Vallejo, D., Chaves, C., Benavides, C., Astaíza, J., Zambrano, W. (2018). Occurrence of subclinical endometritis in dairy cattle and effect on reproductive efficiency. *Acta Scientiae Veterinariae*, 46(1), 1540. Universidad de Antioquía. DOI: 10.22456/1679-9216.81824
- Vásquez, C. (2014). TRABAJO DE PRÁCTICA EN UN HATO DE LECHERÍA ESPECIALIZADA. Universidad Lasallista. Obtenido de: http://repository.lasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/1080/1/TRABAJO_PRACTICA_HATO_LECHERIA_ESPECIALIZADA.pdf
- Vásquez, J. (2019). ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS Y TETRACICLINAS EN LA LECHE CRUDA COMERCIALIZADA EN LOS MERCADOS DE LA CIUDAD DE CHOTA – CAJAMARCA 2017. Universidad Nacional de Cajamarca. Obtenido de:

<http://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/UNC/3134/Antibi%C3%B3ticos%20%CE%B2-Lact%C3%A1micos%20y%20Tetraciclinas%20en%20la%20leche%20cruda%20Ocomercializada%20en%20los%20mercados%20de%20la%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Vásquez, S. (2018). EVALUACIÓN DEL MÉTODO DE TRANSFERENCIA EMBRIONARIA EN NOVILLAS Y VACAS RECEPTORAS EN UNA HACIENDA DE PRODUCCIÓN BOVINA. Universidad técnica de Machala-UTMACH. Obtenido de: http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/13269/1/DE00015_TRABAJO_DETITULACION.pdf

Villanueva, G., Morales, S. (2017). Resistencia antibiótica de patógenos bacterianos aislados de mastitis clínica en bovinos de crianza intensiva. REDVET. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 18(12),1-12. doi: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=636/63654640046>

Virbac. (sf). Endometritis. Obtenido de: <https://mx.virbac.com/home/enfermedades/endometritis.html>

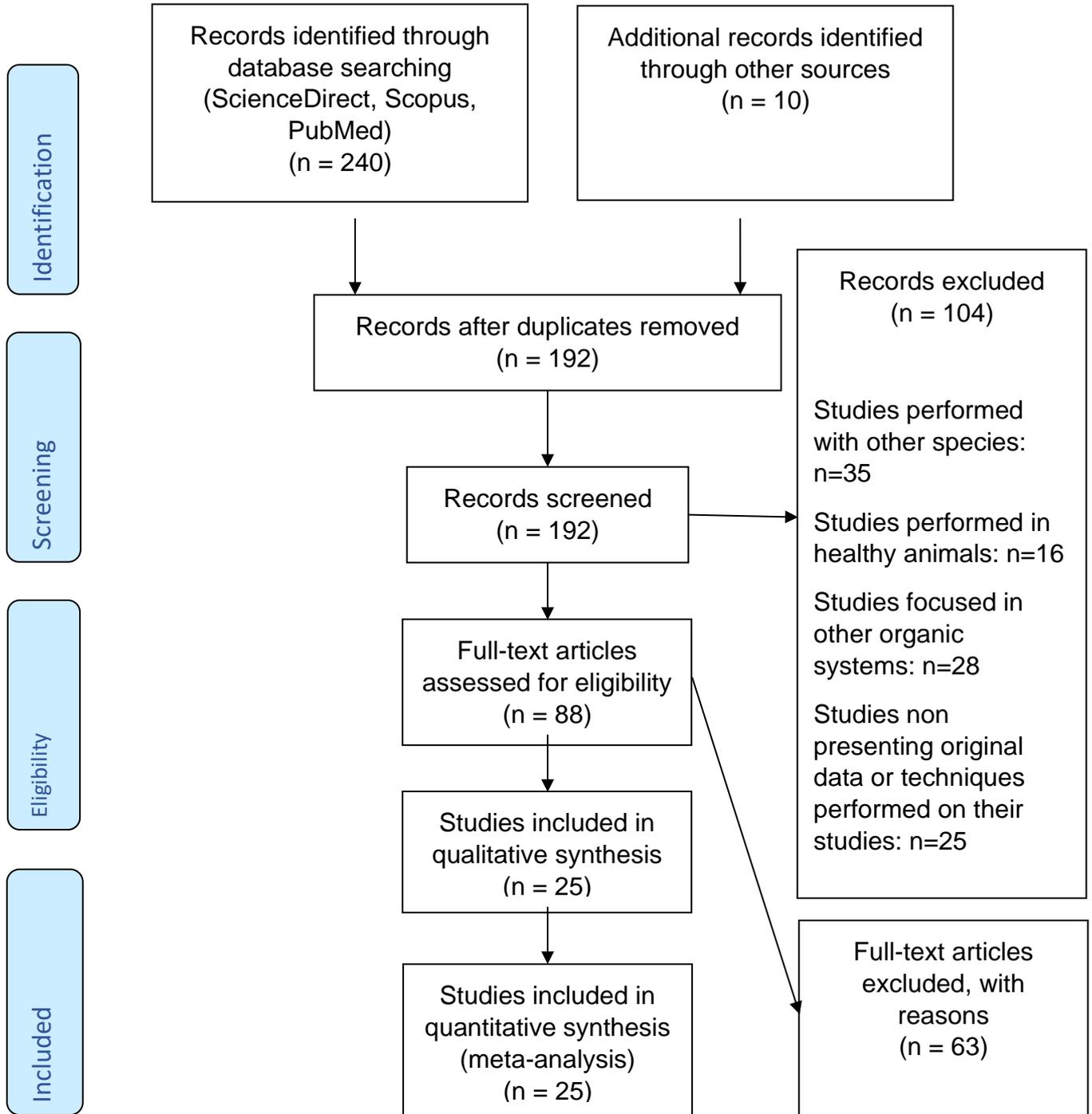
Yagui, M. (2018). Resistencia a los Antimicrobianos. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Obtenido de: https://rpmesp.ins.gob.pe/public/journals/1/imagenes/Simposio/2018-1/Resistencia_antimicrobiana_Martin_Yagui.pdf

