

Aspectos metodológicos de las Guías de Práctica Clínica realizadas en la Universidad de Antioquia con base en la guía metodológica del Ministerio de Salud y Protección de Colombia

Luz Helena Lugo-Agudelo¹, Juan Manuel Senior², Paola Ramírez³, María del Pilar Pastor-Durango⁴

RESUMEN

En el año 2010 el ministerio de Salud y Protección de Colombia (MINSALUD) inició un proceso para desarrollar varias Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia de acuerdo con las principales prioridades en salud del país. El Centro Nacional de Investigaciones en Evidencia y Tecnologías en Salud (CINETES), una alianza académica entre las universidades de Antioquia, Javeriana y Nacional hicieron un proyecto de cooperación académica para la realización de estas GPC, esta alianza ha hecho el 90% de las 55 GPC convocadas por MINSALUD y la universidad de Antioquia ocho.

Este artículo describe los diferentes pasos que se hicieron para estas GPC de acuerdo con la con los lineamientos de la Guía Metodológica Colombiana. Incluye: la conformación de los grupos desarrollares (GDG), definición del foco, alcance y objetivos. Selección de las preguntas y elaboración con la estrategia PECOT (población, exposición, comparación, desenlaces y tiempo). Calificación y priorización de los desenlaces, búsqueda de la evidencia y selección de los artículos. Calificación de la calidad de los estudios primarios, y síntesis de la evidencia. Posteriormente, se calificó la calidad del cuerpo de la evidencia con “*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*”, y se formularon las recomendaciones. Se explica el proceso de las evaluaciones económicas así como la propuesta para la implementación de las GPC. Se presenta una síntesis de la experiencia de este proyecto en la Universidad de Antioquia.

PALABRAS CLAVE

Cuerpo de la Evidencia; Evaluación de la Calidad; Guías de Práctica Clínica; GRADE; Recomendaciones

¹ Médica especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Maestría en Epidemiología clínica, Coordinadora del Grupo Rehabilitación en Salud, Universidad de Antioquia. Clínica las Américas. ORCID 0000-0002-3467-8835.

² Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia, Cardiólogo Intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. ORCID 0000-0001-8312-7194

³ Bibliotecóloga. Documentalista certificada por la Red Cochrane Iberoamérica. ORCID 0000-0002-6845-8224.

⁴ Enfermera, magíster en salud pública, doctora en ciencias de la salud pública, Universidad de Antioquia. ORCID 0000-0002-9555-3286
Correspondencia: Luz Helena Lugo; luzh.lugo@gmail.com

Recibido: julio 17 de 2016

Aceptado: octubre 15 de 2016

SUMMARY

Methodological aspects of Guidelines of Clinical Practice conducted at the University of Antioquia based on the methodological guide of the Ministry of Health and Protection of Colombia.

In 2010 The Colombian Ministry of Health and Social Protection (MOH) started a process to develop several evidence-based clinical practice guidelines (CPG) according to the main health priorities of the country. The National Center for Research in Evidence and Technologies in Health (an Alliance between the University of Antioquia, University Javeriana and National University of Colombia) conducted 90% of the 55 GPCs funded by the MOH; of these, the University of Antioquia led the development of eight. This article describes the methodological steps that were followed for the preparation of these GPC, including: creating the guideline development group, defining the focus, scope and objectives, defining the clinical question, rating the quality of primary studies, and synthesis of evidence. Subsequently, we describe the process to assess the quality of the evidence with "The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)" system and to formulate the recommendations. We also explain the economic assessments as well as the proposal for the implementation of the GPC. We presented a synthesis of the experience of this project at the University of Antioquia presented.

KEY WORDS

Body of Evidence; Guidelines Development; GRADE; Quality Assessment; Recommendations

INTRODUCCIÓN

La guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia, evaluaciones económicas de guías de práctica clínica y del impacto de la implementación de las guías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) y en la unidad de pago por capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano fue desarrollado para el Ministerio de la Protección Social, Dirección de gestión de la demanda, por medio de una convocatoria pública en el marco de la convocatoria 469

de 2008 de Colciencias bajo la dirección del Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá y la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard (1). Esta guía fue entregada en Septiembre de 2009 y posteriormente actualizada en Marzo de 2014, a partir de la evaluación y retroalimentación del primer proceso de elaboración de Guías de Práctica Clínica (1). Se actualizó también la guía metodológica para la elaboración de las evaluaciones económicas dentro de las GPC (2).

Las universidades de Antioquia, Pontificia Javeriana y Nacional de Colombia conformaron la denominada alianza CINETS, con el objetivo de fortalecer la colaboración y conformar un grupo de investigadores expertos en el tema y con capacidad crítica, para participar en la construcción de las nuevas GPC, los cuales han logrado participar en las tres convocatorias realizadas hasta el momento y han desarrollado alrededor del 90% de las 55 Guías de Práctica Clínica (GPC). La universidad de Antioquia participó desde la primera convocatoria y ha sido Líder de las GPC de:

GPC para prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años. Líder: Dr. Iván Dario Flórez G (3).

GPC para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación del Síndrome Coronario Agudo con y sin ST. Líder: Dr. Juan Manuel Sénior S (4).

GPC para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. Líder: Dra. Luz Helena Lugo (5).

GPC para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral. Líder: Dra. Luz Helena Lugo (6).

Guía para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. Líder: Juan Manuel Sénior S (7).

Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio. Líder: María Eulalia Tamayo (8).

Guía de padres y cuidadores para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y

niñas menores de 2 años. Líder: Javier Orlando Contreras (9).

GPC en trastornos hemorrágicos del embarazo. Joaquín Guillermo Gómez Dávila (10).

Definición de GPC

Una Guía de Práctica Clínica se define como “Un documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud.”(11). Las GPC se pueden hacer por métodos informales, por consensos formales y basadas en la evidencia. Para Colombia se decidió esta última metodología en la cual se establecen criterios explícitos y sistematizados para revisar la evidencia; apoyándose en aspectos epidemiológicos y estadísticos, además el análisis y opinión (experiencia) de los expertos. El proceso de elaboración es transparente puesto que describe la calidad de la evidencia de los artículos primarios y del cuerpo de la evidencia como uno de los elementos en la formulación de las recomendaciones, con ello es claro el nivel de certidumbre con el que se generan estas.

Las GPC no son un conjunto de normas rígidas, ni una camisa de fuerza, dado que las recomendaciones que ellas plantean no son apropiadas para todas las situaciones clínicas. La decisión de si seguirlas o no, debe ser tomada por el médico, los profesionales de la salud y sus pacientes de acuerdo con las condiciones específicas del paciente, del contexto en el que se aplican y de los valores y preferencias de sus cuidadores. No son una restricción a la práctica clínica habitual, por el contrario buscan ofrecer recomendaciones para lograr el mejor cuidado posible, promover actuaciones adecuadas y pertinentes si están bien formuladas, disminuir la variabilidad no justificada en la selección de estrategias diagnósticas y terapéuticas, especialmente en las áreas en las que puede haber mayor controversia. Las GPC son importantes para los administradores y políticos, dado que permiten una toma de decisiones informada y mejoran la eficiencia en la utilización de los recursos y en el control de los costos sin amenazar la calidad de la asistencia, por el contrario propenden por su mejoramiento (12).

METODOLOGÍA

Selección de los tópicos sobre los que se desarrollarán las GPC

“El primer paso es la selección de los tópicos sobre los que se desarrollarán las GPC; este aspecto es definido por el Ente Gestor, en el caso de Colombia por el Ministerio de Salud. El grupo de investigadores que participó en la definición de este aspecto tuvo en cuenta algunos trabajos desarrollados en Colombia como el de la Universidad Nacional de Colombia (13,14), así como experiencias internacionales de los grupos SIGN (15), NICE (16) y de grupos latinoamericanos como los de Chile (17) y México (18) entre otros. Los aspectos que se tienen en cuenta en la herramienta 1 de la guía macro son:

1. Carga de la enfermedad: incidencia o prevalencia de la enfermedad o condición, impacto alto de la enfermedad o condición en el sistema de salud, frecuencia alta de factores asociados relacionados con la enfermedad o condición, frecuencia de factores de riesgo prevenibles asociados a la condición o enfermedad.
2. Necesidades de información en el sector de la salud como: existe controversia sobre la importancia del tópico, importancia alta de nuevos métodos y evaluaciones de tecnología, difusión rápida de tecnologías no evaluadas, disponibilidad de recursos y tiempo suficiente para la implementación de tecnologías, prioridades en salud del país concordante con la necesidad de GPC, impacto alto en el sistema de salud.
3. Efectividad: disponibilidad de métodos efectivos que son respaldados por estudios de metodología adecuada, certeza sobre la efectividad de las intervenciones y tecnologías evaluadas, impacto potencial de las intervenciones y tecnologías evaluadas.
4. Efectos adversos y seguridad: posibles efectos adversos, efectos adversos serios, condición o enfermedad asociada con una incidencia alta de efectos adversos o secuelas.
5. Factibilidad del desarrollo o implementación: factibilidad del desarrollo de las recomendaciones que mejorarán los resultados en salud y los costos. La propuesta es políticamente factible, pertenece

a áreas prioritarias de acuerdo con las políticas gubernamentales, factibilidad de la implementación; no requerirá una cantidad excesiva de recursos y no presentará barreras importantes para implementar los cambios, reducirá inequidades cuando se implemente, requerirá educación para entrenar profesionales, el tópico propuesto incluye la participación de múltiples instituciones, organizaciones, departamentos, etc.

6. Impacto económico en el sistema de salud: los efectos económicos en el sistema de salud (el costo de la atención de un paciente es alto), condición o enfermedad asociada con intervenciones iatrogénicas son de alto costo.
7. Otros efectos sociales/ equidad: ausentismo laboral o escolar, inhabilidad para trabajar, inequidades en el acceso al sistema de salud. Estará el servicio disponible para todo el que lo requiera. La GPC tendrá un impacto positivo o negativo en el acceso a servicios de salud de poblaciones minoritarias. La GPC aumentará el acceso a los servicios de salud a aquellos afectados por la condición.
8. Preferencias de los usuarios: demanda alta que puede afectar el interés de los pacientes o su calidad de vida, factibilidad del empoderamiento de los pacientes, aceptabilidad alta entre el público y los profesionales afectados por el uso de la GPC.
9. Variación en la Práctica Clínica: la evidencia actual es insuficiente para el control de la enfermedad en la población, ausencia de GPC de calidad, disponibilidad de un alto volumen de evidencia en relación al tópico de la GPC, evidencia del uso inapropiado de las tecnologías disponibles usadas en el tratamiento de una condición (iatrogenia), condiciones/ enfermedades en las cuales existen tratamientos efectivos que pueden reducir la mortalidad o la morbilidad, evidencia de desacuerdos entre el tratamiento actual y las recomendaciones de la literatura.
10. Otra información

Diseño metodológico

Las GPC representan investigación integradora realizada para desarrollar recomendaciones basadas en

evidencia con evaluación explícita de la efectividad, daño, costo beneficio y eficiencia en decisiones críticas (evaluación económica). Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud. Las preguntas se plantean en cada uno de los aspectos del proceso de atención en salud en el que los usuarios de la guía y los pacientes, tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas.

Conformación del grupo desarrollador de la guía (GDG) y sus funciones

Se conformaron los grupos de acuerdo con las recomendaciones de la Guía macro (2).

