



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA
COLELITIASIS, COLECISTITIS AGUDA Y
COLEDOCOLITIASIS**

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N° 11

Marzo 2018

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutivo, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Joshi Rosa Magaly Acosta Barriga

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Hector Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo Elaborador

- Edson Guzmán Calderón, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Susana Aranzabar Durand, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Ricardo Cruzalegui Gómez, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Daniel Andrei Vargas Blácido, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Saúl Espinoza Rivera, Hospital I “Higos Urco” - Chachapoyas, EsSalud
- Yeray Trujillo Loli, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Rafael Barreda Celis, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Gian Carlos Mendiola Barrios, Hospital II Alberto Leopoldo Barton Thompson, EsSalud
- Owen Moquillaza Ramos, Red Asistencial Tarapoto EsSalud
- Enrique David More Hernández, Red Asistencial Apurímac, EsSalud
- José Toribio Bautista Vicente, la Red Asistencial Tumbes, EsSalud
- Luis Rodríguez Carranza, Red Asistencial Cajamarca, EsSalud
- Lourdes del Rocío Carrera Acosta, Equipo Técnico del IETSI-EsSalud
- Rommy Novoa Reyes, Consultora Independiente
- Raúl Timaná Ruiz, Asesor del IETSI-EsSalud

Grupo Validador

- Ítalo Landeo Aliaga, Gastroenterólogo, Sociedad de Gastroenterología del Perú
- Ricardo Prochazka Zárate, Gastroenterólogo, Sociedad de Gastroenterología del Perú
- Juan Torreblanca Nava, Gastroenterólogo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Luis Quispe Ojeda, Gastroenterólogo, Hospital II Lima Norte Callao “Luis Negreiros Vega”, EsSalud
- Yatsen Augusto Lock Vargas, Cirujano General, Hospital II Lima Norte Callao “Luis Negreiros Vega”, EsSalud

Revisor Metodológico

- Dr. Álvaro Taype Rondan, Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Equipo Técnico del IETSI-EsSalud.

Revisores Clínicos

- Dr. Augusto Vera Calderón, Gastroenterólogo, Jefe del Servicio de Endoscopia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud, Secretario de Filiales de la Sociedad de Gastroenterología del Perú, Editor Asociado de la Revista de Gastroenterología del Perú.
- Dr. Orlando León Rosales, Gastroenterólogo, Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, EsSalud-La Libertad.
- Dr. Adelmo Migdonio Pintado Baique, Cirujano General, Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo, EsSalud-Lambayeque.

Revisores Externos

- Mariano E. Giménez, Cirujano General, PhD. Profesor de Cirugía de la Cátedra "Taquini" de Cirugía General y Mínimamente Invasiva, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Cátedra de Excelencia en Cirugía Percutánea, Instituto de Estudios Avanzados, Universidad de Estrasburgo, Francia. Director Científico de Cirugía Percutánea, IHU-IRCAD, Estrasburgo, Francia.
- Juan Jaime Herrera Matta FACS, FRCS, MSCGP (Honorario), Cirujano General del Hospital Nacional "Luis N. Sáenz" de la Policía Nacional del Perú, Tutor de Residentes de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener NINGÚN conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación EsSalud de Perú.

Guía de Práctica Clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y manejo de la coledocolitiasis, colecistitis aguda y coledocolitiasis. GPC N°11. Perú, marzo 2018.

Agradecimientos

- Dr. Víctor Suárez Moreno
- Lic. Obst. Stefany Salvador

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz. Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe. Teléfono: +511-2656000, Anexo 1953.

Tabla de Contenido

I.	FINALIDAD	7
II.	OBJETIVOS	7
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	7
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	7
-	a. Nombre y código de CIE-10	7
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	8
-	a. DEFINICIÓN	8
-	b. FISIOPATOLOGÍA	8
-	c. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	9
-	d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	9
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	9
-	a. CUADRO CLÍNICO	9
i.	Signos y Síntomas	9
ii.	Interacción cronológica	10
iii.	Gráficos, diagramas, fotografías	10
-	b. DIAGNÓSTICO	10
-	c. MANEJO	10
-	d. COMPLICACIONES	10
-	e. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	10
-	f. CUADRO CLÍNICO	11
i.	Signos y Síntomas	11
ii.	Interacción cronológica	11
iii.	Gráficos, diagramas, fotografías	11
-	g. DIAGNÓSTICO	11
-	h. MANEJO	11
-	i. COMPLICACIONES	13
-	j. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	13
-	k. CUADRO CLÍNICO	14
i.	Signos y Síntomas	14
ii.	Interacción cronológica	14
iii.	Gráficos, diagramas, fotografías	14
-	l. DIAGNÓSTICO	14
-	m. MANEJO	15

- n. COMPLICACIONES	15
- o. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	15
- p. FLUJOGRAMAS	16
VII. ANEXOS	19
- Anexo N°1: Recomendaciones Claves	19
- Anexo N°2: Desarrollo metodológico.....	22
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO
DE COLELITIASIS, COLECISTITIS AGUDA Y COLEDOCOLITIASIS**

VERSIÓN CORTA

I. FINALIDAD

- Contribuir a mejorar la calidad de vida y disminuir la morbilidad y mortalidad de las personas con colelitiasis, colecistitis aguda y coledocolitiasis.

II. OBJETIVOS

- Establecer recomendaciones basadas en la evidencia de diagnóstico y tratamiento de la colelitiasis colecistitis aguda y coledocolitiasis.
- Contribuir al diagnóstico oportuno y al adecuado manejo de los pacientes adultos con colelitiasis, colecistitis aguda y coledocolitiasis.
- Optimizar el manejo de recursos destinados a personas con colelitiasis, colecistitis aguda y coledocolitiasis en EsSalud.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de pacientes con colelitiasis, colecistitis aguda y coledocolitiasis incluyendo médicos clínicos generales, médicos internistas, gastroenterólogos, emergenciólogos, cirujanos generales, radiólogos, enfermeros, especialistas en salud pública, médicos residentes, especialistas en efectividad clínica y gestión en salud, así como personal de salud en todos los niveles de atención de EsSalud, según corresponda.

