



Subsecretaría de Salud Pública  
División de Prevención y Control de Enfermedades, DIPRECE  
División de Planificación Sanitaria, DIPLAS

## **RESUMEN EJECUTIVO**

# Guía de Práctica Clínica Retinopatía del Prematuro



**VERSIÓN COMPLETA** de la Guía de Práctica Clínica Retinopatía del Prematuro  
en:

<http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/>

MINISTERIO DE SALUD. RESUMEN EJECUTIVO GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA RETINOPATIA DEL  
PREMATURO. SANTIAGO: MINSAL.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de  
diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha de Publicación: abril, 2019

## RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

RECOMENDACIONES	GRADO DE RECOMENDACIÓN	CERTEZA EN LA EVIDENCIA
En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500 g sin diagnóstico de retinopatía del prematuro, el Ministerio de Salud SUGIERE detener el tamizaje de búsqueda de retinopatía del prematuro (examen de fondo de ojo) cuando se comprueba vascularización normal en zona III y cumplidas las 37 semanas de EGC por sobre repetir el examen de fondo de ojo hasta la vascularización total de la retina o cumplidas las 45 semanas de EGC.	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○
En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g con retinopatía del prematuro diagnosticada en cualquier estadio con enfermedad plus, estadio 3 en zona I sin plus y estadio 3 en zona II con enfermedad plus, el Ministerio de Salud RECOMIENDA realizar panfotocoagulación láser retinal por sobre no realizar.	FUERTE	ALTA ⊕ ⊕ ⊕ ⊕
En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g con retinopatía del prematuro diagnosticada con necesidad de tratamiento en zona I, retinopatía agresiva posterior o condiciones clínicas que impidan el uso de láser, el Ministerio de Salud SUGIERE usar antiangiogénicos intravítreos por sobre realizar panfotocoagulación láser retinal.	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○
<p><b>Consideraciones adicionales</b></p> <p><i>Los recién nacidos con inestabilidad clínica se benefician en mayor medida del uso de antiangiogénicos, debido a la facilidad de implementar (menos invasivo).</i></p> <p><i>Si bien los antiangiogénicos parecen ser seguros a corto plazo, la exposición sistémica de los órganos a largo plazo son desconocidos.</i></p> <p><i>Si bien son de gran efectividad, no reemplazan a la panfotocoagulación como terapia gold estándar, y su uso debe ser restringido a las indicaciones que especifica la Guía de práctica clínica ( necesidad de tratamiento en zona I, retinopatía agresiva posterior o condiciones clínicas que impidan el uso de láser)</i></p>		
En pacientes con retinopatía del prematuro tratado con cualquier técnica, el Ministerio de Salud SUGIERE realizar seguimiento con examen oftalmológico y estudio sensoriomotor extendiendo el periodo de seguimiento hasta los 8 años por sobre el criterio actual (hasta 2 años)	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○
En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g con retinopatía del prematuro etapa 3 en zona II o III o etapa 1 o 2 en zona I sin plus, el Ministerio de Salud SUGIERE realizar control	CONDICIONAL	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ ○

semanal con oftalmoscopia indirecta o retinografía digital por sobre cada 2 semanas o más con oftalmoscopia indirecta o retinografía digital.

Las recomendaciones fueron formuladas durante el año 2018 utilizando el sistema GRADE.

## 1. DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL PROBLEMA O CONDICIÓN DE SALUD

La Retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad proliferativa de los vasos sanguíneos de la retina, de origen multifactorial, producida por la existencia de una retina inmadura y solo parcialmente vascularizada al producirse el nacimiento prematuro.(9)

La retina humana es avascular hasta las 16 semanas de gestación, después comienza a proliferar una red arteriovenosa que parte en el nervio óptico y que avanza hacia el borde anterior de la retina. A partir de las 32 semanas de gestación, comienza la vascularización de la retina, madurando desde nasal a temporal y avanzando a la zona temporal de la retina hasta las 40-44 semanas postconcepcional. Si ocurre alguna injuria que altere este proceso, como la falta de oxígeno, la vascularización produce comunicaciones, penetrando al humor vítreo, lo que puede provocar un desprendimiento de retina.