Líderes de la guía: Fueron expertos clínicos y epidemiólogos clínicos, con conocimiento y/o experiencia de la metodología y desarrollo de la GPC, con reconocimiento regional y nacional en el tema de la guía; con capacidad de liderazgo y trabajo en grupo.

Expertos clínicos: Fueron profesionales clínicos de diferentes áreas y disciplinas, expertos en el tema desarrollado en la guía, con formación básica en medicina basada en la evidencia (MBE). De acuerdo con el tópico se involucraron pediatras, médicos internistas, cardiólogos, ortopedistas, fisiatras, siquiátricos, neurólogos, otros profesionales del área de la salud como enfermera, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional.

Expertos metodológicos: Este grupo estuvo integrado por epidemiólogos clínicos, salubristas, bioestadísticos con experiencia en revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica basados en el sistema desarrollado por "*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*".

Estudiantes de postgrado y pregrado: Se involucraron 1, 2 o 3 estudiantes en cada guía de los postgrados clínicos relacionados con el tópico de la guía y de la maestría en epidemiología clínica. También se involucraron estudiantes de pregrado en economía y de medicina.

Expertos en evaluación económica: Participaron 8 economistas de la salud y estudiantes de pregrado. Ellos realizaron conjuntamente con el GDG la

priorización de preguntas económicas y desarrollaron las evaluaciones económicas para cada guía, dos para cada una de las guías de la primera y segunda convocatoria y cuatro para las de la tercera.

Profesionales del área de salud, con formación en salud pública. En las GPC participaron una enfermera, doctora en salud pública y un médico con formación en gerencia en salud. Estos profesionales desarrollaron la propuesta para la disseminación, implementación y elaboración de indicadores.

Grupo de apoyo: Estuvo conformado por dos bibliotecólogas, una de ellas participó en 4 de las 5 GPC, y adicionalmente documentalista certificada por Cochrane. También se vincularon profesionales en gestión de la información para todo el soporte administrativo, de información y logístico del proyecto. Se contrató una empresa de comunicaciones para las reuniones de socialización de la guía, talleres, encuentro con expertos y difusión de cada una de las fases de la elaboración de la guía.

Se vincularon expertos clínicos externos de la Pontificia Universidad Javeriana, Universidad Nacional de Colombia y Universidad del Valle, así como asociaciones científicas relacionadas con la temática. Los expertos participaron en la validación de las diferentes etapas de la elaboración de la guía y en los grupos de consenso.

Los representantes de la población blanco fueron pacientes y cuidadores, para las guías elaboradas en la universidad se vincularon como grupos focales. Estos pacientes participaron cuando se hicieron las preguntas y se definieron los desenlaces y para conocer sus preferencias en las recomendaciones en las que la calidad de la evidencia fue débil, con intervenciones que generaron polémica entre los profesionales y cuando existía un balance entre los beneficios y los riesgos no muy claro.

Otros Actores: Fueron quienes participaron en las diferentes socializaciones realizadas en las diferentes ciudades de Colombia con invitación a voceros de las Empresas Promotoras de Salud, Instituciones Prestadoras de Salud (IPS), sociedades científicas y centros de formación así como proveedores de tecnología médica e insumos.

Revisores externos: Todas las GPC fueron revisadas por un experto externo temático, otro metodológico

y uno para las evaluaciones económicas. Fueron revisadas por el Ministerio de Salud y Protección, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud y Colciencias. Se acogieron las sugerencias cuando fueron pertinentes y se realizaron las modificaciones.

Declaración de conflictos de interés

Se hizo declaración de potenciales conflictos de interés por parte de todos los participantes en la guía. En los GDG se discutió si tales potenciales conflictos inhibían de forma parcial o total a un miembro del GDG o de los expertos, para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación. La totalidad del proceso de registro y toma de decisiones fue documentado en el anexo 1 de cada guía.

Definición del Alcance y Objetivo de la GAI

Estos aspectos usualmente se presentan en el momento de enviar el proyecto para concurso, el Ministerio y Colciencias los aprueban y cuando se conformaron los GDG nuevamente se revisaron. Los objetivos generales de la guía fueron descritos en detalle y los beneficios esperados en salud de cada guía fueron específicos al problema clínico. Dos ejemplos de objetivos generales fueron:

En la guía de personas amputadas de miembro inferior: desarrollar de manera sistemática recomendaciones basadas en la evidencia para las personas mayores de 16 años quienes van a ser o fueron amputados de un miembro inferior por causas médicas (de origen vascular, diabetes mellitus) o traumáticas (trauma civil o militar) con el fin de mejorar la función, la calidad de vida, disminuir las complicaciones y la morbilidad.

El objetivo general en la guía de Falla cardíaca: desarrollar de manera sistemática recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención, el diagnóstico oportuno, el tratamiento y la rehabilitación de pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca, con el propósito de disminuir las complicaciones, mejorar la función y la calidad de vida, con un equipo interdisciplinario y con la participación de pacientes y actores involucrados en la atención de esta enfermedad.

Se definieron los usuarios de cada guía, por ejemplo en la guía de Distrofia Muscular (DM) fue dirigida a: médicos generales, médicos especialistas en pediatría, medicina física y rehabilitación, neurología clínica, neurología infantil, genética médica, cardiólogos, cardiólogos infantiles, neumólogos, neumólogos infantiles, ortopedistas, oftalmólogos, patólogos; genetistas, nutricionistas, psicólogos, enfermeras, bacteriólogos, rehabilitadores cognitivos, terapeutas físicos, ocupacionales, fonoaudiólogos, pacientes y cuidadores.

El siguiente paso fue definir los aspectos clínicos cubiertos por la guía: la población género, y edad, condición clínica (si fuese relevante), severidad/estadio de la enfermedad (si fuese relevante); comorbilidades (si fuese relevante). Aspectos cubiertos de prevención, diagnóstico, tratamiento clínico, quirúrgico,

rehabilitación, consejería genética por ejemplo en la de DM. Luego se elaboraron las preguntas genéricas.

Definición de preguntas estructuradas e identificación de los desenlaces

En un paso posterior cada pregunta genérica se transformó en una pregunta con la estrategia PECOT, la cual incluye: Población, Exposición o intervención, Comparación y desenlace (Outcome), tiempo (20). Otro aspecto difícil en esta elaboración tiene que ver con el tiempo en el que se espera evaluar el desenlace pues en muchas de las preguntas al momento de buscar la evidencia no coincidían los tiempos con los planteados inicialmente. En la tabla 1, se presentan dos preguntas seleccionadas.

Tabla 1. Preguntas con estructura PECOT de la Guía de amputados y la Guía de Falla Cardíaca

Guía de amputados		Guía de Falla Cardíaca	
P	Pacientes mayores de 16 años con trauma grave de miembros inferiores	P	Pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda
E	Reconstrucción de la extremidad	E	Levosimendán, milrinone o dobutamina
C	Comparado con amputación a cualquier nivel	C	Comparados con placebo o entre ellos
O	Mejor función Reintegro laboral Disminuir de la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales. Infección Dolor residual	O	Estancia hospitalaria Mortalidad intrahospitalaria Mejora la calidad de vida
T	12 meses después de la cirugía	T	En seis meses

Identificación y gradación de desenlaces

La importancia relativa de los desenlaces cambia de acuerdo con la cultura y con la perspectiva de los actores del sistema de salud (pacientes, profesionales de la salud, investigadores). En las guías utilizamos el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), especificado en la guía metodológica (21,1), según el cual los desenlaces se califican en una escala de 1 a 9 puntos de acuerdo a la importancia para los pacientes y clínicos, así:

7-9 Desenlace crítico, es clave para la toma decisiones

4-6 Importante no crítico, no es clave en la toma de decisiones

1-3 No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de evaluación de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de recomendaciones.

Los GDG y los pacientes clasificaron los desenlaces en esta escala antes de iniciar la búsqueda de la literatura.

Los GDG calificaron en forma independiente los desenlaces y luego se hizo un consenso informal para el cual se tuvo en cuenta la evaluación de los pacientes,

este proceso se registró de manera estructurada. En la tabla 2, se presenta un ejemplo de calificación de los algunos de los desenlaces en la guía de amputados.

Tabla 2. Promedio de la calificación de los desenlaces de acuerdo al sistema GRADE para el componente perioperatorio de la Guía de amputados

Intervenciones preoperatorias	Calificación	Intervenciones Durante la cirugía	Calificación	Intervenciones Perioperatorias	Calificación
Dolor fantasma	7	Infección en el sitio operatorio	8	Adaptación protésica	8
Funcionamiento	9	Dolor agudo	8	Funcionamiento	8
Marcha funcional	8	Dolor crónico	7	Retorno al trabajo	8
Calidad de vida	8	Síndrome de miembro fantasma	6	Remodelación del muñón	7
Adaptación psicológica	7	Hospitalización	7	Dolor quirúrgico	7

Difusión del primer documento

Al terminar estos aspectos se difundió por la red un primer documento y se hizo un evento nacional con participación amplia. En las diferentes guías de práctica clínica se presentaron estos documentos al Ministerio de Salud y Protección y fueron aprobados. En los GDG se presentaron las inquietudes y propuestas de los diferentes auditorios y se definió cuáles eran o no pertinentes para hacer cambios.

Decisión de Adaptación o desarrollo de Novo de una GPC

En la primera versión de la guía macro se dieron las dos posibilidades, adaptar una guía con la metodología ADAPTE (21), o desarrollarla de Novo. La discusión de los diferentes grupos nos llevó a la conclusión que se deberían realizar de Novo. Lo anterior debido a dificultades en la concordancia con el alcance y objetivos de las guías seleccionadas, posibilidad de responder las preguntas elaboradas para las guías en el país, actualización de las GPC (máximo 5 años de antigüedad), buena calidad metodológica, acceso a las tablas de evidencia y finalmente que las guías candidatas no tuvieran barreras inquebrantables en la implementación. La dificultad mayor fue la heterogeneidad con la que las diferentes guías evaluaron la calidad de la evidencia y los criterios para formular las recomendaciones.

En las guías desarrolladas en la Alianza CINETS se decidió hacer las guías de nuevo. En las guías desarrolladas por la Universidad de Antioquia se hizo una búsqueda de las GPC existentes con el fin de tener acceso a las diferentes guías validadas en otros países, obtener información de estudios primarios relevantes y contrastar las recomendaciones.

Metodología para la búsqueda y recuperación de la evidencia para la elaboración de las guías de práctica clínica de amputación y falla cardíaca

El proceso de búsqueda sistemática para la conformación de GPC *de novo* tiene como objetivo identificar, recopilar y reunir la mejor evidencia disponible para responder cada una de las preguntas que conforman la guía; siguiendo los procedimientos de estructuración lógica, de recuperación de información científica y aplicando los criterios de calidad de la MBE como método general.