Asimismo, podrá ser utilizada como referencia para internos de medicina, internos de enfermería, otros profesionales de la salud y pacientes.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

- Diagnóstico y manejo de colelitiasis, colecistitis aguda y coledocolitiasis.
 - a. Nombre y código de CIE-10
 - Colelitiasis (K80.0)
 - Coledocolitiasis (K80.5)
 - Colecistitis aguda (K81.0)
 - Colecistitis crónica (K81.1)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

a. DEFINICIÓN

- ***Colelitiasis asintomática:*** Se conoce como colelitiasis a la presencia de cálculos en la vesícula biliar sin desarrollar síntomas, siendo el diagnóstico un hallazgo indirecto de un examen de imágenes de la región abdominal.
- ***Cólico biliar:*** Es el dolor abdominal generado por la contracción de la vesícula y movilización de los cálculos o el barro biliar hacia el conducto cístico, produciendo su obstrucción transitoria. Los síntomas aparecen durante la obstrucción del cístico y posteriormente ceden. En la mayoría de los pacientes (59%) cursa como dolor en el hipocondrio derecho o el epigastrio. En un 24% el dolor puede ser torácico. El dolor es constante, de intensidad variable, puede irradiarse hacia la escápula derecha y asociarse a diaforesis, náuseas y vómitos.
- ***Colecistitis crónica:*** Consiste en una inflamación crónica de la pared de la vesícula. Los síntomas suelen ser leves e inespecíficos, entre los que destacan distensión abdominal y dolor sordo en hipocondrio derecho o epigastrio, ocasionalmente irradiado a la escápula derecha.
- ***Colecistitis aguda:*** Es una de las complicaciones de la colelitiasis, desencadenado por la obstrucción persistente del conducto cístico. Esto conlleva un aumento de la presión intravesicular, con el consiguiente riesgo de isquemia parietal, produciendo una inflamación de la pared vesicular asociada a infección de la bilis.
- ***Coledocolitiasis:*** Es el hallazgo de cálculos vesiculares en el conducto colédoco, que sucede a consecuencia de la migración de los cálculos de la vesícula biliar. La coledocolitiasis puede manifestarse por dolor abdominal e ictericia

b. FISIOPATOLOGÍA

Los cálculos biliares de colesterol se forman principalmente debido a la secreción excesiva de colesterol por las células hepáticas y la hipomotilidad o el deterioro del vaciado de la vesícula biliar.

Los síntomas y las complicaciones de la colelitiasis se producen cuando las piedras obstruyen el conducto cístico, los conductos biliares o ambos. La obstrucción temporal del conducto produce dolor cólico biliar, pero por lo general es de corta duración. Esto se conoce como colelitiasis sintomática. La obstrucción persistente del conducto puede provocar una colecistitis aguda. A veces, un cálculo biliar puede pasar a través del conducto cístico y alojarse e impactar en el conducto biliar común, causando obstrucción e ictericia. Esta complicación se conoce como coledocolitiasis.(1)

c. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En el Perú, un estudio en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins estima que la incidencia de la colelitiasis es alrededor del 10%, sin embargo, esto puede variar según la ubicación geográfica (2). Teniendo como complicaciones la colangitis hasta en un 30% y pancreatitis hasta en un 11%. Además, se estima que alrededor del 14% de la población es portadora asintomática de cálculos en la vesícula, siendo más frecuente en mujeres (3).

La mayoría de las personas con cálculos en la vesícula biliar, no desarrollan síntomas y el diagnóstico se realiza de forma incidental al realizar un examen diagnóstico de imágenes en la región abdominal. Las personas con cálculos de la vesícula biliar asintomáticos pueden nunca desarrollar síntomas o complicaciones. El desarrollo de síntomas puede manifestarse como dolor abdominal, cólico biliar, acompañarse de fiebre: colecistitis aguda o ictericia si el cálculo obstruye la vía biliar: coledocolitiasis.

d. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Aunque nuestra búsqueda sistemática no encontró estudios que indicaran factores para colelitiasis, se ha descrito mayor prevalencia de colelitiasis en mujeres de 30-59 años de edad, personas obesas y mujeres multíparas. (4)

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

Colelitiasis: Recomendaciones y Buenas Prácticas Clínicas

a. CUADRO CLÍNICO

i. Signos y Síntomas

Muchos pacientes con cálculos biliares no manifiestan síntomas y son descubiertos de manera incidental. Sin embargo, con el paso de los años los cálculos biliares asintomáticos pueden desarrollar complicaciones que presentaran diversos síntomas dependiendo de la patología. (1)

Patología	Síntomas y signos
Colelitiasis	√ Dolor en cuadrante superior derecho del abdomen
Colecistitis aguda	√ Masa, dolor, hipersensibilidad en cuadrante superior derecho. Fiebre > 38°C
Coledocolitiasis	√ Ictericia

- Sospechar colelitiasis sintomática en pacientes con dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen.

Punto de buena práctica clínica

- ii. Interacción cronológica
No aplica
- iii. Gráficos, diagramas, fotografías
No aplica

b. DIAGNÓSTICO

- Utilizar el ultrasonido abdominal para el diagnóstico de colelitiasis sintomática.

Punto de buena práctica clínica

c. MANEJO

- Explicar a las personas con colelitiasis asintomática, quienes tienen una vesícula biliar y árbol biliar normal, que no necesitan tratamiento a menos que desarrollen síntomas.

Punto de buena práctica clínica

- Considerar la indicación de colecistectomía laparoscópica en personas con colelitiasis asintomática que pertenezcan a alguno de los siguientes grupos:
 - Sospecha o riesgo de malignidad
 - Litiasis asociadas a pólipo(s) > a 1 cm de diámetro
 - Vesícula biliar calcificada (porcelana)
 - Cálculo(s) \geq a 3 cm.
 - Colelitiasis asintomática asociada a coledocolitiasis
 - Pacientes trasplantados (antes o durante el trasplante)
 - Condiciones hemolíticas crónicas (anemia de células falciformes)

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con cólico biliar agudo, recomendamos el uso de AINE como primera línea de tratamiento y el uso de antiespasmódicos como segunda línea.

Recomendación débil a favor, Calidad de la evidencia baja

- Los pacientes con cólico recurrente (dos o más episodios en los últimos tres meses) tendrán prioridad para colecistectomía laparoscópica.