La retina inmadura del prematuro puede seguir un proceso de desarrollo normal luego del nacimiento alcanzando la madurez retinal sin desarrollar ROP. En otros casos puede producirse una alteración del proceso de desarrollo retinal normal generando la retinopatía.

### **Epidemiología del problema de salud**

La Retinopatía del prematuro (ROP) es una de las principales causas de ceguera en la infancia, siendo de un 8 a 60% de los ciegos infantiles según los distintos estudios de incidencia en los diferentes países de la región, siendo inversamente proporcional al grado de desarrollo de los países que han reportado datos. Por cada semana más que el bebé permanece en el útero materno, disminuye en un 27 % las probabilidades de presentar ROP.(8)

En países del Mercosur se encontró que la presencia de morbilidades está determinada por la edad gestacional, observándose que el 30,8 % de los prematuros tenían retinopatía del prematuro, el 25% displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante 10,9%, 7,2% hemorragia intraventricular grave, y el 4,6% leucomalacia periventricular y entre los sobrevivientes solo el 47,3% no presentaban ninguna de estas cinco condiciones (7)

La retinopatía del prematuro es una causa importante de ceguera en los países en desarrollo. En Chile, la incidencia de ROP se mantiene en un 20% de niños y niñas, quienes con un 6% requirieron de tratamiento quirúrgico al registro DEIS 2016.

En un estudio realizado en escuelas de ciegos, se demostró que el 18% de los causas era secundaria a ROP, al separar por edad se estableció que en niños mayores de 10 años ROP era responsable del 10% de los casos y en los < 10 años del 24% (3). Según el reporte nacional, entre el 4 a 5% de los niños menores de 1000g. que sobreviven son legalmente ciegos, es decir tienen una visión <20/200, considerando el ojo mejor y con mejor corrección (2).

La pesquisa precoz, mediante la realización de fondo de ojo desde las 4 – 6 semanas de edad en todos los menores de 1500g. y/o < 32 semanas, el que debe repetirse cada 2 semanas o antes según los hallazgos del examen hasta que se cumplan los criterios de alta, permiten un diagnóstico precoz y mejor pronóstico visual.

Esta patología se suele presentar en dos fases: I o aguda y II de proliferación tardía o crónica. Cuando se produce un nacimiento prematuro, el proceso de vasculogénesis, que es el proceso de formación normal de los vasos de la retina, puede alterarse, dado que cambia el ambiente intrauterino de relativa hipoxia y niveles fisiológicos del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), a un ambiente de relativa hiperoxia y bajos en VEGF. La formación de los vasos de la retina se detiene produciéndose una

zona demarcada entre retina vascular y avascular (Fase I: 22-30 semanas de gestación). Como el ojo sigue creciendo sin un crecimiento de los vasos de la retina, se produce hipoxia y aumento de los niveles de VEGF lo cual estimula la angiogénesis (vascularización anormal) entre la retina vascular y avascular (Fase II: 31-45 semanas) (1). En etapas posteriores, estos vasos de neoformación pueden traccionar y desprender la retina y conducir a la ceguera.

La retinopatía del prematuro en sus etapas iniciales puede también regresar en forma espontánea y la retina completar su vascularización en forma normal.