ANEXOS

Anexo 1. Diagrama de Flujo PRISMA



PRISMA 2009 Flow Diagram



Anexo 2. Checklist para PRISMA

PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis

Section/Topic	Item #	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review <i>incorporating a network meta-analysis (or related form of meta-analysis)</i> .	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: Background: main objectives Methods: data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal; and <i>synthesis methods, such as network meta-analysis</i> . Results: number of studies and participants identified; summary estimates with corresponding confidence/credible intervals; <i>treatment rankings may also be discussed. Authors may choose to summarize pairwise comparisons against a chosen treatment included in their analyses for brevity.</i> Discussion/Conclusions: limitations; conclusions and implications of findings. Other: primary source of funding; systematic review registration number with registry name.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known, <i>including mention of why a network meta-analysis has been conducted</i> .	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed, with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists and if and where it can be accessed (e.g., Web address); and, if available, provide registration information, including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale. <i>Clearly describe eligible treatments included in the treatment network, and note whether any have been clustered or merged into the same node (with justification)</i> .	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable,	

		included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Geometry of the network	S1	Describe methods used to explore the geometry of the treatment network under study and potential biases related to it. This should include how the evidence base has been graphically summarized for presentation, and what characteristics were compiled and used to describe the evidence base to readers.	
Risk of bias within individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means). <i>Also describe the use of additional summary measures assessed, such as treatment rankings and surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) values, as well as modified approaches used to present summary findings from meta-analyses.</i>	
Planned methods of analysis	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies for each network meta-analysis. This should include, but not be limited to: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Handling of multi-arm trials;</i> • <i>Selection of variance structure;</i> • <i>Selection of prior distributions in Bayesian analyses;</i> and • <i>Assessment of model fit.</i> 	
Assessment of Inconsistency	S2	Describe the statistical methods used to evaluate the agreement of direct and indirect evidence in the treatment network(s) studied. Describe efforts taken to address its presence when found.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses if done, indicating which were pre-specified. This may include, but not be limited to, the following: <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivity or subgroup analyses; • Meta-regression analyses; • <i>Alternative formulations of the treatment network; and</i> • <i>Use of alternative prior distributions for Bayesian analyses (if applicable).</i> 	

RESULTS†

Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.
Presentation of network structure	S3	Provide a network graph of the included studies to enable visualization of the geometry of the treatment network.
Summary of network geometry	S4	Provide a brief overview of characteristics of the treatment network. This may include commentary on the abundance of trials and randomized patients for the different interventions and pairwise comparisons in the network, gaps of evidence in the treatment network, and potential biases reflected by the network structure.
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment.
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: 1) simple summary data for each intervention group, and 2) effect estimates and confidence intervals. <i>Modified approaches may be needed to deal with information from larger networks.</i>
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence/credible intervals. <i>In larger networks, authors may focus on comparisons versus a particular comparator (e.g. placebo or standard care), with full findings presented in an appendix. League tables and forest plots may be considered to summarize pairwise comparisons. If additional summary measures were explored (such as treatment rankings), these should also be presented.</i>
Exploration for inconsistency	S5	Describe results from investigations of inconsistency. This may include such information as measures of model fit to compare consistency and inconsistency models, <i>P</i> values from statistical tests, or summary of inconsistency estimates from different parts of the treatment network.
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies for the evidence base being studied.
Results of additional analyses	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression analyses, <i>alternative network geometries studied, alternative choice of prior distributions for Bayesian analyses, and so forth</i>).
DISCUSSION		
Summary of evidence	24	Summarize the main findings, including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy-makers).
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias). <i>Comment on the validity of the assumptions, such as transitivity and consistency. Comment on any concerns regarding network geometry (e.g., avoidance of certain comparisons).</i>
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.
FUNDING		
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review. This should also include information regarding whether funding has been received from manufacturers of treatments in the network and/or whether some of the authors are content experts with professional conflicts of interest that could affect use of treatments in the network.

PICOS = population, intervention, comparators, outcomes, study design.

* Text in italics indicateS wording specific to reporting of network meta-analyses that has been added to guidance from the PRISMA statement.

† Authors may wish to plan for use of appendices to present all relevant information in full detail for items in this section.

Anexo 3. Checklist para análisis crítico

Documento

GUÍA PARA EL ANÁLISIS CRÍTICO DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Dr. Jorge A. Carvajal C. Ph.D.

Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

INTRODUCCIÓN

Antes de creer la información que un paper contiene, y modificar la práctica clínica en base a sus resultados, debemos verificar si la investigación es metodológicamente correcta. El objetivo de esta guía es recomendar algunos pasos a seguir para evaluar críticamente los resultados de una investigación, decidir sobre la validez de los resultados publicados, y aceptar su aplicación a la práctica clínica (1).

El análisis de una publicación científica se basa en tres etapas:

1. Definir la relevancia del tema estudiado en el trabajo:
 - a. Relevancia Clínica: sobre qué trata el estudio.
 - b. Escenario Clínico: respecto de que situación clínica específica versa el estudio.
 - c. Pregunta: cuál es la pregunta que se intenta responder.
2. Descripción del estudio:
 - a. Diseño.
 - b. Pacientes.
 - c. Intervención.
 - d. Resultados.
 - e. Conclusiones.
3. Análisis Crítico:
 - a. Validez Interna: calidad metodológica del trabajo.
 - b. Validez Externa: aplicabilidad.
 - c. Comentario: nuestras personales conclusiones basadas en los datos crudos mostrados por el estudio y en la evaluación metodológica efectuada.

