



Universitat Autònoma
de Barcelona

**"ESTUDI OBSERVACIONAL RETROSPECTIU PER AVALUAR LA
RESPOSTA CLÍNICA EN PACIENTS AFECTES DE MALALTIA
ARTERIAL PERIFÈRICA SEGONS EL COMPLIMENT DE LES
RECOMANACIONS TERAPÈUTIQUES FARMACOLÒGIQUES
DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA PER AQUESTA
PATOLOGIA"**

TESI DOCTORAL

Autora: Ana María Barriocanal Barriocanal

Directors: Dra. Eva Montané i Esteva i Dr. Manel Monreal Bosch

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA, DE TERAPÈUTICA I DE TOXICOLOGIA

Programa de doctorat en Farmacologia

Universitat Autònoma de Barcelona

Desembre 2015

***Departament de Farmacologia,
de Terapèutica i de Toxicologia***
Edifici M
08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès)
Barcelona
Tel. 34 93 581 19 52
Fax. 34 93 581 29 86

La Doctora Eva Montané i Esteva, professora associada del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona i el Doctor Manel Monreal Bosch, professor titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFIQUEN:

Que la memòria presentada per Ana María Barriocanal Barriocanal amb títol “Estudi observacional retrospectiu per avaluar la resposta clínica en pacients afectes de malaltia arterial perifèrica segons el compliment de les recomanacions terapèutiques farmacològiques de les guies de pràctica clínica per aquesta patologia”, ha estat realitzada sota la seva direcció.

La memòria reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

I perquè consti als efectes oportuns signen el present certificat a Barcelona, a 1 de desembre de 2015.

Eva Montané i Esteva

Manel Monreal Bosch

AGRAÏMENTS

A mi esposo, por las renunciaciones que ha tenido que hacer durante este proceso y por su amor incondicional. Un "gracias" es bien poca cosa por los momentos más duros.

To my children for their understanding, encouragement and affection despite the time I have not been beside them. Thank you very much for being so loving.

A mi madre, por su fe inquebrantable y su oración constante. Gracias por estar siempre disponible para lo que hiciera falta.

À ma directrice de thèse pour sa rigueur et le désir d'enseignement, et surtout, surtout, pour sa patience infinie avec moi. Merci bien Eva.

To my thesis director for his generosity in the transfer of data and for sharing his knowledge, always being available despite his many occupations.

A l'Anna López per la seva predisposició en formar part de l'equip avaluador de les guies.

Als meus companys de feina, els presents i els passats, i als meus amics, pels seus ànims constants que m'han encoratjat a seguir endavant en un procés que no sempre ha estat fàcil.

CONTINGUTS

CONTINGUTS.....	4
ABREVIATURES.....	7
PRESENTACIÓ	8
HIPÒTESIS	11
INTRODUCCIÓ. MALALTIA ARTERIAL PERIFÈRICA	12
1. DEFINICIÓ	12
2. ETIOLOGIA	13
3. EPIDEMIOLOGIA	14
3.1. Prevalença	14
3.2. Incidència	16
3.3. Factors de risc.....	16
4. MANIFESTACIONS CLINIQUES	20
5. DIAGNÒSTIC	21
6. PRONÒSTIC.....	23
7. TRACTAMENT	24
7.1. Tractament Higiènic - dietètic	24
7.2. Tractament farmacològic	25
7.3. Tractament Quirúrgic	30
PART A. REVISIÓ SISTEMÀTICA DE GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA A LA MALALTIA ARTERIAL PERIFÈRICA.....	31
1. INTRODUCCIÓ.....	31
1.1. Definició i característiques de les guies	31
1.2. Institucions que desenvolupen guies de pràctica clínica	36
1.3. Eines per adaptar guies de pràctica clínica: col·laboració ADAPTE.....	38
1.4. Nivells d'evidència científica i gradació de les recomanacions de les guies	40