La metodología establecida por la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*, para la búsqueda de guías de práctica clínica, declara que “El objetivo de este paso es identificar las guías de práctica clínica (GPC), nacionales e internacionales disponibles en diferentes fuentes. La búsqueda de guías

existentes debe estar dirigida a encontrar guías con suficiente calidad para ser utilizadas bajo la modalidad de incorporación de evidencia a partir de revisiones sistemáticas (RS) de GPC. Por ende, se requiere una búsqueda con una metodología reproducible, dirigida, pero no exhaustiva en las principales fuentes de guías de alta calidad.” (1)

Siguiendo estas directrices, la búsqueda de las guías de práctica clínica para cada una de las guías elaboradas, se realizó en los organismos internacionales productores y recopiladores de GPC, en las organizaciones científicas y asociaciones especializadas en el área temática de la guía y en las bases de datos especializadas. Los términos de búsqueda se adaptaron a las condiciones de cada portal, repositorio o base de datos; incluyendo términos MeSH, términos libres y búsquedas por especialidad médica de los sitios web de los organismos productores. Las guías identificadas, que cumplieran con los criterios de selección fueron evaluadas con el instrumento AGREE II por parte del (GDG) como parte inicial del proceso de análisis de la evidencia.

La búsqueda sistemática de evidencia para cada pregunta (ya redactada en forma PECOT, Paciente, Exposición, Comparador, Desenlace y Tiempo) fue conformada por el bibliotecólogo y el GDG, con el siguiente procedimiento:

- Definición y selección de términos MeSH y términos libres de búsqueda con el objetivo de reunir los términos más pertinentes y comprensivos.
- Definición de límites cronológicos, geográficos o idiomáticos (si los hubiere) y de las exclusiones e inclusiones por tipo de publicación.
- Definición cada una de las líneas PECOT de la estrategia sistemática de búsqueda y conformación de la estrategia de búsqueda completa.
- Prueba de la estrategia en diferentes bases de datos para verificar su efectividad y replicabilidad, correcciones, ajustes y conformación definitiva.
- Ejecución de la estrategia de búsqueda, recopilación y disposición de los resultados para el análisis del GDG.

Acompañando la búsqueda sistemática el GDG, el bibliotecólogo y los expertos realizaron búsquedas

manuales que pueden incluir las siguientes formas de recuperación de información relevante:

- Búsquedas abiertas y filtradas en las bases de datos seleccionadas
- Suscripción a boletín de novedades por pregunta en las bases de datos seleccionadas
- Seguimiento de referencias cruzadas de las GPC y las RSL
- Seguimiento de los encabezamientos de los resultados de las GPC y las RSL
- Consulta de referencias citadas en documentos ya seleccionados
- Consulta en bibliografías y listas de distribución especializadas
- Búsquedas abiertas en buscadores especializados del área
- Consulta a expertos para solicitar referencias recomendadas
- Búsqueda por autores (institucionales o personales) reconocidos
- Revisión de los índices y tablas de contenido de publicaciones relevantes.

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral (6)

Las GPC se buscaron en portales nacionales e internacionales recopiladores de guías, con los siguientes términos: *Amputation; Amputation, Traumatic; Amputees; Amputation Stumps*, cuando el portal tenía un buscador para ello, en los demás se usó el menú ofrecido por el sitio web respectivo. La selección de las guías se hizo teniendo en cuenta los siguientes criterios: disponibles en texto completo en inglés o español, población objetivo de pacientes mayores de 16 años con amputación de miembro inferior por causa vascular, diabetes mellitus o trauma, y calificación global con el Instrumento AGREE II. Las bases de datos y portales especializados en los temas de la guía, que fueron consultados se registran en la tabla 3.

Tabla 3. Lista de fuentes de búsqueda de evidencia para la GPC de amputación

	Organización	URL
COMPILADORES, REGISTROS O CLEARINGHOUSE	1 NCG National Guideline Clearinghouse	www.guideline.gov
	2 NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence	http://www.nice.org.uk
	3 Medical Journal of Australia	http://www.mja.com.au/public/guides/guides.html
	4 GAIN. Guidelines and Audit Implementation Network	http://www.gain-ni.org
	5 Handbook of United Kingdom and European clinical guidelines	http://www.eguidelines.co.uk/
	6 CMA Infobase, Canadian Medical Association	www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
	7 Patient	http://www.patient.co.uk/guidelines.asp
	8 Portal de Guías Clínicas de España	http://portal.guiasalud.es
	9 Online Wiley EBM Guidelines Database	http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0470057203
	10 Guideline Central	http://www.guidelinecentral.com/
ORGANISMOS ELABORADORES	11 NHMRC National Health and Medical Research Council	http://www.clinicalguidelines.gov.au/
	12 GPC de la American Academy of Pediatrics	http://aappolicy.aappublications.org/
	13 Guidelines International Network - promoting systematic development of clinical practice guidelines	http://www.g-i-n.net
	14 NZGG New Zealand Guidelines Group	www.nzgg.org.nz/index.cfm
	15 SING Scottish Intercollegiate Network	www.sing.ac.uk
	16 ICSI Institute for Clinical Systems Improvement	www.icsi.org/guidelines_and_more/
	17 ACP American College of Physicians	www.acponline.org/clinical_information/guidelines/
	18 PNLG Piano Nazionale per le Linee Guida	http://www.snlg-iss.it/
	19 British Columbia	http://www.bcguidelines.ca/gpac/
	20 Guidelines Advisory Committee	http://www.gacguidelines.ca/
	21 National Center for Biotechnology Information	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

Tabla 3. Lista de fuentes de búsqueda de evidencia para la GPC de amputación. (Continuación)

	Organización	URL
Asociaciones y Redes Especializadas	22 World Confederation of Physical Therapy	http://www.wcpt.org/
	23 Combat Wound Initiative	http://www.cwiprogram.org
	24 USS Army Medical Center	http://www.cs.amedd.army.mil
BASES DE DATOS	25 EMBASE Experta Medical data base	www.embase.com
	26 LILACS Literatura Latinoamerica y del Caribe en Ciencias de la Salud	http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=i&form=F
	27 CINAHL Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature	www.cinahl.com
	28 Cochrane Library Plus	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
	29 Current Controlled Trials	http://controlled-trials.com
	30 WHOLIS Sistema de información de la Biblioteca de la OMS	http://www.who.int/library/services/obtain/es/index.html
	31 PAHO Catálogo de la Biblioteca Sede de la OPS	http://publications.paho.org
	32 HTA - Health Technology Assessment database	http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/Home.aspx?DB=HTA
	33 AMED Allied and complementary Medicine Database	http://www.ovid.com/site/catalog/DataBase/12.jsp
	34 MEDCARIB Literatura del Caribe en Ciencias de la Salud	www.bireme.br
35 Intute (Directorio de sitios web)	http://www.intute.ac.uk/	
BUSCADORES Y METABUSCADORES	36 PubMed	http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi
	37 Pubgle	http://www.pubgle.com/buscar.htm
	38 TripDatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
	39 FISTERRA	http://www.fisterra.com/recursos_web/castellano/c_guias_clinicas.asp
	40 Google Scholar	http://scholar.google.com/
	41 SCIRUS	www.scirus.com

Antes de iniciar el proceso de búsqueda específico para cada pregunta, se realizó una búsqueda exploratoria en Medline vía PubMed y Cochrane Library para reconocer las condiciones y cualidades de la producción en las áreas generales de la guía. La búsqueda se realizó en marzo de 2014, con una estrategia abierta de términos MeSH y libres con subdivisiones correspondientes a los subtemas de la guía y los filtros para recuperar ensayos

clínicos y guías (ver tabla 4). En Cochrane Library se hizo la búsqueda con el término *Amputation*, sin límites adicionales. La búsqueda con los mismos términos en otras fuentes de evidencia para MBE (Lilacs, Trip-Database, Clinical Trials, UpToDate y Clinical Evidence) mostraron la misma cantidad baja de resultados y una repetición muy alta de los resultados ya obtenidos en las bases de datos principales.

Tabla 4. Búsquedas exploratorias de los temas cubiertos por la Guía

Tipología	Estrategia	Resultados
Guías de Práctica Clínica	"amputation"[MeSH] OR "amputation, traumatic"[MeSH] OR amputat*[tiab] AND (Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp])	30
	"amputation, traumatic"[MeSH] AND ((systematic[sb]) AND Meta-Analysis[ptyp]) "2005/04/27"[PDat] : "2015/04/24"[PDat])	19
	"amputation/adverse effects"[MeSH] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2005/04/27"[PDat] : "2015/04/24"[PDat])	18
Metaanálisis y Revisiones Sistemáticas	"amputation/methods"[MeSH] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2005/04/27"[PDat] : "2015/04/24"[PDat])	13
	"amputation/rehabilitation"[MeSH] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2005/04/27"[PDat] : "2015/04/24"[PDat])	23
	"amputees"[MeSH Terms] AND ((systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "2005/04/27"[PDat] : "2015/04/24"[PDat])	29

Los resultados obtenidos, con menos de cien resultados por línea, mostraron que la evidencia común para las preguntas de la guía era muy escasa y por tanto las estrategias debían ser muy sensibles para abarcar la mayor cantidad de resultados sobre los cuales los expertos hicieran la selección. Así, se definió que las estrategias sistemáticas se conformarían para las tres bases de datos principales, con líneas muy sensibles para la población, los pacientes, la intervención y el comparador, usando solo en casos particulares los desenlaces, ya que incluirlos siempre aumenta la especificidad disminuyendo aún más los resultados. Para aumentar la sensibilidad, el Manual de Cochrane (22) recomienda que los desenlaces no sean incluidos en las estrategias de búsqueda, que los expertos revisen todos los resultados, y realicen la selección sobre los conjuntos totales de evidencia recuperada con las líneas de pacientes, intervención y comparación para evitar la pérdida de algún resultado pertinente

al aplicar filtros adicionales. Sin embargo, el esfuerzo adicional en el proceso de búsqueda, con la ampliación de fuentes y la mayor sensibilidad de las estrategias, confirma la conclusión de que una búsqueda extensiva fuera de las bases de datos principales, sea manual o sistemática, no aumenta significativamente la identificación de evidencia, ya que los principales estudios, siempre se recuperan desde las tres bases de datos principales (23).

Las búsquedas se realizaron en las bases de datos principales (Pubmed, Embase y Cochrane Library) con la siguiente línea de base: *Amputation, amputation traumatic, amputees, amputation stumps, disarticulation, vascular diseases, ischemia, gangrene, sepsis*. A esta línea se sumaron los términos de las intervenciones y comparadores de cada pregunta. Las búsquedas en las bases de datos secundarias se reportaron como búsquedas libres cuando ofrecieron resultados

seleccionados por los expertos. La sensibilidad se aumentó con el uso de todos los términos MeSH y libres relacionados con la pregunta, con una selección amplia de sinónimos en los términos libres y con el uso de truncamientos para recuperar los términos desde la raíz sin importar las terminaciones empleadas por los artículos o los catalogadores. Todas las líneas (paciente, intervención y comparador) contaron al menos con tres términos MeSH relacionados y cuatro términos libres en combinaciones de adición (OR), y cada línea se combinó relacionadamente (AND).

En Embase igualmente se emplearon los términos MeSH reconocidos y los términos libres adicionales, combinando las líneas entre sí y usando la llave EXPLODE para asegurar la mayor sensibilidad en esa base de datos. En Cochrane se usó la opción EXPLORE ALL TREES para incluir la mayor cantidad de resultados relacionados con la pregunta. Los filtros de MBE en PubMed y en Embase, solo se usaron para separar los resultados obtenidos y facilitar la revisión de los expertos por tipo de evidencia, pero siempre se revisaron todas referencias obtenidas en cada estrategia. Los resultados de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos se evaluaron con resumen.

Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D (7)

La búsqueda inicial de GPCs en Pubmed se realizó en marzo de 2014, momento de inicio de elaboración de la guía, con la siguiente estrategia: (*Heart Failure[MeSH] OR heart failure[tiab]*) AND (*Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]*) AND ("last 5 years"[PDat]), debido a la frecuencia de publicación del área de enfermedades cardíacas, el GDG estableció un límite cronológico de 5 años para la selección de los resultados. En los portales especializados se usó el sistema de búsqueda ofrecido y los resultados de todas las fuentes consultadas (Ver tabla 5) se compendiaron para extraer los duplicados.

Las búsquedas sistemáticas para cada pregunta de la GPC se conformaron con base en los elementos PECOT (Paciente, Exposición, Comparador, Desenlace y Tiempo), con los siguientes términos básicos para la línea de pacientes: *Heart failure, cardiac failure, myocardial failure, heart decompensation, cardiomyopathies, cardiovascular diseases, heart diseases, ventricular dysfunction, ventricular dysfunction, acute heart failure y AHF*, acompañados de las etiquetas de búsqueda en título y resumen, y los truncamientos para las palabras con diferentes terminaciones posibles. A esta línea de base se sumaron los términos específicos de la intervención y la comparación para conformar la estrategia de cada pregunta de la GPC en Medline vía PubMed. Luego de probada la estrategia en Pubmed, se realizó la adaptación correspondiente de términos para las bases de datos de Cochrane Library y Embase, con un límite de 10 años de publicación.

Los resultados de las búsquedas sistemáticas y manuales fueron seleccionados por los miembros del GDG con base en los criterios definidos, establecidos según diseño metodológico, población y características de calidad del estudio; privilegiando las revisiones sistemáticas de literatura (RLS) y los metanálisis, luego los ensayos controlados con asignación aleatoria (RCT) y los ensayos clínicos controlados relacionados con la pregunta, para lo cual a cada estrategia se le aplicaron los filtros aprobados para recuperación de fuentes para MBE y separando las referencias por tipología en RS y metanálisis, para facilitar la selección y evaluación.

Los criterios de exclusión de los artículos tienen las siguientes condiciones: No contesta la pregunta (población diferente, intervenciones o comparaciones diferentes, desenlaces distintos a los definidos); hay mejor evidencia disponible (existen otros estudios de mejor calidad para contestar la pregunta); hay evidencia más reciente (existen otros estudios de igual o mejor calidad, pero más recientes). En pocos casos fue necesario incluir toda la evidencia relacionada con la pregunta, específicamente series de casos, debido a la poca o nula detección de ensayos clínicos identificados que respondieran la pregunta.

Tabla 5. Lista de fuentes de búsqueda de evidencia para la GPC de falla cardíaca

BÁSICAS (generales)	MedLine. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
	Embase. http://www.embase.com/home
	Clinical Trials. http://clinicaltrials.gov/
	LILACS. http://lilacs.bvsalud.org/
	Bireme. http://regional.bvsalud.org/php/index.php
	Current Controlled Trials. http://controlled-trials.com/
MBE	The Cochrane Library. http://www.thecochranelibrary.com/
	NHS Evidence. http://www.evidence.nhs.uk/
	UpToDate. http://www.uptodate.com/
Guías de Práctica Clínica	Clinical Evidence. http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html
	TripDatabase. http://www.tripdatabase.com/
	NCG National Guideline Clearinghouse. http://www.guideline.gov/
	NeLH National Electronic Library for Health. http://www.evidence.nhs.uk/
	Handbook of UK and European. http://www.eguidelines.co.uk/
	CMA Infobase. http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
	Patient. http://www.patient.co.uk/guidelines.asp
	GUIA SALUD. http://www.guiasalud.es/home.asp
	AEZQ/AQuMed. http://www.leitlinien.de/leitlinien-finden/thema
	NHMRC . http://www.clinicalguidelines.gov.au/
	NICE . http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic
	Guidelines International Network . http://www.g-i-n.net
	NZGG New Zeland Guidelines Group. www.nzgg.org.nz/index.cfm
	SING Scottish. http://www.sing.ac.uk/
Guías de Práctica Clínica de Falla Cardíaca	American College of Cardiology. http://www.acc.org
	American Heart Association. http://www.heart.org
	European Society of Cardiology. www.escardio.org
	Canadian Cardiovascular Society. www.ccs.ca
	Heart Failure Society of America. www.hfsa.org
	The International Society for Heart and Lung Transplantation. www.isHLT.org
	INTERMACS registry. http://www.uab.edu/medicine/intermacs/
	Sociedad Argentina de Cardiología. http://www.sac.org.ar
	Sociedad Brasileira de Cardiología. http://www.cardiol.br
	Sociedad Colombiana de Cardiología. http://www.scc.org.co/

Recomendaciones y discusión

La diferencia entre la calidad y cantidad de evidencia disponible de las guías elaboradas permite reconocer las dificultades implicadas en la identificación y recuperación de información para MBE. Las búsquedas exploratorias realizadas al inicio del proceso con el objetivo de reconocer el panorama bibliográfico de cada una de las áreas temáticas, ofreció datos significativos para caracterizar áreas médicas con importantes diferencias, en el tipo de evidencia disponible mientras que para el año 2015 en el tema de amputados se encontraron 5634 RCTs y 874 RS en el área de Falla Cardíaca se encontraron 50.944 RCTs y 4.059 RS.

En el caso de la guía de amputados, el campo temático corresponde a una intervención que integra diferentes especialidades, que aunque reunidas en estrategias muy sensibles de búsqueda ofrecen muy pocos resultados, lo que significa aún menor cantidad de revisiones y ensayos de calidad. Del total aproximado de 18 millones de referencias, la línea general de amputación identifica poco más de cuarenta mil referencias y del total de 3.181.687 revisiones sistemáticas en Pubmed, la línea general de amputación recupera solo 874 RS del tema. Así, las estrategias de cada pregunta se enfocaron para aumentar la sensibilidad, con una selección detallada de términos y el uso de filtros solo para separar los resultados y especialmente con una ampliación de las búsquedas manuales con la respectiva diversificación de las fuentes.

Lo que implicó un trabajo exhaustivo del grupo desarrollador para evaluar una gran cantidad de resultados por pregunta, confirmando que la evidencia recuperada no cumple con las condiciones de calidad exigidas por la MBE y que el área ortopédica y de rehabilitación requiere un esfuerzo especial, dadas las deficiencias en los ensayos clínicos realizados y las limitaciones para desarrollar ensayos aleatorizados controlados (24). Sin embargo, se viene realizando un esfuerzo grande, según describe Tennent en su análisis de las publicaciones en cirugía ortopédica militar, en el cual encontró que a pesar de que el total de publicaciones disminuyen, hay un aumento de la cantidad de ensayos de calidad publicados (25).

En la guía de falla cardíaca el campo bibliográfico es mucho más amplio, con 159.231 referencias del total de Pubmed y 4.059 revisiones sistemáticas. Estos

resultados conforman un conjunto bibliográfico mucho más rico en el cual, las estrategias de búsqueda sistemática pueden aplicarse con la rigurosidad de una búsqueda para elaborar una revisión sistemática y cuyos resultados ofrecen una mayor diversidad para la selección de la mejor evidencia disponible. El artículo de Cohn (26), analizó las características y resultados principales de los ensayos clínicos en falla cardíaca realizados en 2013 y, basado en la solidez de la calidad de evidencia acumulada, recomienda que los esfuerzos futuros en el diseño de ensayos se dirijan a la prevención de la falla cardíaca más que a los tratamientos.

Podemos concluir que el proceso de búsqueda de evidencia requiere la participación de un bibliotecólogo o documentalista especializado en la búsqueda y recuperación de información específica, que se integre a los expertos para conformar las estrategias pertinentes y sistemáticas, que reúnan los conocimientos del uso de bases de datos y la especialidad médica. El diálogo establecido entre el grupo desarrollador y el experto en búsqueda es indispensable para enriquecer el proceso de identificación de las fuentes apropiadas, para garantizar una adecuada selección y combinación de los términos que determinan el éxito en el propósito de identificar y recuperar la principal evidencia disponible para cada pregunta de una guía de práctica clínica de novo. La armonización entre los expertos temáticos y el bibliotecólogo o documentalista, requiere un aprendizaje conjunto que implica tiempo y disposición de ambas partes para comprender los límites y condiciones que determinan el dominio de la metodología MBE, la especialidad médica de la guía, y la lógica de la búsqueda y recuperación de información especializada.

Las condiciones actuales de publicación, difusión y acceso a la información científica en general y de la evidencia para la investigación médica en particular, deben ser consideradas y discutidas por los grupos desarrolladores, ya que las condiciones de registro, seguimiento y publicación de los resultados de los ensayos clínicos determinan la calidad de la evidencia disponible y no son pocas las críticas al sesgo en las decisiones de publicación de resultados que deben ser superadas (27).

Paralelamente las fuentes y recursos necesarios implican costos importantes para asegurar la disponibilidad

de acceso a las bases de datos comerciales y la adquisición de los documentos en texto completo. En ese sentido es urgente aumentar la disponibilidad de fuentes de calidad para MBE en acceso abierto de datos, protocolos, análisis y resultados para garantizar el propósito de ofrecer recomendaciones que estén realmente basadas en la mejor evidencia disponible en beneficio de los sistemas de salud y los pacientes.

Selección y evaluación de la calidad de las GPC

De las guías obtenidas en la búsqueda relacionada con el tema de interés, se determinó si eran susceptibles de adaptar o si podrían ser utilizadas como soporte para la búsqueda manual de la información. Para ello se utilizaron los siguientes criterios: similitud en el alcance y los objetivos planteados con las guías o con alguna(s) de las preguntas o componentes planteados y, si la guía contiene recomendaciones basadas en la evidencia. Las guías que cumplían estos dos criterios, fueron incluidas y evaluadas según su calidad, por dos o más de los integrantes del GDG, quienes de forma separada e independiente aplicaron la versión en español de la herramienta AGREE II (28-30).

El instrumento AGREE II, es la herramienta de evaluación de la calidad de una GPC, más aceptada y utilizada en todo el mundo. Consta de 23 ítems agrupados en 6 dominios diferentes, seguidos de 2 ítems de puntuación global (evaluación global de la calidad de la guía). Los dominios evaluados son: Alcance y objetivos, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad de la presentación, "aplicabilidad" e independencia editorial. La puntuación de cada dominio se calcula de forma separada, mediante la calificación de cada ítem dentro del dominio y es estandarizada en forma de porcentaje sobre el valor máximo posible por dominio. No hay una puntuación general recomendada mínima para considerar la calidad de una guía, y la puntuación de cada ítem debe analizarse por separado, de tal manera que quien evalúa una guía debe tomar la decisión al final de la evaluación de recomendar o usar la guía, según el peso que el evaluador asigne a cada dominio. Teniendo en cuenta que quizás el dominio de mayor peso es el tercero (Dominio de rigor metodológico), la guía metodológica (1) ha sugerido que una buena guía debería idealmente puntuar por encima del 60% en dicho dominio, y con base en la calificación definitiva estandarizada por los tres evaluadores, se definió

una guía de aceptable a buena calidad metodológica aquella que tuviera un puntaje por encima de 60% en el tercer dominio del instrumento AGREE II, y que en la calificación final los tres evaluadores la recomendaran. En un artículo posterior se presenta el proceso realizado en la guía de amputados.