En relación a los factores de riesgo de desarrollar retinopatía, el más reconocido es la prematurez, a menor edad gestacional, mayor riesgo de presentarla, al igual que la condición de gravedad las primeras semanas de vida. En estudios nacionales se ha establecido que el tiempo de estadía hospitalaria, los días de ventilación mecánica y la inestabilidad ventilatoria (episodios de apnea con bradicardia e hipercapnia) se relacionaron con la aparición y gravedad de la ROP (2)

## REFERENCIAS

1. Brian W Fleck et al. Retinopathy of Prematurity: Recent Developments. NeoReviews. Vol 10, N°3; c20-c30 January 2009 .
2. G:Baker Hubbard III: Surgical management of retinopathy of prematurity. Current Opinion in Ophthalmology 2008, 19:384-390.
3. Carmen Giannantonio et al. An Epidemiological Analysis of Retinopathy of Prematurity Over 10 Years. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2008;45:162-167.
4. Kyle J. Eliason, BS, J. Dane Osborn, et al. Incidence, progression, and duration of retinopathy of prematurity in Hispanic and White non-Hispanic infants Journal of AAPOS 2007, 11:447-451.
5. EM Lad, T C Nguyen, et al. Retinopathy of prematurity in the United States.. Ophthalmology 2008;92:320-325.
6. Helen A. Mintz-Hittner and Leah M. Best. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. Current Opinion in Pediatrics 2009, 21:182-187.
7. Fernández y cols. Survival and morbidity of very low birth weight infant in a South American neonatal network. Arch Argent Pediatr 2014, oct; 112(5):405-12.
8. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 2003; 121:1684-94
9. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica RETINOPATÍA DEL PREMATURO. SANTIAGO: Minsal, 2010.

## 2. OBJETIVO Y ALCANCES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

### Objetivo General

Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible acerca del manejo de personas con **Retinopatía del prematuro**

### Tipo de pacientes y escenario clínico

Personas con **Retinopatía del prematuro** que reciben atención en el nivel primario, secundario y terciario de salud en el sector público y privado de salud.

### Usuarios de la Guía

Todos los profesionales de salud con responsabilidades en personas con **Retinopatía del prematuro**: Médicos Neonatólogos, Médicos Pediatras, Médicos y Enfermeras de atención primaria que hacen control de prematuros, Médicos que realizan seguimiento de recién nacidos de alto riesgo, Enfermeras y Matronas de neonatología, Médicos oftalmólogo, Equipo de rehabilitación: Fisiatras, kinesiólogos, terapeutas, psicólogos

## MÉTODOS

Para la elaboración de esta Guía se constituyó un **equipo elaborador** compuesto por: un Coordinador Temático de la Guía; Asesores Metodológicos; Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia; y un Panel de Expertos compuesto por clínicos, referentes del Ministerio de Salud y del Fondo Nacional de Salud (FONASA) y, en los casos que fue posible, personas que tuvieran la patología o condición de salud.

### Evaluación metodológica y revisión de vigencia clínicas de recomendaciones clave de Guías de Práctica Clínica anterior

Para la actualización de la GPC Retinopatía del Prematuro, se realizó una revisión de vigencia de recomendaciones claves de la GPC Retinopatía del Prematuro del año 2010, con el objetivo de identificar las recomendaciones que proponen una acción concreta y que, según la experiencia clínica y el conocimiento de la evidencia actualmente disponible de los miembros del equipo elaborador de la guía, son prácticas que producen más beneficio que daño en la población y no están en desuso. Se consideraron como vigentes al año 2018, las siguientes recomendaciones claves de la GPC Retinopatía del Prematuro del año 2010.

Tabla N° 1: Recomendaciones vigente al 2018, de la GPC Retinopatía del Prematuro del año 2010.
Realizar examen de fondo de ojo (screening) a todos los recién nacidos menores de 32 semanas y/o de 1500g desde las 4-6 semanas de vida.
El primer examen de fondo de ojo debe realizarse a las 4 semanas post nacimiento y no antes de las 31 semanas de edad postconcepcional.
Repetir examen de fondo de ojo hasta la vascularización de la retina.
En pacientes con retinopatía umbral, realizar fotocoagulación con láser.
En pacientes con retinopatía 4A, realizar vitrectomía.
Se hará tratamiento con láser como primera elección al 100% de los niños que lo requieran.