1.5.	Instrument de valoració de la qualitat de les guies de pràctica clínica: AGREE.....	44
2.	OBJECTIUS	53
2.1	Objectiu principal	53
2.2	Objectius secundaris	53
3.	MÈTODES.....	54
3.1.	Disseny de l'estudi.....	54
3.2.	Font de les dades i cerca bibliogràfica per realitzar la revisió sistemàtica	54
3.3.	Selecció de les guies	57
3.4.	Valoració de la qualitat de les guies.....	58
3.5.	Extracció de les dades	59
3.6.	Síntesi i anàlisi de les dades	60
4.	RESULTATS.....	62
4.1.	Selecció de les guies	62
4.2.	Característiques de les guies de pràctica clínica incloses	64
4.3.	Qualitat de les guies. Puntuació AGREE II i anàlisi dels dominis	68
4.4.	Nivell d'evidència i grau de recomanació.....	74
4.5.	Recomanacions en el tractament dels factors de risc.....	77
4.6.	Recomanacions del tractament de la claudicació intermitent	81
5.	DISCUSSIÓ	84
6.	IMPLICACIONS PER A LA PRÀCTICA CLÍNICA	94
7.	FORTALESES I LIMITACIONS	95

PART B. REPERCUSSIONS CLÍNiques DELS PACIENTS AMB CLAUDICACIÓ INTERMITENT

TRACTATS AMB PENTOXIFIL·LINA.....97

1.	INTRODUCCIÓ.....	97
1.1.	Definició i característiques del registre espanyol de pacients amb malaltia arterial perifèrica: registre FRENA	97
1.2.	Inclusió de pacients al registre, recopilació de les seves dades clíniques i seguiment	99

1.3.	Dades prèvies de salut obtingudes per anàlisi del registre FRENA	100
1.4.	Pentoxifil·lina.....	102
2.	OBJECTIUS	107
2.1	Objectiu principal	107
2.2	Objectius secundaris	107
3.	MÈTODES.....	108
3.1.	Disseny de l'estudi.....	108
3.2.	Criteris d'inclusió i exclusió	108
3.3.	Variables clíniques i de seguretat.....	109
3.4.	Recollida de les dades i seguiment dels pacients.....	110
3.5.	Anàlisi estadística	112
4.	RESULTATS.....	113
4.1.	Selecció dels pacients.....	113
4.2.	Característiques clíniques de pacients en tractament amb pentoxifil·lina	114
4.3.	Incidència d'esdeveniments cardiovasculars, sagnat i mortalitat en pacients tractats amb pentoxifil·lina	116
4.4.	Avaluació de les causes de mortalitat en pacients tractats amb pentoxifil·lina ...	118
4.5.	Risc de presentar esdeveniments cardiovasculars, sagnat o mort en pacients tractats amb pentoxifil·lina	120
5.	DISCUSSIÓ	127
6.	IMPLICACIONS PER A LA PRÀCTICA CLÍNICA	138
7.	FORTALESES I LIMITACIONS	139
	CONCLUSIONS	141
	BIBLIOGRAFIA.....	143
	ANNEXES.....	160
1.	Col·laboració ADAPTE. Eines	
2.	Instrument AGREE II	
3.	Seven point AGREE-II Score calculator	

ABREVIATURES

- AHA-ACCF: American Heart Association - American College of Cardiology Foundation
- AVC: Accident vascular cerebral
- CHEST: Official publication of the American College of Chest Physicians
- Cl. Cr: Aclariment de creatinina
- DLP: Dislipèmia
- DM: Diabetis mellitus
- DS: Desviació estàndard
- EMA: European Medicines Agency - Agència Europea del Medicament
- ECA: Enzim de conversió d'Angiotensina
- ESC: European Society of Cardiology
- GPC: Guies de Pràctica Clínica
- HAS: Haute Autorité de Santé
- HTA: Hipertensió arterial
- HR: Hazard ratio
- IC: Interval de confiança
- IMC: Índex de massa corporal
- ITB: Índex turmell-braç
- MAP: Malaltia Arterial Perifèrica
- NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence
- SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- TASC: Trans-Atlantic Inter-Society Consensus

PRESENTACIÓ

La Malaltia Arterial Perifèrica (MAP) és un predictor de morbi-mortalitat cardiovascular donat que és una de les manifestacions d'arteriosclerosi generalitzada, i constitueix un problema de salut important tant en el nostre àmbit com a nivell internacional.