Punto de buena práctica clínica

d. COMPLICACIONES

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

e. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

Colecistitis Aguda: Recomendaciones y Buenas Prácticas Clínicas

f. CUADRO CLÍNICO

i. Signos y Síntomas

- Sospechar de colecistitis aguda en pacientes que reúnan un criterio A más un criterio B de los criterios de *Tokyo Guidelines 2018*. (5)

Punto de buena práctica clínica

Tabla: Criterios diagnósticos de colecistitis aguda según TG18/TG13
<p>A. Signos locales de inflamación (1) Signo Murphy, (2) Masa, dolor, sensibilidad en cuadrante superior derecho</p> <p>B. Signos sistémicos de inflamación (1) Fiebre, (2) PCR elevado, (3) Leucocitos elevados</p> <p>C. Hallazgos de imágenes Hallazgos de imágenes característicos de colecistitis aguda</p>
<p>Sospecha diagnóstica: Un ítem A + un ítem B</p> <p>Diagnóstico definitivo: Un ítem A + un ítem B + C</p>
<p><i>Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 2017.</i></p>

ii. Interacción cronológica

No aplica

iii. Gráficos, diagramas, fotografías

No aplica

g. DIAGNÓSTICO

- En adultos con sospecha de colecistitis aguda, recomendamos realizar ultrasonido abdominal para confirmar el diagnóstico de colecistitis aguda.

Recomendación débil a favor, Calidad de evidencia muy baja.

h. MANEJO

- En pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda iniciar medidas de soporte general y antibioticoterapia.

Punto de buena práctica clínica

- Establecer el grado de severidad de la colecistitis aguda en leve, moderada o severa; según los criterios Tokyo 2018.

Punto de buena práctica clínica

Tabla. Criterios de severidad de colecistitis aguda

<p>Grado III (Severa) Al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disfunción cardiovascular: hipotensión en tratamiento con dopamina \geq 5ug/kg/min o cualquier dosis de norepinefrina 2. Disfunción neurológica: alteración de la conciencia 3. Disfunción respiratoria: $PaO_2/FiO_2 < 300$ 4. Disfunción renal: oliguria, creatinina sérica > 2.0 mg/dL 5. Disfunción hepática: INR > 1.5 6. Disfunción hematológica: Plaquetas $< 100,000/mm^3$ <p>Grado II (Moderada) Al menos uno de los siguientes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Glóbulos blancos $> 18,000/mm^3$ 2. Masa dolorosa palpable en el cuadrante superior derecho 3. Duración de síntomas > 72 horas 4. Marcada inflamación local (gangrena, enfisema, absceso pericolecístico o hepático, peritonitis biliar) <p>Grado I (Leve)</p> <p>No reúne los criterios del Grado II o grado III. Pueden ser definidas como una colecistitis aguda en un paciente sano sin disfunción de órganos.</p>

- En los pacientes con colecistitis aguda leve o moderada, recomendamos realizar colecistectomía laparoscópica dentro de los 7 días posteriores al inicio de síntomas.

Recomendación débil a favor, Calidad de la evidencia muy baja

- En los pacientes con colecistitis aguda moderada se evaluará la respuesta a las medidas de soporte general y antibioticoterapia, y de acuerdo a esto se evaluará el valor de los índices de CCI y ASA, de la siguiente manera:
 - Con buena respuesta a las medidas de soporte:
 - Si tiene $CCI \leq 5$ y/o $ASA \leq II$ Realizar Colecistectomía temprana.
 - Si tiene $CCI \geq 6$ y/o $ASA \geq III$, realizar colecistectomía diferida
 - Con falla al tratamiento de soporte:
 - Realizar colecistostomía

Punto de buena práctica clínica

Tabla. Índice de comorbilidad de Charlson y Criterios ASA

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON CCI	CRITERIOS ASA
<p>Puntaje asignado por enfermedad</p> <p>1: Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conectivo, enfermedad por úlcera péptica, hepatitis leve, Diabetes mellitus no complicada.</p> <p>2: Hemiplejia, enfermedad renal crónica estadio 3 al 4, diabetes mellitus con daño de órgano blanco, tumor sólido, leucemia, linfoma maligno.</p> <p>3: Enfermedad severa o moderada del hígado.</p> <p>6: Tumor sólido metastásico, HIV estadio SIDA.</p>	<p>ASA I: Paciente sano</p> <p>ASA II; Paciente con leve enfermedad sistémica (fumador, alcohólico social, embarazo).</p> <p>ASA III; Paciente con enfermedad sistémica severa.</p> <p>ASA IV: Paciente con enfermedad sistema que amenaza su vida.</p> <p>ASA V: Paciente moribundo que no tiene expectativa de sobrevivir sin la cirugía.</p> <p>ASA VI: Muerte cerebral declarada cuyos órganos pueden ser otorgados para donación.</p>

- Ofrecer colecistostomía a los pacientes con colecistitis aguda severa para el manejo cuando:
 - La colecistectomía no es una opción apropiada
 - No se ha tenido éxito con el manejo conservador.

Punto de buena práctica clínica

- Reconsiderar colecistectomía en pacientes que han tenido colecistostomía cuando estén aptos para cirugía.

Punto de buena práctica clínica

- Ponderar dentro de la decisión de colecistectomía temprana, las características clínicas y personales del paciente, la disponibilidad de recursos y las condiciones del sistema de salud local.

Punto de buena práctica clínica

i. COMPLICACIONES

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

j. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

Coledocolitiasis: Recomendaciones y Buenas Prácticas Clínicas

k. CUADRO CLÍNICO

i. Signos y Síntomas

- Se recomienda utilizar los criterios de la escala de ASGE para valorar el riesgo de coledocolitiasis.