En esta guía, la que en gran proporción es una adaptación de un artículo publicado (1), más apuntes personales del Curso de Investigación Clínica Controlada, dictado por el Centro Rosarino de Estudios Perinatales, presenta una detallada metodología, en 8 pasos, para efectuar el análisis crítico de los artículos publicados. Si bien seguimos estos 8 pasos para el análisis de los artículos, sólo parte del seguimiento de ellos estarán presentes en la redacción del análisis que presentaremos en cada número de la Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología en la sección Revista de Revistas.

PASO 1. Título del trabajo, autores e introducción

La evaluación detallada del título del artículo permite conocer la gran mayoría de las veces el diseño del estudio y sus conclusiones. No es fácil dar un título a un artículo, y es por lo tanto una preocupación de los autores el elegir un título que efectivamente represente su pensamiento y en alguna medida el diseño del artículo. Especial atención debemos poner porque como veremos adelante, muchas veces las conclusiones de los autores no son sustentadas por los datos o el diseño, y esto con frecuencia se reflejará en un título inapropiado.

La observación cuidadosa del o los autores nos informará de si el estudio es la consecuencia lógica de un estudio previo que el grupo ya venía desarrollando, y por cierto de la credibilidad de los datos cuando se trate de investigadores de presti-

gio. Recordemos que es imprescindible que la pregunta que el artículo intenta responder tenga sentido biológico, y ello muchas veces resulta del trabajo previo de los autores.

En la introducción, los autores hacen una revisión de la información respecto del tema a investigar, e informan de los objetivos del trabajo. La lectura de la introducción es especialmente útil para el lector, en el sentido de informarse de aquello que ya se sabe respecto del tema. Hay que poner atención para descubrir si se ha omitido información importante, ya que muchas veces los autores ocultan información para hacer que sus datos parezcan más novedosos o evitar antecedentes que estén en contra de sus resultados.

PASO 2. Evaluación de la originalidad del estudio

Solo una pequeña porción de la investigación médica es completamente novedosa, y del mismo modo, sólo una pequeña porción repite exactamente un trabajo previo. La gran mayoría de la investigación nos dirá, en el mejor de los casos, que una hipótesis determinada es probablemente un poco más correcta o un poco más incorrecta que lo que era antes de agregar esta nueva información. Por ello, es perfectamente válido llevar a cabo un estudio que no es completamente original. De hecho la ciencia del meta análisis se basa en la aparición de más literatura destinada a responder la misma pregunta de un modo similar.

De este modo, la pregunta práctica a realizar no es ¿alguien ha hecho antes un estudio similar?, lo correcto es preguntarse ¿agrega esta investigación un conocimiento nuevo al problema en estudio? Por ejemplo:

— ¿Se trata de un estudio más grande, más largo, o definitivamente más sustancial que los estudios previos?

— ¿Se trata de un estudio cuya metodología es mejor y más rigurosa que estudios previos? Particularmente, ¿contiene alguna crítica específica a la metodología de estudios anteriores?

— El aporte de datos de este trabajo ¿agrega significancia al metanálisis de los estudios previos?

— ¿La población estudiada es diferente? ¿Observó el estudio diferentes edades, sexo, o grupo étnico comparado a los trabajos previos?

— ¿Es el problema clínico de importancia suficiente? ¿Hay suficientes dudas en el ambiente público o decisiones claves que tomar que justifiquen la necesidad de nueva evidencia?

PASO 3. Evaluación de la población estudiada

Antes de determinar si el resultado se aplica a su población y a su práctica clínica, debe determinarse cuales fueron los pacientes incorporados o potencialmente incorporados al estudio. En base a los criterios de inclusión y exclusión hacer conclusiones respecto de la validez externa de los datos, ello permitirá concluir si los resultados serán útiles para nuestro trabajo. Así por ejemplo, si los criterios de inclusión son muy restrictivos, ya sabemos que el resultado beneficioso de una droga será útil sólo para un porcentaje muy pequeño de los pacientes. Para efectuar el análisis debe responder las siguientes interrogantes.

— ¿Cómo fueron reclutados los pacientes? Esto es importante por que el modo de selección de los pacientes determina si hubo o no un sesgo de selección. Si hubo un sesgo de selección, entonces los resultados del estudio pueden ser motivados por las especiales características de la población reclutada. Ejemplo: si los pacientes son invitados al estudio mediante un aviso puesto en la cafetería del hospital, limitará la población sólo a personas de mejores ingresos y con determinados hábitos alimenticios.

— ¿Quién fue incluido en el estudio? Esta pregunta se relaciona con los criterios de selección, si estos son muy estrictos, la población no será representativa de todos los pacientes, y los resultados sólo serán aplicables a ese grupo. Si evaluamos la farmacología de una droga en varones sanos universitarios, los resultados no serán aplicables a personas de otro sexo o edad.

— ¿Quién fue excluido del estudio? Los criterios de exclusión son útiles para hacer el estudio más homogéneo, pero limitan la aplicabilidad de los resultados. Si se excluyen las formas leves de la enfermedad, el estudio efectuado con formas graves no será aplicable a casos leves-moderados. Así por ejemplo un estudio que incluyó sólo pacientes hospitalizados no tendrá conclusiones válidas para el manejo de pacientes ambulatorios.

— ¿Fueron los sujetos estudiados en circunstancias reales? Esta observación no invalida los resultados, pero señala que su efectividad en el manejo real debe ser evaluada. Por ejemplo: si se evalúa un medicamento, y se tiene a una persona que hace educación para que los pacientes tomen sus fármacos, los llama a la casa, les cuenta las pastillas, etc., es probable que la adherencia al tratamiento sea mucho mejor que la que se logrará en la práctica habitual.

cial de la falta de randomización. No rara vez los pacientes son asignados a un grupo mediante eventos que significan potencialmente un sesgo. Por ejemplo: si los pacientes dados de alta del hospital son asignados a un tratamiento, mientras que los en control en policlínico son asignados a otro tratamiento.