Dades d'eficàcia i seguretat dels fàrmacs vasodilatadors aprovats per al tractament simptomàtic de la MAP d'extremitats inferiors (com el cilostazol, el naftidrofuril, i la pentoxifil·lina) orienten a un balanç benefici-risc limitat o, si més no, controvertit per algun d'ells. Pel cilostazol s'han notificat sospites d'esdeveniments cardiovasculars i d'hemorràgies relacionats amb el seu ús, i l'Agència Europea del Medicament (EMA) ha emès alertes que limiten les condicions en què s'utilitza. Malgrat tot, aquesta associació amb esdeveniments isquèmics o l'augment de la mortalitat no s'ha confirmat en assaigs clínics ni tampoc per dades provinents de registres observacionals. La pentoxifil·lina que, tot i tenir un mecanisme d'acció similar al cilostazol i les mateixes indicacions, no se l'ha relacionada amb cap alerta de seguretat. El naftidrofuril és un fàrmac que no es troba comercialitzat als Estats Units i s'utilitza poc en el nostre àmbit, a diferència de la resta d'Europa.

Les Guies de Pràctica Clínica (GPC) són eines àmpliament utilitzades en la pràctica clínica habitual en el maneig i la presa de decisions del tractament de pacients, basades en la millor evidència disponible. Tot i les preocupacions respecte a les seves limitacions són una eina important en la millora de la qualitat de l'atenció adequada i eficaç per als pacients.

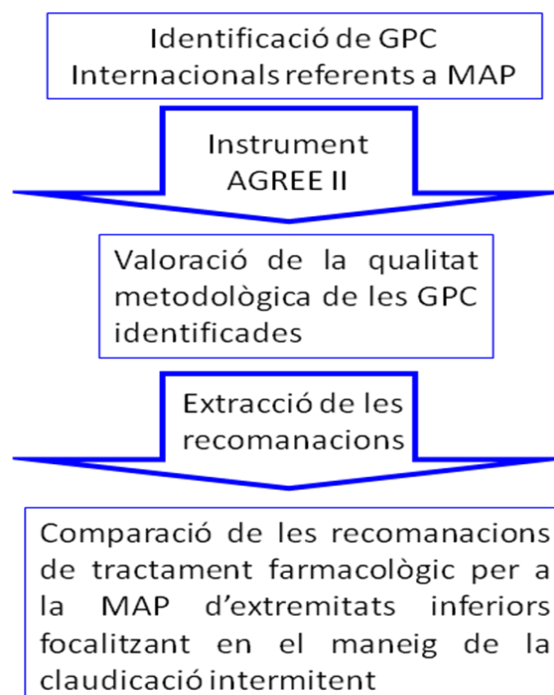
Per conèixer quin són els fàrmacs recomanats a les GPC, cal primer identificar les GPC publicades pel maneig de la malaltia. Si avaluem la qualitat metodològica de les GPC podrem seleccionar les millors guies i llurs recomanacions.

Pensem que és interessant avaluar els resultats en salut (de morbi-mortalitat) dels pacients amb claudicació intermitent tractats amb pentoxifil·lina, segons la pràctica clínica habitual i compararlos amb els resultats d'altres pacients tractats amb altres fàrmacs vasodilatadors.

Així doncs, aquesta tesi consta de dues parts ben diferenciades (amb els seus objectius, mètodes, resultats i discussió propis) però que tenen una introducció, justificació, hipòtesis i conclusions comunes. Aquestes dues parts diferenciades són:

- A. Revisió sistemàtica de GPC en la MAP
- B. Repercussions clíniques dels pacients amb claudicació intermitent tractats amb pentoxifil·lina