Adaptación de una GPC

Si existieran argumentos claros para adaptar guías de práctica clínica se utilizaría la metodología ADAPTE (21), la cual involucra tres fases:

La fase de alistamiento, en donde se bosquejan las tareas necesarias que deben completarse antes de empezar el proceso de adaptación (por ejemplo identificación de habilidades especiales y de recursos).

La fase de adaptación que abarca la selección de un tópico para identificar preguntas específicas, la búsqueda y consecución de GPC, la evaluación de la consistencia de la evidencia y la calidad de las guías, así como su actualidad, contenido y aplicabilidad (AGREEII). En esta fase se toman las decisiones sobre la adaptación y se prepara el borrador de la guía adaptada. Esta fase contempla pasos que ya se han cubierto antes de iniciar la adaptación.

En la fase final se realiza un proceso de retroalimentación de los interesados para generar el documento definitivo incluyendo la evaluación de la GPC adaptada que sigue los mismos pasos que la GPC desarrollada *de novo*.

Desarrollo de nuevo de una Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia

Síntesis de la evidencia y evaluación de la calidad de los estudios primarios y del cuerpo de la evidencia

En este paso se inició con la búsqueda sistemática de la evidencia ya descrita. Se eligieron inicialmente RSL y metaanálisis que abordaron el tema de la pregunta, que fueran de buena calidad, de reciente publicación, y que coincidieran con los desenlaces de interés definidos previamente.

Se evaluó la calidad de los estudios primarios para los ensayos clínicos controlados (ECC), mediante los criterios de Cochrane que fueron: inadecuada generación de la secuencia, falta de ocultamiento de la

asignación, asignación aleatoria a los tratamientos, enmascaramiento y pérdida de seguimiento (31). Para las revisiones sistemáticas se utilizó el AMSTAR (32) y para los estudios primarios de diagnóstico el QUADAS (33).

La calidad del cuerpo de la evidencia se evaluó con GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Si no existía una RSL o metanálisis, su calidad era deficiente, o los evaluadores consideraron que no respondía o no analizaba los datos que se requerían para responder la pregunta, se revisaron todos los estudios primarios obtenidos y en ocasiones se hizo una revisión sistemática y/o un metanálisis de nuevo.

La extracción de los resultados, de los estudios primarios o secundarios se hizo siguiendo las directrices del sistema GRADE. Este sistema tiene varias ventajas: permite evaluar la calidad de la evidencia para cada desenlace en las revisiones sistemáticas o metanálisis seleccionados (21), involucra la evaluación de la evidencia de una manera transparente, hay confianza en el efecto estimado, empieza con estudios individuales

y termina con un cuerpo de la evidencia para un desenlace y una recomendación. De acuerdo con este sistema la calidad de la evidencia se definió en cuatro niveles: muy baja, baja, moderada y alta (Ver tabla 6) (34). Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos inician puntuando con calidad alta (nivel 1), mientras las revisiones de estudios observacionales inician con calidad baja (nivel 4). Los aspectos que pueden bajar la calidad en las RS son: Riesgo de sesgo (35), inconsistencia de los resultados (36), evidencia indirecta (37), imprecisión de los resultados (38) y sesgo de publicación (39). Se disminuye un punto (-1) o dos puntos (-2), de acuerdo a la gravedad y afectación para cada aspecto.

Los estudios observacionales, si bien pueden bajar de calidad con los aspectos mencionados, también pueden aumentarla si incluyen algunos aspectos metodológicos favorables. Los tres aspectos que pueden aumentar la calidad son: la presencia de un tamaño del efecto grande (Riesgo Relativo RR, superior a 2.0 o inferior a 0.5); la evidencia de un gradiente de relación dosis-respuesta y la ausencia de sesgo residual o factores de confusión (40).

Tabla 6. Niveles de la Calidad de la Evidencia de acuerdo con el sistema GRADE

Alta	Confianza alta en que el verdadero efecto se encuentre muy cerca del efecto estimado	⊕⊕⊕⊕
	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza en el efecto estimado	
Moderada	Confianza Moderada en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto este cerca del efecto estimado, pero hay una posibilidad de que sea sustancialmente diferente	⊕⊕⊕○
	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y pueden cambiar los resultados	
Baja	Confianza en la estimación del efecto es limitada: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado	⊕⊕○○
	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y probablemente cambien los resultados	
Muy Baja	Confianza muy poca en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del efecto estimado	⊕○○○
	Cualquier estimación del efecto es incierta	

Fuente: traducido Balslem H y cols.

Tomado de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final Grupo de Actualización de la Guía Metodológica 14/03/2014

Los niveles de calidad de la evidencia fueron muy diferentes de acuerdo a cada una de las guías y este aspecto está en relación directa con la calidad de los diseños metodológicos de los estudios primarios y de las revisiones sistemáticas. Existe un sesgo en la

investigación de calidad alta y se debe a la financiación de los grandes ECC, en los que es claro el interés económico de la industria farmacéutica. En la tabla 7 se presentan las frecuencias de cada grado de calidad de la evidencia por cada una de las guías.

Tabla 7. Frecuencias de los diferentes niveles de la calidad de la evidencia en cada una de las GPC

Nombre de la guía/ CE	Síndrome Coronario Agudo	EDA	Distrofia Muscular	Falla Cardíaca	Amputados y prótesis
Alta	21,9%	0%	0%	20%	0%
Moderada	32,8%	35%	8%	29,8%	7,5%
Baja	39 %	60%	32%	28,4%	57,5%
Muy baja	6,3%	5%	60%	20,9%	35%

Ejemplos de la evaluación con el sistema GRADE para el desarrollo de las guías de práctica clínica

El sistema GRADE aporta un proceso transparente y estructurado para el desarrollo y la presentación de la evidencia en guías de práctica clínica en salud, por medio de una metodología definida por pasos; GRADE permite establecer preguntas relevantes, analizar en forma individual los desenlaces considerados de interés y clasificarlos de acuerdo a su importancia, evaluar la evidencia e incorporarlas con consideraciones aportadas por los pacientes y los diferentes actores inmiscuidos en el desarrollo o en la utilización de las recomendaciones (41). Su consolidación ha permitido desarrollar estrategias de análisis de evidencia no consideradas en sus fases iniciales tales como diagnóstico, metaanálisis en red y pronóstico, por mencionar algunas, muchas de las cuales fueron incluidas en el desarrollo de la guía de práctica clínica en falla cardíaca.

Diagnóstico

¿En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de falla cardíaca cual es la capacidad diagnóstica del péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP comparada con el cuadro clínico o ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR-?

Formular la pregunta con el formato de la población, intervención, comparador y desenlaces (PECOT),

debe estar centrado en el paciente, por lo que sería ideal que estuviese basado en estudios de diagnóstico fase IV, o sea, en la utilización de pruebas que evalúen resultados o desenlaces clínicos; sin embargo, este tipo de estudios son infrecuentes en la literatura, por lo que la mayoría de recomendaciones son desarrolladas teniendo en cuenta las características operativas de las pruebas, asumiendo diferentes escenarios, estrategias de manejo posteriores, así como la identificación de subgrupos que requieran diferentes recomendaciones (42).

En esta pregunta los estudios identificados analizan la capacidad diagnóstica de los péptidos natriuréticos en dos escenarios diferentes: urgencias y ambulatorio, por lo cual se incluyeron recomendaciones diferentes para cada una de ellas; también se tuvo en cuenta que los puntos de corte utilizados fueron diferentes, aunque en general se limitaron a tres: el punto de corte más bajo presentado por los autores de cada estudio, el sugerido por el fabricante de la prueba y el óptimo calculado para la población específica de cada estudio. Se encontraron diferencias importantes en las características operativas de las pruebas al evaluar el resumen de los estudios en un metaanálisis realizado por el grupo con base en el reporte de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (43) (figura 1) de los Estados Unidos, de acuerdo al punto de corte utilizado, y a la gran heterogeneidad, específicamente para el NT-proBNP en el escenario ambulatorio.

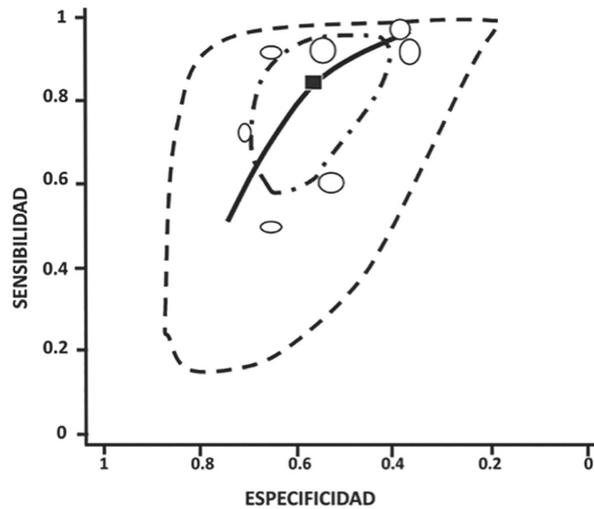


Figura 1. Metaanálisis diagnóstico. BNP en individuos con riesgo de falla cardíaca

La información se presenta en una curva ROC, la cual es el resumen de todos los estudios incluidos (círculos), un estimativo puntual de resumen (cuadrado), ya sea de sensibilidad o de especificidad, una región de confianza del 95% para ese estimado puntual (línea de puntos grande) y una región de predicción del 95%, la

cual predice la verdadera sensibilidad o especificidad en un estudio futuro (línea de puntos pequeños). Adicionalmente, se evalúa la calidad de la evidencia y se presenta en tablas con la información necesaria (Ver tablas 8 y 9).

Tabla 8. GRADE para BNP en falla cardíaca en pacientes que ingresan al servicio de urgencias

Evaluación de la calidad										
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Número de pacientes	Efecto (IC 95%)	Calidad	Importancia
Sensibilidad agrupada										
21	Transversales (n=20), ensayo clínico (n=1)	no serio	no seria	no seria	no seria	no	4.958	0,95 (0,93 – 0,96)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Especificidad agrupada										
21	Transversales (n=20), ensayo clínico (n=1)	no serio	seria	no seria	no seria	no	9.584	0,64 (0,57 – 0,71)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

Tabla 9. GRADE para NT-proBNP en falla cardíaca en pacientes que ingresan al servicio de urgencias

Evaluación de la calidad										
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Número de pacientes	Efecto (IC 95%)	Calidad	Importancia
Sensibilidad agrupada										
10	Transversales (n=10)	no serio	no seria	no seria	no seria	no	3.349	0,99 (0,98 – 1,00)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Especificidad agrupada										
10	Transversales (n=10)	no serio	seria	no seria	no seria	no	3.349	0,43 (0,24 – 0,65)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

El diseño de la mayoría de estudios fue de corte transversal, con muy pocos ensayos clínicos y de cohorte; el estándar de referencia fue heterogéneo, e incluía en muchos de ellos el juicio clínico, seguimiento y algunos paraclínicos, por lo que se consideraron imperfectos, aunque no afectaban la validez de los resultados; el riesgo de sesgos fue bajo utilizando la herramienta QUADAS; se le bajó en la calificación por inconsistencia de los estimativos puntuales a través de los estudios, especialmente en especificidad; la evidencia fue directa, puesto que la población incluida corresponde a la establecida en el foco de la guía; se le bajó también por imprecisión por intervalos de confianza amplios y no se detectó sesgo de publicación.

Falla Cardíaca Aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad intrahospitalaria y mejora la calidad de vida a seis meses?