Como regla general, si el estudio es no randomizado, se debe usar el sentido común para evaluar si las diferencias basales entre el grupo estudio y el grupo control son suficientemente grandes como para invalidar las diferencias detectadas y adscritas a la intervención en estudio. Con mucha frecuencia este es el caso en este tipo de diseños.

Estudios de cohorte: La selección de un grupo comparable es el problema más difícil en este tipo de estudios. Solo pocos estudios de cohorte logran encontrar grupos que siendo equivalente en edad, sexo, estatus socioeconómico, enfermedades coexistentes, etc., difieren sólo en la intervención estudiada. En la práctica mucho del control de variables en este tipo de artículos se efectúa en la etapa de análisis, en que observamos complejas correcciones estadísticas para ajustar por la variabilidad basal de los grupos.

Estudios caso-control: En estudios caso-control (en el cual la experiencia de un individuo con una enfermedad particular es analizado de modo retrospectivo para identificar un agente potencialmente causante), el proceso más potencial de sesgo no es la medición del resultado, sino que el diagnóstico de "no caso" (control) y la decisión de cuando el individuo se transforma en un caso.

PASO 6. Evaluación del doble ciego

Incluso los intentos más acuciosos para generar grupos comparables serán perdidos, especialmente si la persona que mide el resultado sabe a que grupo pertenece el paciente. El investigador podría reevaluar el resultado si este es inapropiado al tratamiento que se está evaluando. Si por ejemplo se está probando una droga hipotensora, y la paciente es del grupo estudio, pero la presión arterial está más alta, el evaluador tenderá a medir nuevamente la presión.

Es importante que se haga el máximo esfuerzo posible por lograr el "ciego" tanto al paciente como al médico. Esto, muchas veces requiere, que el investigador no participe directamente en la atención de los pacientes. Si el estudio fue metodológicamente bien logrado, y los investigadores pusieron especial énfasis en lograr el enmascaramiento de la intervención, ello debe

aparecer reflejado en la sección de métodos en detalle, y no como una simple frase.

PASO 7. Evaluación de los métodos estadísticos utilizados

Para lograr este paso no se requiere ser un experto en estadística, pero si se requiere tener algunos conceptos claros sobre como y cuando aplicar un determinado tipo de test estadístico. Existen tres elementos estadísticos a los que se debe poner especial atención, y los cuales deben estar explícitamente detallados en la sección de métodos del paper:

1. El cálculo del tamaño muestral.
2. La duración estimada del seguimiento y el número estimado de pacientes que lo completarán.
3. El análisis según intención de tratar.

1. **Tamaño muestral:** Un estudio debe ser suficientemente grande para tener una alta probabilidad de detectar con significancia estadística un efecto benéfico si es que existe, y estar razonablemente seguro de que el beneficio no existe si el estudio no lo detecta.

Para calcular el tamaño muestral, el clínico debe decidir dos cosas. La primera decisión es cual nivel de diferencia entre ambos grupos constituirá un efecto clínicamente significativo. Este valor es por cierto diferente de la diferencia estadística. En segundo lugar deberá estimar el promedio y desviación estándar de la principal variable medida.

Mediante el uso de un nomograma los autores podrán, antes de efectuar el estudio, saber el tamaño muestral necesario para tener una probabilidad moderada, alta o muy alta de detectar una diferencia que realmente existe entre los dos grupos, esto es lo que se denomina poder estadístico, y habitualmente se fija entre 80-90%. Existen numerosos estudios publicados con bajo poder, probablemente porque para los autores resultó mucho más difícil de lo estimado el reclutar a los pacientes. Esto lleva al error de tipo II o β , que es la conclusión errónea de que la intervención no tuvo efecto, que es lo opuesto del error de tipo I o α , que es más raro y corresponde a la conclusión de que existe una diferencia que no existe.

2. **Duración y lo completo del seguimiento:** Aunque el tamaño muestral sea suficientemente grande, el estudio debe continuar por un tiempo necesariamente largo como para que el resultado principal sea evaluado. La duración depende exclusivamente de la variable que se desea analizar.

PASO 4. Evaluación del diseño del estudio

Aunque el análisis del diseño del estudio pueda asustar, mucho de lo que conocemos como "apreciación crítica" es solamente sentido común. Debemos en primer lugar identificar el diseño del estudio. Esta identificación permite saber cual es el tipo de conclusiones a que el estudio puede conducir. Por ejemplo si el estudio es un diseño de caso control, las conclusiones pueden llevar a asociación estadística de riesgo, pero no a conclusiones de causalidad. Si el diseño es de un estudio prospectivo doble ciego randomizado, se sugiere seguir las instrucciones contenidas en el Consort Statement (2) para verificar que el diseño contenga todos los elementos necesarios para que el estudio se lleve a cabo. El análisis debe continuar luego con dos preguntas fundamentales:

— ¿Qué intervención o maniobra está siendo comparada?, y ¿contra cual intervención se está comparando? Existe la tentación a crear lo publicado como lo que efectivamente sucedió. Sin embargo, muchas veces los autores (de modo consciente o inconsciente) efectúan un arreglo "cosmético" de sus decisiones y manejo, sobre estimando la originalidad, rigurosidad y potencial importancia del estudio. Para evitar este problema debemos: 1. Evaluar el método de obtención de los datos, para determinar si efectivamente es capaz de obtener con acuciosidad los datos deseados (ejemplo: análisis de fichas, las cuales no necesariamente son 100% confiables); 2. Evaluar si hay suficiente información respecto de la intervención efectuada (dosis del medicamento y naturaleza del placebo; características detalladas de la intervención) y de los sujetos reclutados (cuantos fueron invitados a participar, cuantos realmente aceptaron, hay balance entre razas y sexos, etc.); 3. Evaluar si se controlaron factores confundentes (evaluar si los pacientes del grupo estudio y control difieren solo en la intervención estudiada y no en otra intervención adicional); 4. Evaluar si la información es realmente original y contributiva (significa si ya hay muchos estudios similares).