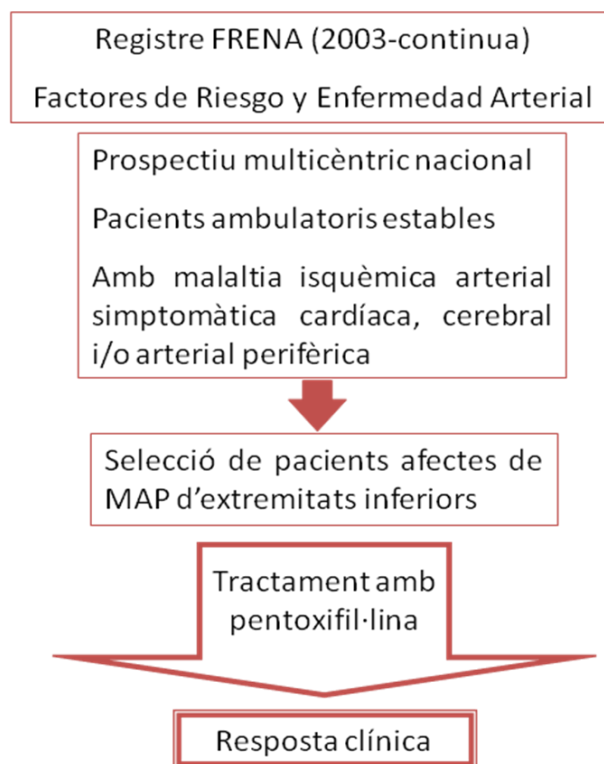
En la part A, de la revisió sistemàtica de GPC per a la MAP, es van identificar les principals guies disponibles publicades en revistes mèdiques o pàgines web de referència, es van descriure les seves característiques generals i es va avaluar llur qualitat metodològica. També es van extreure les recomanacions de les guies del tractament farmacològic per a pacients amb claudicació intermitent amb afectació d'extremitats inferiors, i es van comparar entre elles.



En la part B, s'avaluen les repercussions clíniques de morbi-mortalitat dels pacients amb claudicació intermitent en tractament farmacològic. Les dades són de pacients inclosos en un registre observacional nacional multicèntric anomenat Registre FRENA.

Dels fàrmacs aprovats per a la claudicació intermitent, tot i que la pentoxifil·lina no s'ha relacionat amb un increment del risc d'esdeveniments cardiovasculars i/o hemorràgies, a diferència del cilostazol,

com que tenen un mecanisme d'acció similar, pensem que calia avaluar aquestes repercussions clíniques.



HIPÒTESIS

- La qualitat de les guies de pràctica clínica sobre el maneig farmacològic de la malaltia arterial perifèrica simptomàtica (claudicació intermitent) podria ser moderada o baixa, ja que les especialitats que tracten aquesta patologia són quirúrgiques i no solen tenir tradició en realitzar GPC.
- Les recomanacions del tractament mèdic de la claudicació intermitent podrien ser similars entre les guies.
- Els pacients tractats amb pentoxifil·lina podrien tenir major risc de mortalitat global, d'esdeveniments cardiovasculars o de sagnat major que els pacients no tractats amb el fàrmac, ja que aquests riscos estan relacionats amb el mecanisme d'acció de la pentoxifil·lina.

INTRODUCCIÓ. MALALTIA ARTERIAL PERIFÈRICA

1. DEFINICIÓ

La malaltia arterial perifèrica (MAP) és una manifestació d'arteriosclerosi generalitzada i progressiva que té com a conseqüència un estretament i una obstrucció del flux sanguini de les artèries (Figura 1).(1) Inclou una llarga sèrie d'alteracions que afecten a territoris arterials diferents del coronari i de l'intracranial. Aquests territoris poden ser els vasos arterials carotidis, vertebrals, d'extremitats superiors, el territori arterial de l'aorta toràcica, abdominal i els seus vasos, les artèries mesentèriques, les renals i les d'extremitats inferiors.(2) Malgrat aquesta diversitat de territoris, sovint s'estableix la MAP d'extremitats inferiors com a referent de la malaltia.(3)(4)

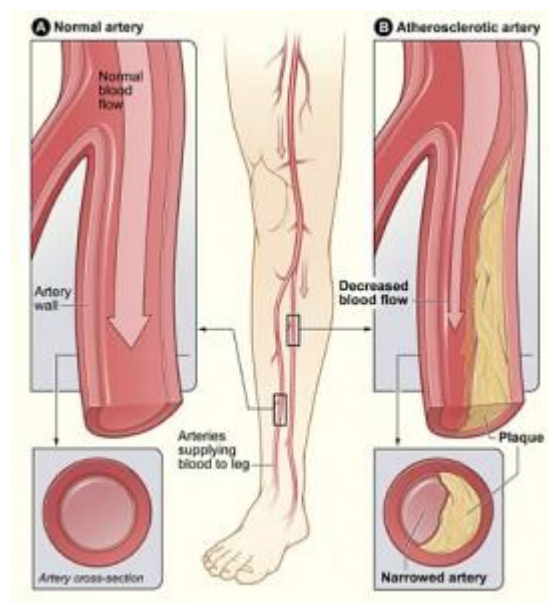


Figura 1. Artèria normal i artèria arterioscleròtica

<http://www.angiologist.com/arterial-disease/peripheral-artery-disease/>

2. ETIOLOGIA

Es considera l'arteriosclerosi com la causa principal de la malaltia, encara que diferents processos patològics poden causar la MAP, com ara processos degeneratius o displàsics com la displàsia fibromuscular, vasculitis, malaltia de petit vas, arteritis associada a radiacions, tromboangeitis obliterant, malalties vasospàstiques, protrombòtiques primàries, tromboembolismes, o aneurismes.(5)(6)