La utilización de inotrópicos en los pacientes con falla cardíaca aguda con evidencia de hipoperfusión ha sido por décadas el pilar fundamental en la estabilización de estos pacientes, sin embargo la tasa de

eventos adversos es importante, y en algunos estudios esto es relacionado con mayor mortalidad. El advenimiento de nuevos inotrópicos con mejor perfil farmacocinético, impulsó su utilización; sin embargo, las dificultades para establecer su efecto real han persistido, dado que la información disponible incluye pocos ensayos clínicos, poblaciones diferentes, incluso mezcladas en algunos de ellos, escenarios y tiempos de seguimiento diferentes, publicaciones parciales de algunos estudios y tardías en otros. Para responder la pregunta se encontraron cuatro revisiones sistemáticas sobre levosimendán, una sobre dobutamina y tres estudios con milrinone. Dos de las revisiones sobre Levosimendán mezclan pacientes con falla cardíaca y cirugía cardiovascular, dando pie a la antigua crítica de los metaanálisis cuando se mezclan "*peras con manzanas*"; uno de ellos incluye un estudio que posteriormente fue retractado y los otros dos el estudio CASINO, el cual tiene alto riesgos de sesgos, puesto que fue suspendido con sólo la mitad del tamaño de muestra reclutado por beneficio claro, sin mencionar los requisitos pre-establecidos para tomar la decisión y con tres publicaciones de sus datos que no coinciden entre ellos, sin que hasta el momento de la discusión de la guía se haya publicado en forma completa. Por esta razón el grupo hizo un metaanálisis propio, en el cual se basan las recomendaciones y una comparación indirecta con el método de Bucher para la evaluación económica (Ver tablas 10, 11, 12, 13).

Tabla 10. GRADE para Levosimendán vs. Placebo en falla cardíaca aguda

No de estudios	Evaluación de la calidad						No de pacientes		Efecto			
	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Levosimendán	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto	Calidad	Importancia
Mortalidad por todas las causas												
9	Ensayos clínicos	serio	seria	no seria	no seria	sesgo publicación	167/1128 (14,8%)	109/704 (15,5%)	OR 0,82 (0,62 a 1,09)	15 menos por 1000 (desde 32 menos a 7 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Tabla 11. GRADE para Levosimendán vs Dobutamina en falla cardíaca aguda

No de estudios	Evaluación de la calidad						No de pacientes		Efecto			
	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Levosimendán	Dobutamina	Relativo (IC95%)	Absoluto	Calidad	Importancia
Mortalidad por todas las causas												
10	Ensayos clínicos	serio	seria	no seria	no seria	sesgo publicación	232/1084 (21,4%)	279/1008 (27,6%)	OR 0,77 (0,63 a 0,94)	19 menos por 1,000 (desde 5 menos a 31 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Tabla 12. GRADE para Dobutamina vs. Placebo en falla cardíaca aguda

No de estudios	Evaluación de la calidad						No de pacientes		Efecto			
	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dobutamina	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto	Calidad	Importancia
Mortalidad por todas las causas												
5	Ensayos clínicos	serio	seria	no seria	no seria	sesgo publicación	49/194 (25,2%)	32/212 (15%)	OR 1,85 (1,09 a 3,15)	64 más por 1,000 (desde 7 más a 146 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Tabla 13. GRADE para Milrinone vs. Placebo en falla cardíaca aguda

No de estudios	Evaluación de la calidad					No de pacientes		Efecto			Calidad	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Milrinone	Placebo	Relativo (IC95%)	Absoluto		
2	Ensayos clínicos	seria	no seria	no seria	seria	no seria	49/474 (10,3%)	41/463 (8,8%)	RR 1,17 (0,79 a 1,73)	15 más por 1,000 (desde 19 menos a 65 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICO

En general se calificó la evidencia como muy baja para el desenlace de muerte por todas las causas con alto riesgo de sesgos, por falta de ocultamiento de la asignación, con análisis diferente a intención a tratar y en algunos sin enmascaramiento; también se

observó inconsistencia en los resultados y alto riesgo de sesgo de publicación. Los resultados excluyendo el estudio CASINO son ligeramente diferentes, aunque permiten llegar a conclusiones similares (figura 2).

Estudio	Levosimendán		Placebo		Peso
	Eventos	Total	Eventos	Total	
Nieminen 2000	1	95	0	36	0.6%
RUSLAN 2002	91	402	32	102	53.0%
REVIVE I 2003	4	51	5	49	3.9%
Kivikko 2003	2	98	3	48	2.0%
REVIVE II	45	299	35	301	36%
Adamopoulos 2006	2	23	4	23	2.4%
Flevari 20016	3	30	1	15	1.3%
LEAF 2013	1	30	1	31	0.8%
Total IC 95%		1028		605	100%
Total Eventos	149		81		

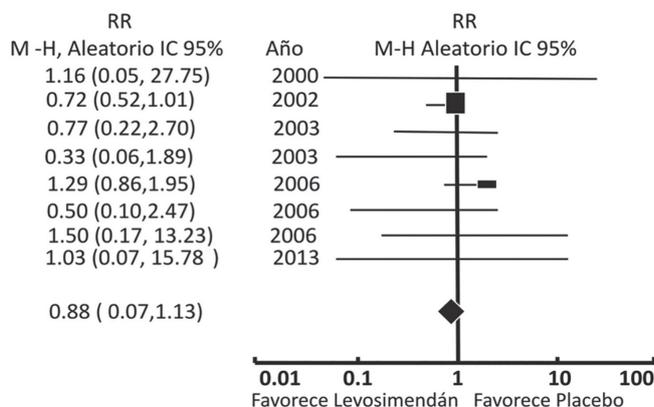


Figura 2. Levosimendán vs placebo en falla cardíaca aguda

En el análisis de sensibilidad se observaron resultados positivos en el uso de Levosimendán en el subgrupo de pacientes con cardiopatía isquémica y efecto deletéreo del Milrinone en ese mismo grupo, sin embargo, la evidencia no es consistente y se origina en análisis pos hoc, por lo que no hay el suficiente soporte para dar una recomendación diferencial. El efecto neutro o negativo en desenlaces considerados críticos, obligó a la revisión de los efectos de este grupo farmacológico sobre variables hemodinámicas, con el objetivo de

mejorar la hipoperfusión, hipotensión o choque y la acidosis metabólica, y posteriormente permitir la administración de estrategias que impactan mortalidad.

Falla Cardíaca etapa C

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca clasificación C de la ACC/AHA, la administración de metoprolol succinato, carvedilol,

bisoprolol o nebivolol comparado con placebo o entre ellos, disminuye la mortalidad y la tasa de hospitalización y rehospitalización, y mejora el estado funcional y la calidad de vida a 12-24 meses de tratamiento?

Se ha demostrado que el efecto de los betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca no es de grupo, por lo que se consideró importante analizar los estudios comparados con placebo y utilizar un metaanálisis en red para la comparación indirecta entre ellos. Los metaanálisis en red permiten resumir las comparaciones directas entre los medicamentos, denominadas cabeza-cabeza, y establecer comparaciones indirectas a través de un comparador común, para evaluar sus potenciales diferencias; adicionalmente, establece comparaciones mixtas al observar las medidas de resumen entre las directas y las indirectas, lo que determina la consistencia de los resultados; otro concepto importante es el de transitividad, en el cual se establece que los estudios incluidos sean lo bastante similares en todos los aspectos, excepto en las intervenciones de interés, para ser comparables (43). El metaanálisis utilizado incluyó 21 estudios con un total de 23.122 pacientes (44), tratados con atenolol, bisoprolol, bucindolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol o placebo; en las comparaciones contra placebo hay diferencias significativas del bisoprolol, carvedilol y metoprolol, pero no del nebivolol para el desenlace de mortalidad, con el OR más bajo para el carvedilol; sin embargo, al establecer las comparaciones entre ellos no se demostraron diferencias (Ver tabla 14).

La evidencia se consideró de calidad alta para la comparación con placebo y moderada para la comparación entre ellos; los estudios incluidos eran ensayos clínicos con asignación aleatoria, con bajo potencial de sesgos; las comparaciones se consideraron consistentes por el metaanálisis en red dada las comparaciones mixtas, indirectas por extraerse de comparaciones indirectas y mixtas del metaanálisis en red aunque se ajustan a la población, imprecisas por intervalos de credibilidad bayesianos amplios en algunas de ellas y sin evidencia de sesgo de publicación por Funnel Plot, test de Egger y Trim and Fill.

La evidencia se consideró de calidad alta para la comparación con placebo y moderada para la comparación entre ellos; los estudios incluidos eran ensayos

clínicos con asignación aleatoria, con bajo potencial de sesgos; las comparaciones se consideraron consistentes por el metaanálisis en red dada las comparaciones mixtas, indirectas por extraerse de comparaciones indirectas y mixtas del metaanálisis en red aunque se ajustan a la población, imprecisas por intervalos de credibilidad bayesianos amplios en algunas de ellas y sin evidencia de sesgo de publicación por Funnel Plot, test de Egger y Trim and Fill.

Formulación de recomendaciones

Siguiendo el sistema GRADE, las recomendaciones fueron elaboradas de acuerdo con seis aspectos: la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los riesgos, los efectos adversos, la relación costo-beneficio, la facilidad de implementación y los valores y preferencias de los pacientes (45).

En cuanto a la calidad de la evidencia evaluada con los parámetros descritos, es claro que entre mejor sea la calidad, mayor fue la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Considerando el balance entre riesgos y beneficios, mientras mayor sea la diferencia entre los efectos deseados e indeseados, mayor fue la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Se debe tener en cuenta la importancia relativa de cada desenlace, la magnitud del efecto para dichos resultados y los intervalos de confianza para estimar dichos efectos. Los beneficios y por el contrario, los posibles riesgos para el paciente fueron identificados con cada uno de los estudios analizados para cada pregunta (46).

En relación con los valores y preferencias de los pacientes y de otros implicados en la guía, se tuvo en cuenta que mientras más varíen estos, o mientras mayor sea la incertidumbre sobre ellos, menor es la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Para la elaboración de las recomendaciones se hizo una reunión y encuesta con los pacientes y se expusieron los beneficios y daños de algunas intervenciones y las observaciones de los pacientes fueron tenidas en cuenta al momento de dar las recomendaciones. Adicionalmente, se realizó una encuesta a miembros de sociedades/asociaciones científicas relacionadas para determinar la aceptabilidad de las recomendaciones en tópicos motivo de discusión, dada la evidencia

Tabla 14. GRADE para Carvedilol vs. Metoprolol para falla cardíaca

Número de estudios	Evaluación de calidad						Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Diseño	Riesgo de sesgos	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Carvedilol	Metoprolol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad total (follow up: range 6-58 months)												
21	Ensayos aleatorizados	no serio	no seria	seria	no seria	no	0/0	0/0	OR 0,8 (0,59 a 1,08)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
Mortalidad CV (follow up: range 6-58 months)												
13	Ensayos aleatorizados	no seria	no serio	seria	no seria	no	0/0	0/0	OR 0,59 (0,2 a 1,31)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
No continuidad (follow up: range 6-58 months)												
21	Ensayos aleatorizados	no seria	no seria	seria	no seria	no	0/0	0/0	OR 0,99 (0,75 a 1,23)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA

Question: Carvedilol compared to Metoprolol for Falla cardíaca

Bibliography (systematic reviews): Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ 2013; 346:f55.

existente. Estos resultados fueron presentados al GDG y a los expertos en las reuniones en donde se definían las recomendaciones.