— ¿Qué resultado fue medido y como se midió? Debe evaluarse si el resultado medido es de importancia con relación al problema que suscita el estudio. De este modo si se prueba un nuevo tratamiento para una enfermedad potencialmente mortal, el resultado clínicamente relevante a evaluar es el tiempo de sobrevida y la calidad de vida. No es de interés evaluar el nivel plasmático de alguna sustancia que potencialmente se correlaciona con la posibilidad de una mayor sobrevida.

La medición de un efecto sintomático (dolor), funcional (movilidad), psicológico (ansiedad) o social (incomodidad social) está lleno de dificultades. En estos casos debe buscarse evidencia en el artículo de que el resultado medido fue objetivamente validado; esto es por ejemplo confirmar que alguien ha validado la escala de dolor o ansiedad utilizada, y que esta escala realmente mide lo que se desea que mida; y finalmente que cambios en la medida del resultado reflejen verdaderos cambios en el estado del paciente, esto porque cambios importantes para el médico no necesariamente lo son para el paciente o viceversa.

PASO 5. Evaluación de los posibles sesgos

El sesgo sistemático se define como cualquier cosa que influya en las conclusiones acerca de los grupos y distorsione las comparaciones. Ya sea que el estudio sea randomizado y controlado, o un estudio comparativo no randomizado, o de cohorte, o caso-control, el objetivo es que los grupos sean comparables excepto respecto de la particular diferencia que se está estudiando. Así por ejemplo, los pacientes deben, tanto como sea posible, recibir las mismas explicaciones, tener el mismo contacto con los médicos, ser evaluados el mismo número de veces y por los mismos resultados. Diferentes diseños tienen diferentes necesidades para evitar el sesgo sistemático.

Estudios randomizados controlados: en un estudio randomizado el sesgo sistemático, en teoría, es evitado por seleccionar pacientes de una población dada y asignarlos al azar a los diferentes grupos. Sin embargo, potenciales fuentes de sesgo sistemático en este tipo de estudios son:

— Sesgo de selección: el cual se origina por una randomización inadecuada, haciendo que los grupos tengan diferencias.

— Sesgo de intervención: se origina si los pacientes son manejados de un modo diferente según el grupo, de ese modo habrá más de una intervención diferente sobre cada grupo.

— Sesgo de exclusión: se origina si la pérdida de pacientes es mayor en uno de los dos grupos, principalmente si se pone menos atención al grupo control.

— Sesgo de detección: si la medición de los resultados se efectúa de modo diferente, por ejemplo utilizando un método más sensible en el grupo estudio.

Estudios clínicos controlados no randomizados: Estos estudios agregan a los sesgos descritos para los estudios randomizados, el sesgo poten-

Los sujetos que se retiran del seguimiento comparado con los que siguen el estudio, con mayor probabilidad no tomaron los medicamentos como se les indicó, con más frecuencia perdieron sus controles médicos, o tienen mayor frecuencia de efectos adversos del medicamento. Las razones para que un paciente se retire del seguimiento son:

- Entrada incorrecta del paciente al estudio, esto es, que el investigador descubra durante el estudio que un paciente fue randomizado y entró al estudio, pero no cumplía con los criterios de inclusión.

- Sospecha de reacción adversa a la droga en estudio. Hay que notar que la tasa de reacciones adversas al medicamento debe compararse con la tasa de reacciones adversas en el grupo placebo; las tabletas inertes son capaces de producir un rash alérgico en un número no despreciable de personas.

- Pérdida de la motivación del paciente.

- Retiro del estudio por decisión de su médico tratante. Esto sucede con frecuencia por la aparición de una enfermedad concomitante o por la sensación de falta de mejoría.

- Pérdida del seguimiento. Ejemplo: si la paciente se cambia de domicilio.

- Muerte del paciente.

3. *Análisis según intención de tratar*: El ignorar a todos aquellos que se retiran del estudio producirá un sesgo del resultado (sesgo de análisis), usualmente a favor de la intervención analizada (porque como se indicó aquellos con efectos adversos o mal resultado con mayor frecuencia se retiran del estudio). Por eso el estándar actual es analizar los resultados de estudios comparativos según "intención de tratar". Esto significa que todos los datos de los pacientes randomizados a una rama del estudio deben ser utilizados para el análisis, es decir todo paciente que se randomiza debe considerarse en aquella rama en que fue randomizado. Esto incluye aquellos quienes dejaron el estudio antes de ser terminado, aquellos que no se tomaron las tabletas, e incluso aquellos que posteriormente recibieron la intervención control por cualquier motivo. Del mismo modo aquellos que fueron randomizados a placebo deben ser analizados con ese grupo, ya sea que tomaron o no el placebo, y si completaron o no el seguimiento. Las comparaciones entre aquellos que efectivamente tomaron las tabletas o recibieron la intervención completa, son sólo útiles como análisis secundarios que motiven nuevos estudios, pero

no son útiles para obtener conclusiones científicamente validadas. Así por ejemplo, en pocas situaciones no se utiliza el análisis según "intención de tratar"; el ejemplo más común son los estudios para análisis de eficacia, el que se utiliza para evaluar los efectos de la intervención en sí misma, y por lo tanto analiza según la intervención efectivamente recibida. Pero, aun si los sujetos para un análisis de eficacia provienen de un estudio randomizado, para los propósitos del análisis ellos constituyen un estudio de cohorte.