Se debe realizar cirugía vitreoretinal en todos aquellos pacientes, en que habiéndose realizado láser, no se obtuvo el resultado deseado, es decir, no hubo regresión de la enfermedad o ésta evolucionó a un desprendimiento retinal etapa 4A, 4B ó 5 y en aquellos casos que sin intervenciones previas avanzan hacia el desprendimiento de retina.

- ▶ Ver más detalle en [Informe de Vigencia de Recomendaciones de la Guía Anterior 2010](#).

### Definición y priorización de preguntas clínicas

Posteriormente se realizó la definición y priorización de las preguntas para la actualización. El equipo elaborador planteó todas las potenciales preguntas, definiendo claramente la población, intervención y comparación. Luego de un proceso de evaluación se definió que para la presente actualización se responderían las siguientes preguntas:

1. ¿En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500 g sin diagnóstico de retinopatía del prematuro, se debe detener el tamizaje de búsqueda de retinopatía del prematuro (examen de fondo de ojo) cuando se comprueba vascularización normal en zona III y cumplidas las 37 semanas de EGC, en comparación a repetir el examen de fondo de ojo hasta la vascularización total de la retina cumplidas las 45 semanas de EGC?

2.- ¿En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500 g sin retinopatía del prematuro diagnosticada, se debe agregar al tamizaje la retinografía digital para diagnóstico por telemedicina por oftalmólogo, en lugar de realizar tamizaje exclusivamente con oftalmoscopia indirecta por oftalmólogo?.

*- El panel de expertos en su conjunto y de manera presencial decidió eliminar esta pregunta por considerarla no atingente*

3.- ¿En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g sin retinopatía del prematuro diagnosticada, se debe agregar al tamizaje con oftalmoscopia indirecta la retinografía digital para registro, en lugar de realizar tamizaje exclusivamente con oftalmoscopia indirecta por oftalmólogo?

*- El panel de expertos en su conjunto y de manera presencial decidió eliminar esta pregunta.*

4.- ¿En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g con retinopatía del prematuro diagnosticada en cualquier estadio con enfermedad plus, estadio 3 en zona I sin plus y estadio 3 en zona II con enfermedad plus, se debe realizar panfotocoagulación laser retinal, en lugar de no tratar?

5.- ¿En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g con retinopatía del prematuro diagnosticada con necesidad de tratamiento en zona I, retinopatía agresiva posterior y condiciones clínicas que impidan el uso de láser, se debe usar anti angiogénicos intra vítreos, en lugar de hacer panfotocoagulación laser retinal?



6.- ¿En pacientes con retinopatía de los prematuros tratados con cualquier técnica, se debe realizar seguimiento con examen oftalmológico y estudio sensoriomotor hasta los 8 años, en comparación a seguimiento con examen oftalmológico y estudio sensoriomotor hasta los 2 años solamente?

7.- ¿En recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500g con retinopatía del prematuro etapa 3 en cualquier zona o cualquier etapa en zona I, se debe realizar control semanal con oftalmoscopia indirecta o retinografía digital, en comparación a contro, cada 2 semanas o más con oftalmoscopia indirecta o retinografía digital?.

- ▶ Ver más detalle en [Informe de Priorización de preguntas - Guía 2018](#)

### Elaboración de recomendaciones GRADE

Las recomendaciones de esta Guía fueron elaboradas de acuerdo al sistema “Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation” (GRADE) (1). Luego de seleccionadas las preguntas a responder, se realizó la búsqueda y la síntesis de evidencia. Se utilizaron 4 estrategias de **búsqueda y síntesis de evidencia** en función de los resultados u outcomes buscados, a saber:

1. Efectos deseables e indeseables de la intervención versus comparación: La síntesis de evidencia se realizó con el formato de Tabla de Resumen de Hallazgos GRADE (Summary of Findings - SoF) cuando fue posible.
2. Valores y preferencias de los pacientes respecto a la intervención versus comparación.
3. Costos de la intervención y comparación
4. Costo efectividad de la intervención versus comparación.