La toma de decisiones en salud es un proceso que debe estar centrado en las preferencias, inquietudes y necesidades que tienen los pacientes y sus familiares, de manera que, con las intervenciones, se pueda cubrir las necesidades reales y producir un impacto en la salud y calidad de vida. En cuanto a los costos, este ítem solo fue posible obtenerlo para las preguntas seleccionadas que incluyeran una revisión sistemática de evaluaciones económicas o para las preguntas que requirieron evaluaciones económicas *de novo*. Los costos pueden ser muy variables entre diferentes sitios o países, por lo que las revisiones de evaluaciones económicas de otros países pueden no ayudar mucho para calificar la fuerza de las recomendaciones, al comparar con los costos en nuestro país, aunque pueden ser un referente (47).

Proceso de evaluación económica

Definición de preguntas y revisión de la literatura para evaluaciones económicas. El GDG, a partir de las preguntas clínicas, realizó una priorización y definió el grado de importancia que podría tener una evaluación económica para cada una de ellas. Una vez finaliza el proceso de búsqueda de la evidencia, se evaluaron estos resultados con un ejercicio inicial de priorización para determinar las preguntas con mejor información para el desarrollo de una evaluación económica. Una vez definidas las preguntas para las cuales se realizó una evaluación económica *de novo*, se hizo una revisión de estudios económicos para conocer el estado del arte de la evaluación económica para cada una de las preguntas seleccionadas. Esta información fue importante para la elaboración de los modelos económicos y un marco de comparación de los resultados.

Las evaluaciones económicas se hicieron de acuerdo con la guía siguiendo los pasos de la Guía Metodológica (2-3). En particular, se especificaron los desenlaces relevantes para tomar la decisión y se construyeron los árboles de decisión. Luego, para la identificación y medición de los costos de las alternativas a comparar, se construyeron los casos típicos para los distintos

desenlaces, los cuales fueron discutidos y validados en los GDG y con los expertos temáticos. Se emplearon los manuales (Manual Tarifario ISS) y las bases de datos oficiales (SISMED y RIPS) para la valoración de los recursos. Finalmente, se estableció la relación entre costos y beneficios mediante la relación incremental de costo efectividad y se realizaron análisis de sensibilidad.

De acuerdo a la priorización se hicieron las siguientes evaluaciones económicas en la guía de amputados: análisis de costo-utilidad de la reconstrucción versus amputación en trauma grave de miembros inferiores; análisis de costo-utilidad de la adaptación de un pie articulado comparado con un pie tipo SACH; análisis de costo utilidad de la adaptación de una cuenca de apoyo en el tendón patelar comparada con una de contacto total; análisis de costo efectividad de las diferentes alternativas de tratamiento farmacológico para pacientes amputados de MI con dolor fantasma o dolor residual en Colombia.

En la guía de falla cardíaca se hicieron las siguientes evaluaciones económicas: inotrópicos en falla cardíaca aguda, terapia de resincronización (NYHA I-II y II-IV) y cardiodesfibrilador implantable (cardiopatía isquémica y cardiopatía no isquémica).

Con la evidencia y su calidad evaluada, y con base en los aspectos previamente descritos, se realizó una discusión abierta para emitir las recomendaciones respectivas. En caso de no identificar suficiente evidencia para responder una pregunta, o si esta fue de baja o de muy baja calidad, se estableció consenso dentro de los participantes para tomar una decisión al interior del GDG. Posteriormente se calificó la fuerza y la dirección de cada recomendación dada. Las recomendaciones se calificaron en cuatro categorías (Ver tabla 15).

Estos son dos ejemplos de recomendaciones, una de la guía de amputados y otra de la guía de falla cardíaca (Ver tabla 16 y 17)

Reconstruir vs. Amputar

¿En pacientes mayores de 16 años con trauma grave de miembros inferiores realizar la reconstrucción de la extremidad comparado con amputación a

cualquier nivel es más efectivo y seguro para lograr la mejor función, reintegro laboral, disminuir la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales,

infección o dolor residual en los primeros 12 meses después de la cirugía?

Tabla 15. Fuerza y dirección de las recomendaciones de acuerdo con el sistema GRADE

Fuerte a favor	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención
Fuerte en contra	La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada, sólo una pequeña proporción no lo estaría Las recomendaciones pueden ser aceptadas como una política de salud en la mayoría de los casos
Débil a favor	La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no
Débil en contra	Los valores y preferencias pueden variar ampliamente La decisión como política de salud amerita un debate importante y una discusión con todos los grupos de interés

Tomado de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final Grupo de Actualización de la Guía Metodológica 14/03/2014

Tabla 16. Recomendación para la pregunta Reconstruir vs. Amputar guía amputados

Recomendación Priorizada	4. Reconstruir vs. amputar
Débil a favor	Se sugiere realizar la reconstrucción de la extremidad en pacientes mayores de 16 años con trauma grave del miembro inferior en lugar de amputación para mejorar la función y disminuir los costos Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○
	Para el tratamiento, se recomienda remitir a este tipo de pacientes a instituciones que cuenten con equipos interdisciplinarios de alta complejidad conformados
Punto de buena práctica	

Inotrópicos en falla cardíaca aguda

¿En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca aguda la utilización de levosimendán, milrinone o dobutamina comparados entre ellos o con placebo disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad intrahospitalaria y mejora la calidad de vida a seis meses?

En la tabla 18 se presentan las frecuencias de cada una de las categorías para la evaluación de la fuerza y dirección de las recomendaciones en las diferentes Guías de Práctica Clínica.

No existe una correspondencia entre la calidad de la evidencia y la fuerza y dirección de las recomendaciones debido a las otras condiciones que se tuvieron en cuenta al formular las recomendaciones. Uno de los criterios más importantes en la fuerza de las recomendaciones es la calidad de la evidencia y esta se relaciona con la cantidad y calidad de los estudios primarios en donde es evidente el asunto de la financiación de los grandes ensayos clínicos. En el año 2016 existían en SCA 130.698 ECC; en el 2015 en falla cardíaca 50.944, en amputados y prótesis 5.820 y en distrofia muscular 2.548. Sin embargo los otros

aspectos que se tuvieron en cuenta para la formulación de las recomendaciones por parte del grupo desarrollador orientaron la fuerza y dirección de las recomendaciones. Estos aspectos están en desarrollo

hoy en día por el grupo GRADE, por medio de la estrategia “*Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence*” (DECIDE).

Tabla 17. Recomendación para la pregunta Inotrópicos en Falla Cardíaca Aguda

Recomendación	13. Inotrópicos en falla cardíaca aguda uso rutinario
Fuerte en contra	No se recomienda el uso rutinario de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca aguda para disminuir la mortalidad o la estancia hospitalaria
	Calidad de la evidencia muy baja □○○○
Recomendación	14. Inotrópicos en falla cardíaca aguda
Débil a favor	Se sugiere el uso de inotrópicos en pacientes con falla cardíaca descompensada y signos de hipoperfusión, hipotensión, acidosis metabólica o choque y con causas potencialmente reversibles de la descompensación para mejorar las variables hemodinámicas; mientras se brindan otras terapias que permitan la recuperación del paciente
	Calidad de la evidencia muy baja □○○○
	<ul style="list-style-type: none"> • Vigilar signos vitales para detectar hipotensión y taquicardia inducida por el uso de inodilatadores • Considerar la no utilización del bolo inicial si se utiliza milrinone o levosimendán en pacientes con presión arterial sistólica < 90 mmHg • No utilizar milrinone en falla cardíaca aguda secundaria a cardiopatía de etiología isquémica • Vigilancia continua de ritmo cardíaco por el aumento de la frecuencia de arritmias con su uso • Considerar uso de catéter en arteria pulmonar
Puntos de buena práctica	

Tabla 18. Fuerza y dirección de las recomendaciones en las diferentes guías

Nombre de la guía/ Fuerza de las recomendaciones	Síndrome Coronario Agudo	EDA	Distrofia Muscular	Falla Cardíaca	Amputados y prótesis
Fuerte a favor	72%	57,1%	42,7%	53,7%	35%
Débil a favor	11%	7,1%	36%	32,8%	57,5%
Fuerte en contra	12,5%	28,7%	13,3%	8,9%	5%
Débil en contra	4,5%	7,1%	8%	4,5%	2,5%

Implementación

Diseñar guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas por un equipo idóneo científicamente, que cumpla con el rigor metodológico y haga uso de la mejor evidencia disponible, será un proceso incompleto e incluso inútil, si en los servicios de salud que atienden pacientes con patologías objeto de las GPC no se implementan las recomendaciones propuestas. Por tal razón, en ellas deben proponerse acciones

que faciliten su puesta en práctica por los potenciales usuarios de la misma, así como las estrategias e indicadores que faciliten la evaluación del impacto en el perfil de morbilidad y mortalidad, de acuerdo con los desenlaces esperados con la aplicación de dichas recomendaciones (48).

Para proponer una ruta de implementación deben tenerse en cuenta las orientaciones del manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en

evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia (49) y de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

Las recomendaciones no son de obligatorio cumplimiento, por ello es necesario que la ruta de implementación se ajuste a las especificidades de cada guía, del tema que se esté desarrollando, del grupo desarrollador de la guía y en especial, a las evidencias que soporten la guía.

Proponer una ruta implica que el responsable participe en las reuniones donde se discuten cada una de las recomendaciones, tanto dentro del grupo desarrollador como en las reuniones con expertos, lo cual favorece conocer la epidemiología del problema de salud a intervenir con la guía, su codificación de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades; así como las pruebas diagnósticas y de las intervenciones terapéuticas farmacológicas o no, y si hacen parte del Plan Obligatorio de Salud (POS), de tal manera que se facilite la construcción de indicadores.

Una vez se tengan todas las recomendaciones, debe iniciarse un proceso de priorización de las mismas, de acuerdo con la Guía Metodológica deben seleccionarse entre cinco y 10 recomendaciones, bien sea por consenso formal o informal, teniendo en cuenta criterios que evalúen el impacto potencial para el paciente, la disminución en la variabilidad de la práctica clínica y la eficiencia en el uso de los recursos; también se califican los beneficios del soporte del grupo desarrollador durante el proceso de implementación, tales como los posibles cambios en la práctica tanto por parte de los profesionales como de los servicios de salud. La selección inicial la hace el grupo desarrollador y luego se somete a discusión hasta llegar a consenso con grupo de expertos. A cada recomendación priorizada se le identifican las barreras y facilitadores para la implementación y las estrategias para superarlas. Existe el programa de computo GLIA desarrollado por la universidad de Yale y disponible de manera virtual, que permite evaluar el proceso de implementación y llegar a consensos en aquellos puntos donde no hay acuerdo inicial acerca de las dificultades y las alternativas de solución. Sin embargo esta es una herramienta que se ha considerado poco útil para evaluar el proceso de implementación por

parte de los grupos desarrolladores, es compleja, la terminología no es adecuada, no se relaciona con lineamientos del manual de implementación, su uso no se ha validado en Colombia.