PASO 8. Evaluación de los resultados y de las conclusiones

Los resultados son la parte más importante del trabajo. Habitualmente los datos más relevantes aparecen presentados en tablas o gráficos. Estos deben ser observados con cautela para ver los datos crudos. Muchas veces los autores presentan los datos como porcentaje de un valor, para intentar hacer mayores pequeñas diferencias. Al final de los resultados el lector debe establecer sus propias conclusiones. Son estas las que realmente valen. La idea es que en este punto ya se conoce el problema a estudiar (introducción), el método usado (diseño experimental), y los resultados, por lo tanto es posible hacer las conclusiones propias, la que serán adecuadas a los datos y no estarán sesgadas por el deseo de determinado resultado, como ocurre a los autores.

No debe leer las conclusiones sin antes tener las propias, extraídas de los datos presentados. En las conclusiones los autores presentan un resumen de los datos y la interpretación de los mismos, las que no rara vez difieren de las propias. Las conclusiones válidas son sólo aquellas que se basan en los datos presentados, y no en tendencias, o en "grandes diferencias pero que no alcanzaron significación estadística". Las conclusiones propias del lector orientan a lo que hará con la información obtenida, y no rara vez son diferentes de las de los autores.

RESUMEN

1. Evaluar cuidadosamente el título, los autores y la introducción.
2. Determinar la contribución del estudio al conocimiento (originalidad)
3. Comprobar la población estudiada (validez externa del estudio).
4. Caracterizar el diseño.
5. Evaluar si se evitó el sesgo.

6. Comprobar si se enmascaró la intervención (doble ciego).

7. Evaluar si los detalles estadísticos fueron cuidados.

8. Leer los datos crudos y obtener conclusiones.

Si un estudio no cumple con todas las características deseadas para ser considerado metodológicamente impecable, no significa que deba ser descartado o eliminado. Lo importante es descubrir cuales son los problemas del estudio, y estimar cuales son las conclusiones a que validamente se puede aspirar considerando las falencias y características del diseño. El lector deberá por lo tanto

extraer sus propias conclusiones respecto de los resultados entregados (los datos son objetivos, la interpretación de los mismos no lo son), las cuales no rara vez difieren de las conclusiones de los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenhalgh T. Assessing the methodological quality of published papers. *BMJ* 1997; 315(7103): 305-8.
2. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-94.

Anexo 4. Checklist sistema GRADE

ARTÍCULO ESPECIAL

Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica



Andrea Juliana Sanabria^a, David Rigau^a, Rafael Rotaeche^b, Anna Selva^a, Mercè Marzo-Castillejo^c y Pablo Alonso-Coello^{a,*}

^a Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica (IIB-Sant Pau), Barcelona, España
^b Grupo Kronikgune sobre gestión del conocimiento, Centro de Salud de Alza, Donostia-San Sebastián, España
^c Unitat de Suport a la Recerca de Costa de Ponent-Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

Recibido el 19 de diciembre de 2013; aceptado el 20 de diciembre de 2013
Disponible en Internet el 29 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Guías de práctica clínica;
Medicina basada en la evidencia;
Adhesión a las guías

KEYWORDS

Practice guidelines;
Evidence-based medicine;
Guideline adherence

Resumen Las guías de práctica clínica proporcionan recomendaciones sobre los beneficios y desventajas de diferentes intervenciones disponibles en la asistencia sanitaria. Su adecuado desarrollo e implementación permitirían reducir la variabilidad en la práctica clínica, así como mejorar su calidad y su seguridad. El sistema GRADE es una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones en el contexto de desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o evaluación de tecnologías sanitarias. El objetivo de este artículo es describir las principales características del sistema GRADE a través de ejemplos relevantes en el contexto de la atención primaria.
© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

GRADE: Methodology for formulating and grading recommendations in clinical practice

Abstract Clinical practice guidelines (CPG) provide recommendations on the benefits and harms of different healthcare interventions. Proper CPG development and implementation can potentially reduce variability in clinical practice while improving its quality and safety. The GRADE system is used to assess the quality of evidence and to grade the strength of recommendations in the context of the development of CPGs, systematic reviews or health technology assessments. The aim of this article is to describe the main characteristics of the GRADE system through relevant examples in the context of primary care.
© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: palonso@santpau.cat (P. Alonso-Coello).

0212-6567/\$ - see front matter © 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>

Introducción

Las guías de práctica clínica (GPC) se definen como el conjunto de recomendaciones basadas en una revisión

sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes¹. Su éxito depende del rigor en su elaboración, así como de las estrategias de diseminación, implantación y actualización.

En los últimos años, con el objetivo de obtener GPC de mayor calidad, diversas instituciones e iniciativas han aportado progresivamente la metodología de su elaboración²⁻⁴. GRADE surgió como una iniciativa internacional con el propósito de optimizar la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones, superando las limitaciones de los sistemas de clasificación previos y proponiendo un sistema nuevo que mejora la trazabilidad y la transparencia del proceso (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Actualmente, más de 70 instituciones, como la Organización Mundial de Salud, la Colaboración Cochrane o el National Institute of Clinical Excellence (NICE) se adhieren o utilizan GRADE en la realización de sus recomendaciones. En nuestro entorno, el Programa de GPC del Sistema Nacional de Salud, coordinado por GuíaSalud (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns>), o la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria también comienzan a introducirlo en la elaboración de recomendaciones. El objetivo del presente artículo es describir las características básicas del sistema GRADE utilizando ejemplos relevantes para atención primaria.

Planteamiento de la pregunta clínica y clasificación de los desenlaces de interés

Las GPC están estructuradas para responder a preguntas clínicas. Una pregunta clínica debe incorporar una población, una intervención a evaluar, un comparador, así como unos desenlaces (resultados) de interés (p. ej., mortalidad o efectos indeseables)⁵. Esta estrategia de formulación de preguntas se conoce con el acrónimo PICO (paciente/intervención/comparación/desenlace [outcome en inglés]), y a pesar de no ser exclusiva del sistema GRADE, es una parte fundamental para aplicarlo.