Recomendación Fuerte a favor, Calidad de evidencia Baja

Tabla. Criterios ASGE 2010 para valorar el riesgo de coledocolitiasis

Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de cualquier predictor muy fuerte - Presencia de dos predictores fuertes 	<ul style="list-style-type: none"> - El resto de los pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de cualquier tipo de predictores
Muy fuertes		
<ul style="list-style-type: none"> • Cálculo en el colédoco evidenciado por US • Clínica de colangitis ascendente • Bilirrubina > 4 mg/ dL 		
Fuertes		
<ul style="list-style-type: none"> • Dilatación del conducto biliar común en la US (>6 mm con la vesícula in situ) • Nivel de bilirrubina 1,8- 4mg/dL 		
Moderados		
<ul style="list-style-type: none"> • Exámenes bioquímicos hepáticos anormales diferentes a la bilirrubina • Clínica de pancreatitis biliar • Edad mayor a 55 años • Pancreatitis clínica 		

ii. Interacción cronológica

No aplica

iii. Gráficos, diagramas, fotografías

No aplica

l. DIAGNÓSTICO

- Si se sospecha otras patologías además de cálculos de vías biliares, referir al médico gastroenterólogo o al médico internista para investigaciones adicionales.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con riesgo bajo de coledocolitiasis según la escala ASGE, no realizar exámenes diagnósticos adicionales.

Punto de buena práctica clínica

- En pacientes con riesgo intermedio de coledocolitiasis según la escala de ASGE, sugerimos el uso de: Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética (CRM) o ultrasonografía endoscópica para realizar el diagnóstico definitivo.

Recomendación débil a favor, Calidad de Evidencia Baja

- En pacientes con riesgo alto de coledocolitiasis según la escala de ASGE, consideramos no realizar exámenes diagnósticos adicionales y sugerimos manejo de acuerdo al diagnóstico.

Punto de buena práctica clínica

m. MANEJO

- En pacientes con diagnóstico de coledocolitiasis sugerimos realizar la exploración de vías biliares por vía quirúrgica al momento de la colecistectomía laparoscópica, o mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

Recomendación débil a favor, Calidad de evidencia muy baja.

- De preferencia realizar la CPRE antes del drenaje/limpieza de las vías biliares por vía quirúrgica.

Punto de buena práctica clínica

- Si las vías biliares no se pueden liberar con CPRE, utilizar una endoprótesis biliar o sonda naso biliar para lograr drenaje, si es posible, como una medida temporal hasta el drenaje definitivo de forma endoscópica o quirúrgica, o considerar la posibilidad de drenaje por radiología intervencionista.

Punto de buena práctica clínica

n. COMPLICACIONES

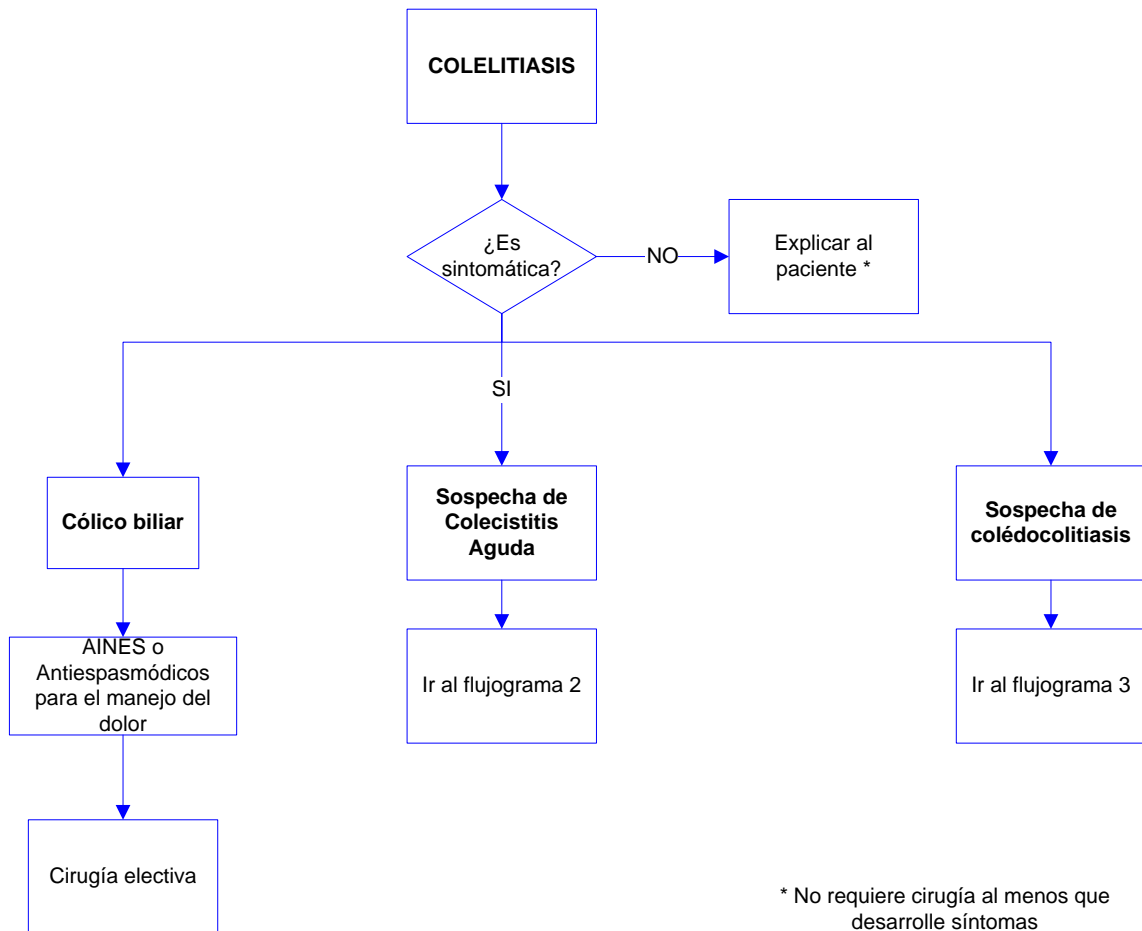
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

o. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

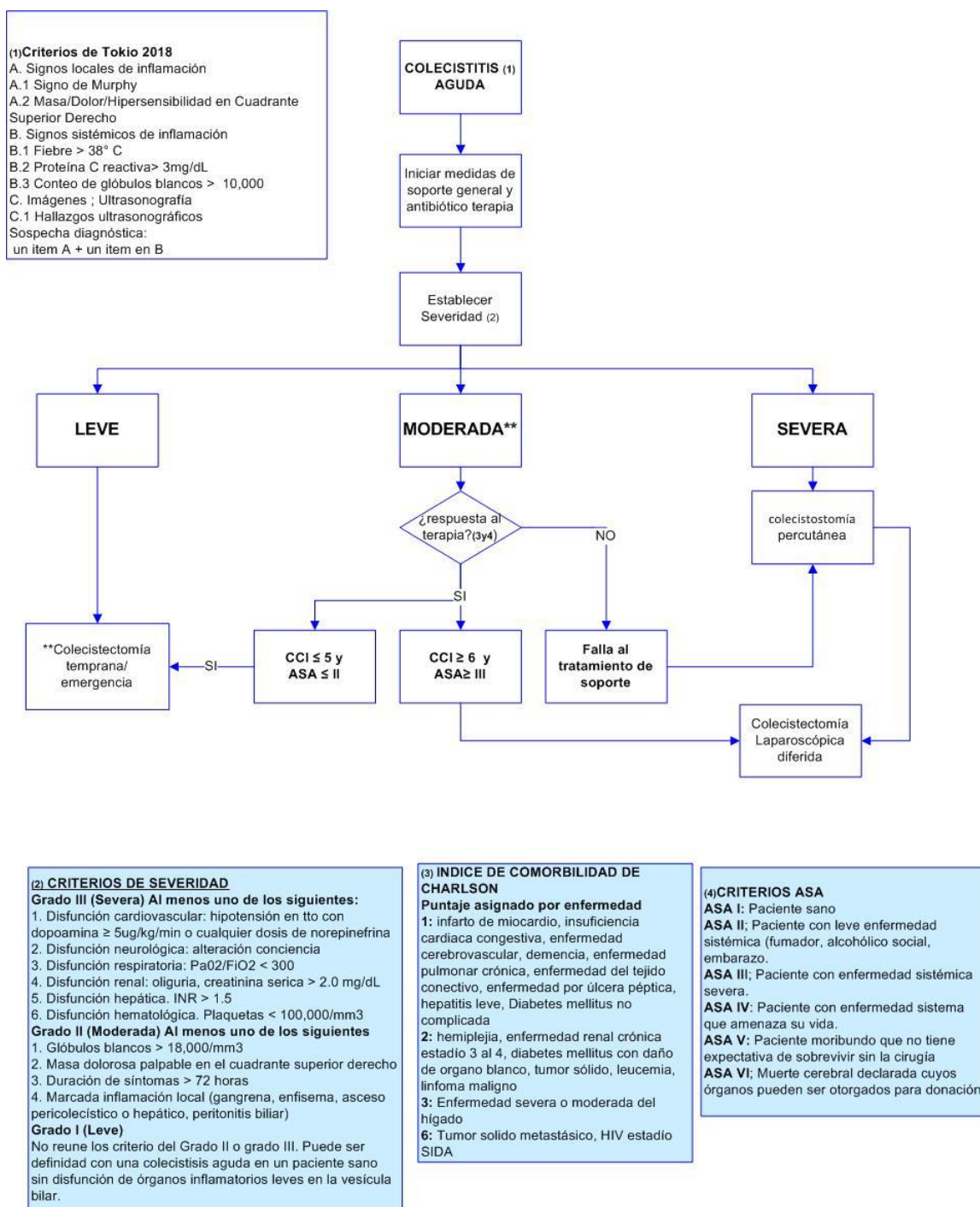
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

p. FLUJOGRAMAS

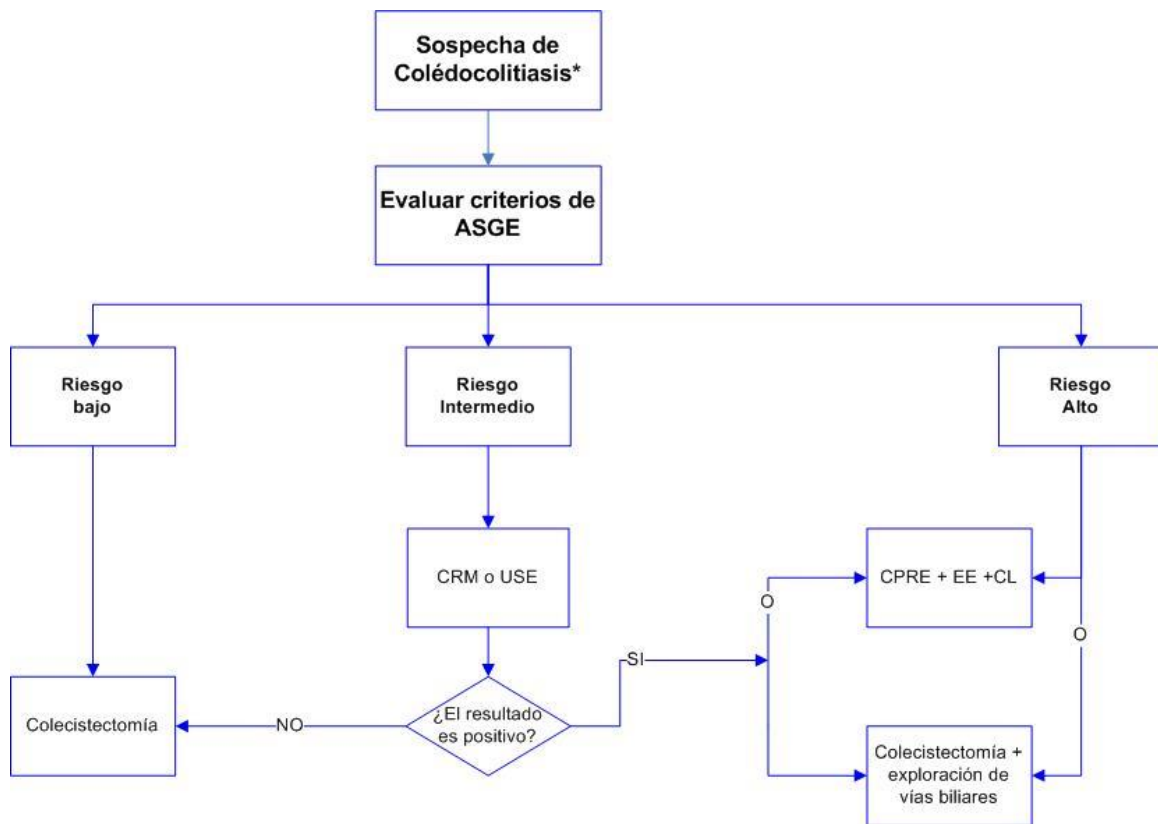
Manejo de coleditiasis



Manejo de colecistitis aguda



Manejo de coledocolitiasis



Criterios ASGE 2010
Predictores muy fuertes
 Cálculo en el colédoco evidenciado por Ultrasonografía abdominal
 Clínica de colangitis ascendente
 Bilirrubina > 4 mg/ dL
Predictores fuertes
 Dilatación del conducto biliar común en la US (>6 mm con la vesícula in situ)
 Nivel de bilirrubina 1,8- 4mg/dL
Predictores moderados
 Exámenes bioquímicos hepáticos anormales diferentes a la bilirrubina
 Clínica de pancreatitis biliar
 Edad mayor a 55 años