Por último, debe proponerse un sistema de evaluación de la implementación, que incluye la definición de los indicadores de estructura (disponibilidad de recursos para implementar la GPC), proceso (adherencia a las recomendaciones propuestas) y resultado (impacto de la implementación y logro de desenlaces propuestos), así como la construcción de la ficha técnica de los mismos, en los que se definen con precisión, entre otras, el objetivo del indicador, los datos que se requieren y la fuente de los mismos y los estándares de comparación, de tal manera que pueda obtenerse información que dé cuenta de los avances y logros de la implementación y pueda compararse con los estándares establecidos y con otras instituciones que estén llevando a cabo la implementación en la tabla 19 se pueden ver los indicadores hechos para la guía de amputados.

Preparación final de la Guía de Práctica Clínica

Los GDG realizaron la elaboración de los documentos preliminares para posteriormente pasar a la etapa de socialización y revisión por pares, dicho documento siguió una estructura preestablecida para el reporte de GDG el cual debe contener: índice, declaraciones de la guía incluyendo autoría, introducción, metodología, recomendaciones con su respectiva calificación en niveles de evidencia y grados de recomendación, cronograma de revisión, referencias y anexos.

Evaluación y Validación

Esta fase comprende 2 procesos independientes que se llevaron a cabo simultáneamente:

Evaluación de pares externos: se sometió el documento final a revisión por 2 pares utilizando el vínculo del Grupo de Soporte al *International Clinical Epidemiology Network* (INCLEN). Se recurrió a pares expertos afiliados a la rama latinoamericana de la organización (LATINCLEN) por razones de semejanza en cuestiones de aplicabilidad local y equidad, y por compartir el mismo idioma.

Tabla 19. Indicadores propuestos para evaluación del proceso de implementación de la GPC de amputados

Factores asociados	Tipo de indicador	Indicador	Estándar	Frecuencia de la medición
Prestación de servicios de salud	Estructura	Proporción de redes con servicios quirúrgicos de mediana y alta complejidad con médicos especialistas en cirugía general, ortopédica y vascular (Código 1.20) para atención de pacientes que requieren amputación por trauma o problemas vasculares disponibles en el ente territorial departamental, nacional o en cada EPS	80%	Anual
		Proporción de redes de servicios con Centros y Servicios o Unidades de Rehabilitación (Códigos 1.78 y 1.98) disponibles en cada ente territorial departamental, nacional o en cada EPS	80%	Anual
	Proceso	Proporción de pacientes amputados con prótesis en el mes siguiente a la amputación, según recomendaciones de la guía	80%	Anual
		Proporción de pacientes amputados en programa de rehabilitación integral que asisten a los Centros y Servicios o Unidades de Rehabilitación disponibles en cada red integrada de servicios en el ente territorial departamental o en cada EPS	60%	Anual
		Proporción de pacientes adaptados a la prótesis a los cuatro meses postamputación	80%	Anual
Resultado	Proporción de pacientes reamputados durante el primer año de la primera amputación	0%	Anual	

Reunión promovida por las sociedades científicas participantes en el GDG: con la participación de expertos temáticos y representantes de las organizaciones interesadas, tales como: los entes reguladores de salud a nivel nacional y local, las aseguradoras, las instituciones prestadoras de servicios, los pacientes, las casas de innovación tecnológica y la industria farmacéutica (máximo 60 participantes).

Después de realizar estos 2 procesos, los integrantes del GDG evaluaron la retroalimentación obtenida y realizaron las modificaciones que consideraron pertinentes a cada una de las recomendaciones. La versión final de las recomendaciones y su gradación se concilió con técnicas informales de generación de consenso.

Redacción final de la guía de atención integral

Los productos finales entregados por los GDG fueron

1. Descripción detallada del proceso seguido para la construcción de la GPC y la realización de las evaluaciones económicas y su relación con Plan de

trabajo y cronograma de las actividades y documentación de los consensos y de la participación de los usuarios de la guía.

2. Guías de práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia, en versión completa y para profesionales, con evaluaciones económicas, estrategias para la difusión, diseminación y adopción de las GPC e indicadores de seguimiento (clínicos, de calidad y de gestión) a la implementación de las GPC.
3. Guías para pacientes y cuidadores

Presentación y diseminación de la GPC

Se hicieron por medio de diferentes estrategias: publicaciones científicas de las revisiones sistemáticas y de la guía, publicaciones de asociaciones profesionales, en boletines de noticias institucionales, en medios de difusión popular, carteles o afiches, en páginas de Internet, en forma completa y en forma resumida, en formatos digitales, en congresos y conferencias en eventos científicos y académicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colombia. Ministerio [MAO1] de Salud y Protección Social, Fundación Santafé de Bogotá, Centro de Estudios e Investigación en Salud. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2010 [consultado 2016 Abr 17]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014. (consultado Abr 2016) En: <http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20evaluaci%C3%B3n%20econ%C3%B3mica%20web%2030%20sep.pdf>
3. Colombia Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años SGSS – 2013 Guías No. 8 GPC-EDA [Internet]. Bogotá: SGSS; 2013 [consultado 2016 Feb]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_diarrea/gpc_diarrea_completa.aspx
4. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo. Guía No 17. GPC-SCA [Internet]. Bogotá: GPC-SCA; 2013 [consultado 2016 Feb]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_s_coronario/gpc_s_coronario_completa.aspx
5. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. Guía No. 37 [Internet]. Bogotá: El Ministerio; 2013 [consultado 2015 Mar 25]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_distrofia/GPC_distrofia_muscular_completa.aspx
6. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral. Guía No. 55 [Internet]. Bogotá: El Ministerio; 2016 [consultado 2016 Feb]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_amputacion/gpc_amputacion_completa.aspx
7. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. Guía No. 53 [Internet]. Bogotá: El Ministerio; 2016 [consultado 2016 Feb]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_falla_cardiaca/gpc_falla_cardiaca_completa.aspx
8. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica del recién nacido con trastorno respiratorio. Guía No. 05 [Internet]. Bogotá: El Ministerio; 2013 [consultado 2016 Feb] Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_rnr/gpc_rnr_completa.aspx
9. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Universidad de Antioquia. Guía de padres y cuidadores para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años. Guía No. 42 [Internet]. Bogotá: El Ministerio; 2014 [consultado 2016 Feb] Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_neumonia/GPC_neumonia_completa.aspx
10. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Guías No. 11-15 [Internet]. Bogotá: El Ministerio; 2013 [consultado 2016 Feb]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_embarazo/GPC_embarazo_completa.aspx
11. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2012 Apr;156(7):525-31. DOI 10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00009.
12. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, Julian DG, Rehnqvist Ahlberg N. Task Force Report: The legal implications of medical guidelines--a Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1999 Aug;20(16):1152-7. DOI 10.1053/euhj.1999.1677.

13. Reveiz L, Tellez DR, Castillo JS, Mosquera PA, Torres M, Cuervo LG, et al. Prioritization strategies in clinical practice guidelines development: a pilot study. *Health Res Policy Syst.* 2010 Mar;8:7. DOI 10.1186/1478-4505-8-7.
14. Pardo Turriago R, Molano Soto Vivian. Las guías de práctica clínica: una herramienta de participación en la construcción de una política pública. *Acta Neurol Colomb.* 2014; 30(4):307-313
15. SIGN. Sign 50 [MAO4] A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2014. p. 9-15. Consultado Enero 2 de 2017. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN50_2014.pdf
16. **NICE. Topic [MAO5] Selection Programme Process Manual. Manchester: NICE;** October 2014 Consultado Enero 2 de 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/introduction-and-overview#choice-of-guideline-topics>
17. Chile. Ministerio de Salud. Pauta para la Elaboración, Aplicación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica [Internet]. Santiago: Ministerio de Salud; Chile; 2002. p. 0-80. [consultado 2016 Abr 17]. Disponible en: <http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/6d054172ffd27defe04001011f010ee8.pdf>
18. **Metodología para el desarrollo y la actualización de guías de práctica clínica: estado actual.** *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54 (1). Consultado Enero 17 de 2017. Disponible en : <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=63580>
19. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):383-94. DOI 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):395-400. DOI 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
21. The ADAPTA collaboration 2009. THE ADAPTE Process: resource toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Consultado en Enero 2 de 2017. Disponible en <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>
22. Higgins JPT, Green S, editors. The Cochrane Collaboration. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5.1.0. London: Cochrane; 2011 [cited 2016 Feb]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
23. Halladay CW, Trikalinos TA, Schmid IT, Schmid CH, Dahabreh IJ. Using data sources beyond PubMed has a modest impact on the results of systematic reviews of therapeutic interventions. *J Clin Epidemiol.* 2015 Sep;68(9):1076-84. DOI 10.1016/j.jclinepi.2014.12.017.
24. Gerdsmeyer L, Gollwitzer H, Diehl P, Wagner K. Evidence-based medicine and clinical trials in pain practice and orthopedics. *Pain Pract.* 2005 Dec;5(4):289-97.
25. Tennent DJ, Bailey JR, Ficke JR, Stinner DJ. Evidence-based medicine in military orthopaedics: are we doing our part? *J Surg Orthop Adv.* 2014 Summer;23(2):64-7.
26. Cohn JN. Heart failure in 2013: Continue what we are doing to treat HF, but do it better. *Nat Rev Cardiol.* 2014 Feb;11(2):69-70. DOI 10.1038/nrcardio.2013.212.
27. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ, et al. Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess.* 2010 Feb;14(8):iii, ix-xi, 1-193. DOI 10.3310/hta14080.
28. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care.* 2003 Feb;12(1):18-23.
29. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010 Dec;182(18):E839-42. DOI 10.1503/cmaj.090449.
30. AGREE Advancing the science of practice guidelines [Internet]. Canadá: AGREE. history - 10 years of AGREE (2003-2013) [cited 2016 Mar 7]. AGREE History: 10 Years of AGREE (2003-2013). Available from: <http://www.agreetrust.org/about-the-agree-enterprise/agree-history/>
31. Higgins JP, Altman D. Assessing the risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5.0.1. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2008. p 191-254.

32. 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 Med Res Methodol*. 2007 Feb;7:10. DOI 10.1186/1471-2288-7-10.
33. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011 Oct;155(8):529-36. DOI 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
34. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):401-6. DOI 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
35. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):407-15. DOI 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017.
36. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1294-302. DOI 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.
37. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1303-10. DOI 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1283-93. DOI 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.
39. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1277-82. DOI 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011.
40. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1311-6. DOI 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004.
41. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol*. 2016 Aug;76:89-98. DOI 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032.
42. Balion C, Don-Wauchope A, Hill S, Santaguida PL, Booth R, Brown JA, et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov. [cited 2016 Mar 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179184/>
43. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JP Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jul;9(7):e99682. DOI 10.1371/journal.pone.0099682.
44. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan;346:f55. DOI 10.1136/bmj.f55. Erratum in: *BMJ*. 2013;346:f596. DOI 10.1136/bmj.f55.
45. 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. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726-35. DOI 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
46. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008 May;336(7652):1049-51. DOI 10.1136/bmj.39493.646875.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008 Jun;336(7658). DOI:10.1136/bmj.a402.
47. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008 May;336(7654):1170-3. DOI 10.1136/bmj.39504.506319.80. Erratum in: *BMJ*. 2008 Jun 21;336(7658): DOI:10.1136/bmj.a403.
48. Gómez-Doblas JJ. Implementación de guías clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Nov;59(Supl 3):29-35. DOI 10.1157/13096255.
49. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Manual de implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia, en instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia. Bogotá: MinSalud; 2014. Disponible en:http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documentos%20compartidos/Manual_de_implementacion.pdf