Si tomamos como ejemplo la GPC para el tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) del Programa de GPC del Sistema Nacional de Salud, una de las preguntas fue: la utilización del mucolítico carbocisteína está justificada en los pacientes con EPOC? Esta pregunta puede estructurarse de la siguiente forma: a) paciente/problema: pacientes con EPOC en fase estable; b) intervención: mucolítico carbocisteína; c) comparación: placebo, y d) desenlaces: número de exacerbaciones y hospitalizaciones, calidad de vida, síntomas respiratorios, tolerancia al ejercicio, mortalidad por cualquier causa y eventos adversos⁶.

En la selección de los desenlaces de interés a evaluar, el grupo elaborador debe considerar aquellos que sean más importantes para los pacientes, así como para otros actores relacionados con la intervención evaluada (p. ej., cuidadores)⁷. Serán estos desenlaces los que deban tenerse en cuenta a la hora de evaluar la calidad de la evidencia y de graduar la fuerza de las recomendaciones. La figura 1

muestra cómo se definieron estos desenlaces en la pregunta sobre el uso de carbocisteína en la GPC de la EPOC.

Identificación de la literatura científica disponible

Cada pregunta de una GPC debe basarse en una revisión sistemática (RS) de la literatura⁷. Las RS permiten presentar de forma resumida la evidencia disponible sobre las intervenciones que se están evaluando. Los resultados de la RS sirven para informar al grupo elaborador, facilitando el juicio entre los beneficios y riesgos de las intervenciones y apoyando la elaboración de recomendaciones en la GPC⁷. La RS puede realizarse por el grupo elaborador, usando los resultados de los estudios individuales disponibles (ensayos clínicos aleatorizados [ECA], estudios observacionales, etc.), o pueden identificarse a través de una búsqueda de la literatura⁸. Independientemente del proceso seguido, es importante que la búsqueda de estudios relevantes cuente con una descripción clara de los criterios para su identificación y selección. Estos criterios deben ser acordes con los componentes de la pregunta planteada.

Evaluación de la calidad de la literatura científica

La evaluación de la calidad de la evidencia nos permite conocer el grado de confianza que tenemos en los resultados de la literatura. En otras palabras, hasta qué punto confiamos o no en los resultados obtenidos en los estudios localizados. Algo muy característico de GRADE es que la evaluación de la calidad de la evidencia se realiza inicialmente para cada uno de los desenlaces de interés. Esto quiere decir que, una vez encontremos los estudios relevantes (p. ej., RS de ECA sobre mucolíticos en EPOC), identificaremos el efecto que tiene la intervención en los desenlaces de interés que hemos elegido (p. ej., mortalidad, frecuencia de exacerbaciones, etc.). Evaluaremos entonces la calidad de la evidencia para cada desenlace de forma individual para, posteriormente, emitir un juicio acerca de la calidad global del conjunto de desenlaces. Esta calidad global se determina tomando la calidad de la evidencia más baja de los desenlaces de interés que se han considerado como claves para la elaboración de las recomendaciones, como explicaremos más adelante. GRADE propone clasificar la calidad de la evidencia en 4 categorías: calidad alta, moderada, baja y muy baja⁹. Estas categorías reflejan un gradiente de confianza en los resultados, así como en que estudios posteriores puedan modificar los resultados disponibles.

De entrada los ECA se consideran como calidad alta y los estudios observacionales como calidad baja. En esta valoración se tienen en cuenta los potenciales limitaciones de los estudios: limitaciones en el diseño y ejecución (riesgo de sesgo), resultados inconsistentes, resultados imprecisos, ausencia de evidencia directa y sesgo de publicación. Tanto para los ECA como para los estudios observacionales se han determinado una serie de factores que pueden aumentar o disminuir la confianza en la estimación del efecto observado (tabla 1).

Puntuación	Tipo de desenlace	Desenlace
9	Desenlaces claves para la toma de decisiones	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos • Calidad de vida • Frecuencia hospitalizaciones • Frecuencia exacerbaciones
8		
7		
6	Desenlaces importantes, pero no claves para la toma de decisiones	<ul style="list-style-type: none"> • Tolerancia al ejercicio • Mortalidad por cualquier causa • Síntomas respiratorios
5		
4		
3	Desenlaces no importantes	<ul style="list-style-type: none"> • Función pulmonar (ej. VEMS1, CVF)
2		
1		

Figura 1 Clasificación de los desenlaces de interés. Uso de carbocisteína en los pacientes con EPOC. El sistema GRADE clasifica los desenlaces mediante una escala de 9 puntos en: claves (7-9), importantes pero no claves (4-6), y poco importantes (1-3)⁵. El grupo de autores de la GPC de EPOC valoraron de forma individual la importancia de los 8 desenlaces y por consenso consideraron un total de 7, entre importantes y claves, a incluir en el proceso de realización de las recomendaciones en esta pregunta⁶. CVF: capacidad vital forzada; VEMS1: volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada.

Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia

Limitaciones en el diseño y ejecución (riesgo de sesgo)

En los ECA se consideran fundamentalmente los siguientes factores: método de generación de la secuencia de aleatorización inapropiado, ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento inadecuado de las intervenciones, pérdidas de seguimiento importantes, ausencia de análisis por intención de tratar y/o descripción selectiva de desenlaces de interés⁹. En el caso de los estudios observacionales, los factores que limitan la confianza (calidad) en los resultados son: criterios inapropiados de selección de la población, medidas de exposición o desenlace inapropiadas, control inadecuado de los factores de confusión o seguimiento incompleto de los pacientes⁹.