Riesgo alto:
 Presencia de cualquier predictor muy fuerte
 Presencia de dos predictores fuertes
Riesgo bajo
 ausencia de predictores
Riesgo intermedio
 el resto de pacientes

CRM; Colangio Resonancia Magnética
USE; Ultrasonografía Endoscópica
CPRE; Colangio pancreatografía retrógrada endoscópica
EE; Esfincterectomía

VII. ANEXOS

Anexo N°1: Recomendaciones Claves

COLELITIASIS	
1. ¿Qué signos, síntomas y factores de riesgo deben alertar a sospechar de coledocistitis sintomática?	
Sospechar coledocistitis sintomática en pacientes con dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
2. ¿Cuál es la estrategia más precisa para diagnosticar coledocistitis en adultos que se sospecha de esa condición?	
Utilizar el ultrasonido abdominal para el diagnóstico de coledocistitis sintomática.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
3. ¿Qué estrategias se deberían usar para manejar coledocistitis asintomática?	
Explicar a las personas con coledocistitis asintomática, quienes tienen una vesícula biliar y árbol biliar normal, que no necesitan tratamiento a menos que desarrollen síntomas.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
<p>Considerar la indicación de colecistectomía laparoscópica en personas con coledocistitis asintomática que pertenezcan a alguno de los siguientes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sospecha o riesgo de malignidad <ul style="list-style-type: none"> ○ Litiasis asociadas a pólipo(s) > a 1 cm de diámetro ○ Vesícula biliar calcificada (porcelana) • Cálculo(s) ≥ a 3 cm. • Coledocistitis asintomática asociada a coledocolitiasis • Pacientes trasplantados (antes o durante el trasplante) • Condiciones hemolíticas crónicas (anemia de células falciformes) 	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
4. ¿Cuál es el mejor tratamiento para el cólico biliar?	
En pacientes con cólico biliar agudo, recomendamos el uso de AINE como primera línea de tratamiento y el uso de antiespasmódicos como segunda línea.	Recomendación débil Calidad de la evidencia; baja
Los pacientes con cólico recurrente (dos o más episodios en los últimos tres meses) tendrán prioridad para colecistectomía laparoscópica.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
COLECISTITIS AGUDA	

<p>5. ¿Qué signos, síntomas y factores de riesgo deben alertar al médico clínico a sospechar de colecistitis aguda?</p>	
<p>Sospechar de colecistitis aguda en pacientes que reúnan un criterio A más un criterio B de los criterios de <i>Tokyo Guidelines</i> 2018.</p>	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>
<p>6. ¿Cuál es la mejor estrategia para diagnosticar colecistitis aguda en adultos que se sospecha de esa condición</p>	
<p>En adultos con sospecha de colecistitis aguda, recomendamos realizar ultrasonido abdominal para confirmar el diagnóstico de colecistitis aguda.</p>	<p>Recomendación Débil. Calidad de evidencia muy baja.</p>
<p>7. ¿Tiene la colecistectomía temprana frente a colecistectomía diferida mejores resultados para el tratamiento de la colecistitis aguda?</p>	
<p>En pacientes con diagnóstico de colecistitis aguda iniciar medidas de soporte general y antibioticoterapia.</p>	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>
<p>Establecer el grado de severidad de la colecistitis aguda en leve, moderada o severa; según los criterios Tokyo 2018.</p>	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>
<p>En los pacientes con colecistitis aguda leve o moderada, recomendamos realizar colecistectomía laparoscópica dentro de los 7 días posteriores al inicio de síntomas.</p>	<p>Recomendación débil. Calidad de Evidencia: Muy baja</p>
<p>En los pacientes con colecistitis aguda moderada se evaluará la respuesta a las medidas de soporte general y antibioticoterapia, y de acuerdo a esto se evaluará el valor de los índices de CCI y ASA, de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con buena respuesta a las medidas de soporte: <ul style="list-style-type: none"> - Si tiene CCI ≤ 5 y/o ASA \leq II Realizar Colecistectomía temprana. - Si tiene CCI ≥ 6 y/o ASA \geq III, realizar colecistectomía diferida • Con falla al tratamiento de soporte: <ul style="list-style-type: none"> - Realizar colecistostomía 	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>
<p>Ofrecer colecistostomía a los pacientes con colecistitis aguda severa para el manejo cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La colecistectomía no es una opción apropiada • No se ha tenido éxito con el manejo conservador. 	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>
<p>Reconsiderar colecistectomía en pacientes que han tenido colecistostomía cuando estén aptos para cirugía.</p>	<p><i>Punto de buena práctica clínica</i></p>