- ▶ Ver más detalle en [Métodos](#)

Tras generar la búsqueda y síntesis de evidencia, el equipo elaborador **formuló de las recomendaciones** considerando su experiencia clínica o personal, la evidencia respecto a los desenlaces de interés (por ejemplo: mortalidad, días de hospitalización, calidad de vida, etc.), los valores y preferencias de los pacientes, viabilidad de implementación, uso de recursos y costos. Las recomendaciones fueron formuladas durante los meses de diciembre y enero de 2018.

Para asegurar la permanente **vigencia de las recomendaciones** de esta Guía, se generó un sistema de notificación a través de una plataforma que identifica periódicamente estudios (revisiones sistemáticas y estudios primarios) que dan respuesta a las preguntas formuladas.

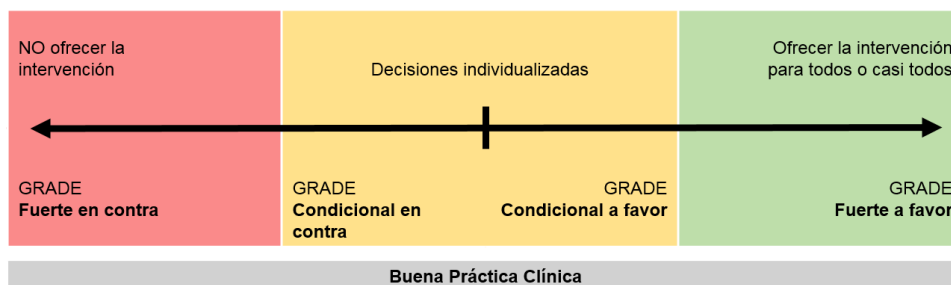
- ▶ [Para mayor detalle consultar Guía de Práctica Clínica Retinopatía del Prematuro” completa.](#)

### 3. CÓMO INTERPRETAR LAS RECOMENDACIONES

El sistema GRADE distingue el grado de la recomendación y certeza de la evidencia sobre la cual se realiza la recomendación.

#### Grado de la recomendación

Las recomendaciones están estructuradas en base a una intervención y una comparación, la intervención es por lo general una intervención innovadora, mientras que la comparación es una intervención que está incorporada en la práctica clínica habitual. Las recomendaciones son clasificadas en recomendaciones fuertes y condicionales, a favor o en contra de la intervención.



Las recomendaciones fuertes y condicionales deben interpretarse de la siguiente manera:

**FUERTE:** Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en **TODOS O EN CASI TODOS LOS CASOS**. No se requiere una evaluación detallada de la evidencia que la soporta. Tampoco es necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicación.

Esta recomendación puede ser **Fuerte a Favor** o **Fuerte en Contra** de la intervención.

**CONDICIONAL:** Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la **MAYORÍA** de los casos, pero se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta la recomendación. Asimismo, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintos pacientes, por lo que el clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus valores y preferencias.

Esta recomendación puede ser **Condicional a Favor** o **Condicional en Contra** de la intervención.

**BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS:** Son recomendaciones relacionadas con intervenciones que corresponden a estándares mínimos y necesarios para la atención en salud. Cuando estas recomendaciones son útiles, no es necesario evaluar la certeza de la evidencia o calificar la fortaleza, y se basarán en la experiencia del panel de expertos.

Estas recomendaciones estarán indicadas como **Buenas Prácticas Clínicas**.