Inconsistencia en los resultados

Si existen diferencias entre los resultados de los distintos estudios que han evaluado un desenlace (resultados heterogéneos), y estas diferencias persisten tras haber explorado las razones que podrían explicarlas, se considera que se debe disminuir la calidad de la evidencia. Habitualmente esta variabilidad es debida a que los estudios presentan diferencias en las poblaciones o intervenciones, en la evaluación de los desenlaces o a que presentan diferentes riesgos de

sesgo. En estas circunstancias pueden existir diferencias reales entre las estimaciones del efecto y, por tanto, nuestra confianza disminuye¹⁰.

La GPC para el tratamiento de pacientes con EPOC evaluó la eficacia de la rehabilitación respiratoria en el contexto de una exacerbación. Uno de los desenlaces fue la tolerancia al ejercicio evaluada con la prueba de andar durante 6 min. Una RS que analizó 6 estudios para esta prueba mostró unos resultados muy variables entre los estudios, con intervalos de confianza que no se solapaban, y se objetivó heterogeneidad estadística (fig. 2)¹¹. En situaciones como esta, como en el caso de esta guía, nuestra confianza en los resultados disminuye⁹.

Ausencia de evidencia directa

Es frecuente que ciertas decisiones se basen en estudios con poblaciones, intervenciones o desenlaces distintos a los de nuestra pregunta de interés. También es habitual que no existan estudios que hayan comparado de forma directa 2 o más alternativas terapéuticas¹². Por ejemplo, en la evaluación del efecto de diferentes bisfosfonatos en la prevención de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, una RS comparó la eficacia del ácido zoledrónico respecto a otros fármacos (alendronato, ibandronato y risedronato)¹³. Al no encontrarse estudios que los evaluaran de forma directa, los autores realizaron una comparación

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos, disminuir si	En estudios observacionales, aumentar solo si	Calidad del conjunto de la evidencia
Ensayos clínicos aleatorizados	Alta	Limitaciones en el diseño o la ejecución <ul style="list-style-type: none"> - Importantes - Muy importantes Inconsistencia <ul style="list-style-type: none"> - Importante - Muy importante Incertidumbre en que la evidencia sea directa <ul style="list-style-type: none"> - Importante - Muy importante Imprecisión <ul style="list-style-type: none"> - Importante - Muy importante 	En estudios observacionales, aumentar solo si <ul style="list-style-type: none"> - Fuerza de asociación <ul style="list-style-type: none"> - Fuerte - Muy fuerte - Gradiente dosis-respuesta - Presente Consideración de los posibles factores de confusión que: <ul style="list-style-type: none"> - Habrían reducido el efecto - Sugerirían un efecto espurio si no hay efecto 	Alta Moderada Baja Muy baja
Estudios observacionales	Baja			

Adaptada de: Balshem et al.¹⁴

indirecta a través de ensayos clínicos que comparaban los diferentes fármacos respecto a placebo. En estas comparaciones indirectas el ácido zoledrónico se mostró más eficaz que el resto de bisfosfonatos. Si utilizáramos los resultados de esta RS, al no tratarse de una comparación directa, disminuiría la confianza sobre la superioridad observada del ácido zoledrónico en la prevención de fracturas.

Otro ejemplo lo encontramos en una reciente GPC sobre el tratamiento antitrombótico y prevención de la trombosis, la cual evaluó el uso de las medias de compresión graduada como profilaxis inicial para trombosis pulmonar respecto a su no uso, en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica¹⁴. Sin embargo, a pesar de utilizarse con frecuencia en combinación con otros tratamientos trombo profilácticos, los autores identificaron solo una RS en la que la mayoría de los estudios incluidos fueron realizados en pacientes sometidos a cirugía no ortopédica. El hecho de que la información proveniente de una población diferente a la pregunta de interés hace que disminuya, la confianza en sus resultados¹⁴.

Imprecisión

Para considerar que el efecto de una intervención es impreciso se debe valorar, según las circunstancias, el intervalo de confianza del estimador y el número de eventos o el número de sujetos incluidos. Por ejemplo, en la GPC de la EPOC, una RS mostró que los mucolíticos reducían las hospitalizaciones respecto a placebo (fig. 3). Si nos fijamos en el intervalo de confianza, esta reducción, en términos relativos, puede ser tan importante como un 51% (sin duda recomendaríamos los mucolíticos) o llegar a aumentar 1% las hospitalizaciones (probablemente no recomendaríamos los mucolíticos). Si lo valoramos en términos absolutos, por cada 1.000 pacientes el tratamiento con mucolíticos podría reducir 131 hospitalizaciones o aumentar 3 hospitalizaciones. Si una decisión clínica o recomendación puede cambiar dependiendo de si se tiene en cuenta un extremo u otro del intervalo de confianza, nuestra confianza en la estimación del efecto debería disminuir¹⁵.

Asimismo, incluso con un intervalo de confianza preciso, si el número de episodios o el número de sujetos evaluados son escasos, debería considerarse la necesidad de disminuir la calidad¹⁶. En la RS del ejemplo anterior se evaluó la mortalidad (fig. 4). En los 6 ECA incluidos hubo 26 muertes: 11 en pacientes que recibieron mucolítico y 15 en pacientes que recibieron placebo. Cualquier resultado con este escaso número de episodios es muy incierto, y nuestra confianza en los resultados disminuye¹⁷.

Sesgo de publicación

Cada vez se conoce mejor que hay situaciones en las que podrían existir estudios, principalmente con resultados negativos, que no se han publicado y que por tanto el efecto observado con los estudios disponibles podría estar sobreestimándose. Este potencial sesgo debe sospecharse ante situaciones en las que se dispone de un conjunto de ensayos de pequeño tamaño, positivos y financiados por la industria. En estos casos se podría llegar a reducir la confianza en la estimación de un efecto¹⁷. Para detectar el sesgo de publicación también existen pruebas estadísticas (test de Egger) o gráficas (funnel plot) que podrían proporcionar información complementaria de utilidad.