Ponderar dentro de la decisión de colecistectomía temprana, las características clínicas y personales del paciente, la disponibilidad de recursos y las condiciones del sistema de salud local	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
COLEDOCOLITIASIS	
8. ¿Es la escala ASGE útil para valorar el riesgo de coledocolitiasis?	
Se recomienda utilizar los criterios de la escala de ASGE para valorar el riesgo de coledocolitiasis.	Recomendación Fuerte. Calidad de evidencia Baja
9. ¿Cuál es la estrategia más precisa para diagnosticar coledocolitiasis en adultos que se sospecha de esa condición?	
Si se sospecha otras patologías además de cálculos de vías biliares, referir al médico gastroenterólogo o al médico internista para investigaciones adicionales.	<i>Puntos de buena práctica clínica</i>
En pacientes con riesgo bajo de coledocolitiasis según la escala ASGE, no realizar exámenes diagnósticos adicionales	<i>Puntos de buena práctica clínica</i>
En pacientes con riesgo intermedio de coledocolitiasis según la escala de ASGE, sugerimos el uso de: Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética (CRM) o ultrasonografía endoscópica para realizar el diagnóstico definitivo.	Recomendación débil a favor. Calidad de Evidencia Baja
En pacientes con riesgo alto de coledocolitiasis según la escala de ASGE, consideramos no realizar exámenes diagnósticos adicionales y sugerimos manejo de acuerdo al diagnóstico.	Punto de buena práctica clínica
10. ¿Qué estrategias se deberían usar para manejar coledocolitiasis?	
En pacientes con diagnóstico de coledocolitiasis sugerimos realizar la exploración de vías biliares por vía quirúrgica al momento de la colecistectomía laparoscópica, o mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).	Recomendación Débil Calidad de evidencia muy baja.
De preferencia realizar la CPRE antes del drenaje/limpieza de las vías biliares por vía quirúrgica.	<i>Punto de buena práctica clínica</i>
Si las vías biliares no se pueden liberar con CPRE, utilizar un catéter (stent) biliar o sonda naso biliar para lograr drenaje, si es posible, como una medida temporal hasta el drenaje definitivo de forma endoscópica o quirúrgica, o considerar la posibilidad de drenaje por radiología intervencionista	<i>Punto de buena práctica clínica</i>

Anexo N°2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 y en el Manual de adopción de guías de práctica clínica basadas en evidencia de EsSalud del 2016 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

A. Conformación del Grupo elaborador de guías (GEG)

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Colelitiasis, Colecistitis Aguda y Coledocolitiasis. El GEG quedó conformado por los siguientes miembros:

- Expertos del Seguro Social de Salud
- Expertos metodólogos
- Profesionales del IETSI

B. Declaración de conflictos de intereses

Los miembros del GEG firmaron una declaración de conflictos de intereses. Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

C. Formulación de las preguntas

Se elaboraron preguntas PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace) conjuntamente con los expertos clínicos.

El GEG desarrolló 10 preguntas clínicas:

Tabla N°1 Preguntas Clínicas

Temas	N°	Preguntas
Colelitiasis	Pregunta 1	¿Qué signos, síntomas y factores de riesgo deben alertar al médico clínico a sospechar de colelitiasis sintomática?
	Pregunta 2	¿Cuál es la estrategia más precisa para diagnosticar colelitiasis en adultos que se sospecha de esa condición?
	Pregunta 3	¿Qué estrategias se deberían usar para manejar colelitiasis asintomática?

	Pregunta 4	¿Cuál es el tratamiento del cólico biliar en la fase aguda?
Colecistitis aguda	Pregunta 5	¿Qué signos, síntomas y factores de riesgo deben alertar al médico clínico a sospechar de colecistitis aguda?
	Pregunta 6	¿Cuál es la mejor estrategia para diagnosticar colecistitis aguda en adultos que se sospecha de esa condición?
	Pregunta 7	¿Qué estrategias se deberían usar para manejar la colecistitis aguda?
Coledocolitiasis	Pregunta 8	¿Es la escala ASGE útil para valorar el riesgo de coledocolitiasis?
	Pregunta 9	¿Cuál es la estrategia más precisa para diagnosticar coledocolitiasis en adultos que se sospecha de esa condición?
	Pregunta 10	¿Qué estrategias se deberían usar para manejar la coledocolitiasis?

Para profundizar en la estructura de las preguntas clínicas en formato PICO, ver la versión en extenso de la guía.

D. Identificación de desenlaces

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO.

Para profundizar en la calificación de los desenlaces, ver la versión en extenso de la guía.

E. Búsqueda de Evidencia

E.1. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

La búsqueda de GPC siguió los siguientes pasos, que fueron desarrollados de manera sistemática para recolectar guías de los últimos 5 años (periodo 2012-2017). Estos pasos fueron realizados durante julio del 2017, previamente se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de la guía; se utilizaron los términos “gallstone disease”, “cholelithiasis”, “cholecystitis”, “cálculos biliares”, “colelitiasis” o “colecistitis” en los siguientes buscadores de Guías de Práctica Clínica:

Como primer paso, se buscaron GPC en los Organismos recopiladores de GPC:

- Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Clinical Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, #2)
- National Institute for Health Care Excellence

Como segundo paso, se buscó en los Organismos elaboradores de GPCs:

- Guidelines International Network (GIN)
- Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP)

Como tercer paso, se buscó en las Bases de datos biomédicas y otras bases:

- Pubmed-medLine
- EMBASE
- Scopus
- Web of Science
- Cochrane

Siguiendo los pasos descritos, encontramos cuatro (02) GPC que cubren el tema de enfermedad por cálculos biliares, que se aprecian en la tabla N°2.

E.2. Evaluación preliminar de las Guías de Práctica Clínica

La evaluación preliminar de las GPC identificadas fue calificada en base a la búsqueda de información de múltiples bases de datos, replicabilidad de la búsqueda de evidencia primaria, descripción del proceso de desarrollo de la Guía, información de conformación del grupo de autores, recomendaciones basadas en la evidencia encontrada, año de publicación, similitud con nuestra población objetivo y por último coincidencia con nuestro tópico de estudio. De esta manera, fueron 2 GPC que cumplieron con los criterios de evaluación preliminar

Tabla N° 2. Guías de Práctica Clínica preseleccionadas

Nombre de la guía	Año	País o región	Institución	Población	Enfoque
NICE 188 • Gallstone Disease: Diagnosis and Management of Cholelithiasis, Cholecystitis and Choledocholithiasis (11)	2014	Inglaterra	NICE	Pacientes con litiasis de las vías biliares	Diagnóstico y Manejo de Colelitiasis, Colecistitis y coledocolitiasis
TG14: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. (14)	2018	Japón	Tokyo Guidelines Revision Committee	Pacientes con litiasis de las vías biliares	Manejo de Colangitis y colecistitis aguda

Para profundizar en la búsqueda de guías y la selección por criterios preliminares, ver la versión en extenso de la guía.