## Certeza de la evidencia

El concepto de certeza de la evidencia se refiere a la confianza que se tiene en que los estimadores del efecto son apropiados para apoyar una recomendación determinada. El sistema GRADE propone cuatro niveles de certeza en la evidencia:

Certeza	Definición
Alta ⊕⊕⊕⊕	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada ⊕⊕⊕○	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente.
Baja ⊕⊕○○	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja ⊕○○○	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

El sistema GRADE considera de certeza alta los ensayos controlados aleatorizados y de baja certeza los estudios observacionales. Hay factores que pueden aumentar o disminuir la certeza de la evidencia inicial establecida a partir del diseño de los estudios:

- a) **Los estudios clínicos aleatorizados bajan la certeza de la evidencia**, si existen limitaciones en el diseño y ejecución del estudio; inconsistencia de los resultados; incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa; imprecisión; y sesgo de publicación o notificación.
- b) **Los estudios observacionales pueden subir en certeza de la evidencia**, si existe asociación fuerte; existencia de gradiente dosis-respuesta; y sesgo residual actuando en dirección contraria.

Ver más detalle en [Manual metodológico Desarrollo de Guías de Práctica Clínica](#).

#### 4. EQUIPO ELABORADOR

El equipo elaborador que ha participado de la presente actualización es responsable, según sus competencias, del conjunto de las preguntas y recomendaciones formuladas.

<b>Coordinador Clínico</b>	Tomas Rojas. Médico Oftalmólogo. Hospital San Juan de Dios. Sociedad Chilena de Oftalmología
<b>Coordinador Temático</b>	Luz Cole. Programa Nacional de Salud de la Infancia. Departamento de Ciclo Vital. División de Prevención y Control de Enfermedades.
<b>Coordinador Metodológico</b>	Patricia Kraemer. Coordinadora Metodológica del Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

##### Panel de expertos

<b>Tomas Rojas</b>	Médico Oftalmólogo. Sociedad Chilena de Oftalmología
<b>Diego Ossandon</b>	Médico Oftalmólogo. Hospital Roberto del Rio. Sociedad Chilena de Oftalmología
<b>Pamela Gallardo</b>	Enfermera. División de Gestión de la Red Asistencial. Ministerio de Salud
<b>Paola Aguilera</b>	Matrona. Departamento Plan de Beneficios. FONASA
<b>Kenneth Johnson</b>	Médico Oftalmólogo. Clínica Santa María.
<b>Dra. Monica Morgues</b>	Médico Pediatra Neonatólogo, Hospital San José. Sociedad Chilena de Oftalmología

##### Asesor metodológico

<b>Ignacio Neumann Burotto</b>	GRADE working group. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Universidad Católica de Chile.
--------------------------------	--

##### Responsables de la búsqueda y síntesis de evidencia

<b>Epistemonikos Foundation<sup>1</sup></b>	Búsqueda de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones
<b>Centro de evidencia UC<sup>1</sup></b>	Gabriel Rada Giacaman; Gonzalo Bravo Soto; Luis Ortiz Muñoz; Macarena Morel Marambio; Rocío Bravo; María Francisca Verdugo. Elaboración de tablas de síntesis de evidencia de los efectos clínicos y magnitud de los beneficios y riesgos de las intervenciones
<b>Patricia Cerda<sup>2</sup></b>	Búsqueda de Valores y preferencias de los pacientes.
<b>Paola Aguilera<sup>3</sup></b>	Búsqueda de Costos de las intervenciones en Chile.

<sup>1</sup> la búsqueda de evidencia fue externalizadas del Ministerio de Salud a través de licitación pública y adjudicada a las empresas señaladas.

<sup>2</sup> Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud

<sup>3</sup> Departamento de Plan de Beneficio. División de Planificación Institucional FONASA

## DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno de los integrantes del equipo colaborador indicó tener potenciales de conflictos de interés.

## Agradecimientos

Se agradece a la Sociedad Chilena de Oftalmología por la coordinación y participación de médicos oftalmólogos que formaron parte del panel de expertos en la actualización de la Guía de Práctica Retinopatía del Prematuro.

## 5. REFERENCIA

1. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Jan 3];66(7):719–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312392>