F. Evaluación de la Calidad Metodológica de las GPCs identificadas

Dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). Posteriormente, los metodólogos discutieron los ítems de AGREE – II con diferencias mayores a 2 puntos en cada GPC para llegar a un consenso, y un tercer consultor participaría cuando no hubiese acuerdo. Sólo aquellas GPC con un puntaje aprobatorio, es decir, puntaje mayor de 60% según AGREE-II, fueron incluidas en el proceso de adaptación. Para ello se consideró que deben cumplir las siguientes condiciones:

- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 1 (alcance y objetivos)
- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 3 (rigor metodológico)

Las GPC seleccionadas mediante esta herramienta fueron:

- NICE: Gallstone disease. Diagnosis and management of cholelithiasis, cholecystitis and choledocholithiasis.
- TG18: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and chcystitis.

Para profundizar en la evaluación de la calidad metodológica con el Instrumento AGREE II, ver la versión en extenso y sus anexos de la guía.

G. Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación

Los metodólogos construyeron una matriz general de preguntas y recomendaciones por cada pregunta clínica PICO. Esta información fue importante para detectar cuál de las GPC seleccionadas responden las preguntas clínicas PICO y además informan sobre coincidencias o diferencias entre las GPC seleccionadas.

Para profundizar en la construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación, ver la versión en extenso de la guía.

H. Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta

Posteriormente a la selección de GPC de calidad adecuada realizada mediante la evaluación preliminar de GPC y la aplicación de la herramienta AGREE-II, se procedió a la evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta clínica PICO. Las preguntas, cuyas estrategias de búsqueda son adecuadas o insuficientes de acuerdo al Anexo N°12 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA.

Para la actualización de la evidencia científica se usó la base de datos biomédicos Medline, mediante el buscador Pubmed; cubriendo el período desde el momento final de la

búsqueda de las GPC seleccionadas por pregunta clínica PICO hasta la elaboración de la presente GPC.

Para profundizar en la evaluación de la estrategia de búsqueda, ver la versión en extenso de la guía.

I. Revisión y síntesis de la evidencia identificada

I.1. Evaluación de la calidad de la evidencia

Los metodólogos siguieron la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para la evaluación de la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia de la información de grupos de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) se basa en 5 puntos: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia no directa, imprecisión y sesgo de publicación (6). Se asume que un ECA tiene una calidad de evidencia alta y que disminuye por cada punto inadecuado a una calidad intermedia, baja o muy baja. Los estudios observacionales son de baja calidad y sólo pueden aumentar si es que presentan las características de tener efectos grandes y si se observa una clara relación dosis respuesta.

Los ECA fueron evaluadas para riesgo de sesgo usando las herramientas riesgo de sesgo de Cochrane (7), las revisiones sistemáticas usando la herramienta AMSTAR (8) y los estudios observacionales utilizando la herramienta de Newcastle-Ottawa (9):

I.2. Evaluación de aplicabilidad de recomendaciones

Los metodólogos y expertos temáticos evaluaron las GPC seleccionadas para evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de sus recomendaciones siguiendo el Anexo N°13 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA (10). Este Anexo N°13 corresponde a la herramienta N°15 del instrumento ADAPTE. Los resultados de las evaluaciones de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones de las GPC mostraron una alta aceptación de las recomendaciones formuladas en la GPC por parte de los expertos.

Para profundizar en la evaluación de la calidad de la evidencia y de la aplicabilidad de las recomendaciones, ver la versión en extenso de la guía.

J. Graduación de la evidencia

La actualización de la evidencia por pregunta clínica PICO encontró estudios de tipo revisión sistemática, ECA, y estudios observacionales. En los casos en que se obtuvieron revisiones sistemáticas y ECA, se realizó la graduación de la evidencia mediante el sistema GRADE PRO.

Para profundizar en la graduación de la evidencia, ver la versión en extenso de la guía.

K. Formulación de las recomendaciones

Para la formulación de las recomendaciones, el GEG-Local evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas PICO en reuniones periódicas.

La confección de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base al sistema GRADE. De acuerdo a la metodología GRADE, las recomendaciones de las GPC se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costos y uso de recursos y valores y preferencias de los pacientes (11). La fuerza de la recomendación es el grado en el que se puede confiar que aplicando una recomendación los efectos positivos serán mayores de los negativos; la recomendación es de dos tipos: fuerte o débil. Una recomendación es fuerte cuando los efectos deseables de una intervención son claramente mayores a los indeseables o también cuando sucede lo contrario. Una recomendación es débil cuando el balance entre los beneficios y riesgos es incierto. Además, se sugiere agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención (12).

L. Validación de la Guía de Práctica Clínica

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con dos grupos; un grupo ampliado de expertos y los decisores.

M. Revisión Externa

El GEG - Local sugirió como revisores externos a los Dres:

- Mariano E. Giménez, Cirujano General, PhD. Profesor de Cirugía de la Cátedra "Taquini" de Cirugía General y Mínimamente Invasiva, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Cátedra de Excelencia en Cirugía Percutánea, Instituto de Estudios Avanzados, Universidad de Estrasburgo, Francia. Director Científico de Cirugía Percutánea, IHU-IRCAD, Estrasburgo, Francia.
- Juan Jaime Herrera Matta FACS, FRCS, MSCGP (Hon), Cirujano General del Hospital Nacional "Luis N. Sáenz" de la Policía Nacional del Perú, Tutor de Residentes de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

N. Actualización de la Guía

La presente Guía tiene una validez de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J T. Cholelithiasis. LLC SP, editor 2017 2018.
2. Llatas J, Hurtado Y, Frisancho O. Choledocholithiasis in Edgardo Rebagliati Martins Hospital. Lima-Peru. 2010-2011. Incidence, risk factors, diagnostic and therapeutic aspects. *Rev Gastroenterol Peru*. 2012; 31(4): 324-9
3. Moro PL, Checkley W, Gilman RH, Cabrera L, Lescano AG, Bonilla JJ, et al. Gallstone disease in Peruvian coastal natives and highland migrants. *Gut*. 2000;46(4):569-73.
4. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2012;19(5):578-85
5. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2017.
6. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
7. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
8. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10.
9. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2010;25(9):603-5.
10. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica. Lima, Perú: MINSAL; 2015.
11. Collaboration A. The ADAPTE process: resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0. Available at: [\(Accessed November 13, 2014\)](#). 2009.
12. 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. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.

Para revisar la bibliografía completa dirigirse al documento en extenso de esta guía.