En línies generals l'afectació dels diferents llits vasculars a la MAP és el resultat de l'estretament de la llum arterial com a conseqüència d'una arteriosclerosi progressiva.(1) És per això que es considera a la MAP com un potent indicador de malaltia aterotrombòtica en altres llits arterials.(2)(7) Donat que l'arteriosclerosi és una malaltia sistèmica que pot afectar al mateix temps altres territoris arterials, com el coronari i el cerebral, la detecció de la MAP és important per poder identificar pacients de risc elevat i realitzar una prevenció d'esdeveniments cardiovasculars (Figura 2).(8)(9)

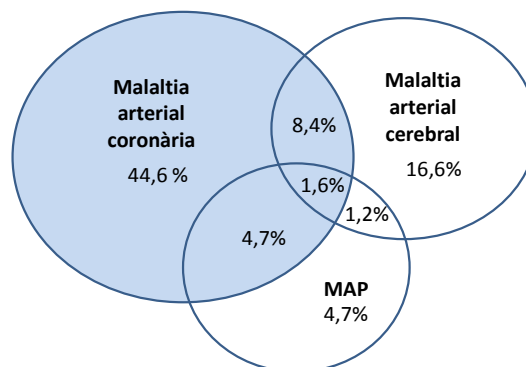


Figura 2. Solapament típic en malalties vasculars que afecten diferents territoris. Adaptat de Bhatt DL et al.(10)

3. EPIDEMIOLOGIA

3.1. Prevalença

En estudis epidemiològics s'ha utilitzat la claudicació intermitent (un estadi clínic entremig) com a marcador de MAP d'extremitats inferiors per a realitzar un càlcul de la prevalença de la malaltia, però aquesta estimació depèn de factors demogràfics com l'edat i el sexe i factors geogràfics, així com del mitjà utilitzat per determinar la freqüència de la claudicació intermitent.

Estudis basats en qüestionaris tendeixen a sobreestimar la freqüència de la malaltia simptomàtica, per classificar erròniament a pacients amb molèsties que s'assemblen a la claudicació intermitent, però que no estan relacionats amb el sistema arterial. Utilitzar un mitjà diagnòstic objectiu com ara l'índex turmell-braç és més acurat i permet diagnosticar també pacients asimptomàtics.(2)

Diferents estudis epidemiològics americans utilitzant mesures diagnòstiques objectives, van determinar una prevalença total de la MAP d'EEII en un rang entre el 3 i el 10%, augmentant fins a un 15 a un 20% en persones majors de 70 anys.(11)(12)(13)

En l'àmbit europeu, un estudi suec va xifrar-la en un 18%, en una població entre 60 i 90 anys, essent la prevalença de la claudicació intermitent d'un 7%, evidenciant que una part de la població afectada és asimptomàtica.(14). Un altre estudi en població alemanya calculà la prevalença global de la MAP segons criteris diagnòstics d'índex turmell-braç en un 6,4% en homes i un 5,1% en dones, percentatge que augmentava si es tenia en compte la història de MAP a un 8,2 i un 5,5% respectivament. El mateix estudi descrivia no només taxes diferents segons sexes si no també el marcat augment de prevalença amb l'edat. Es calculà la prevalença de MAP d'extremitats inferiors, tant simptomàtica com asimptomàtica, en homes entre 45 i 49 anys en un

3%, augmentant al 18,2% en edats entre 70 i 75 anys, essent per les dones del 2,7% i el 10,8% respectivament (15).

Una revisió sistemàtica més recent també descriu que les taxes de prevalença específiques per sexe augmenten amb l'edat i son en general similars en països desenvolupats amb renda alta i en països amb ingressos mitjans o baixos, però no descriu diferències majors per gènere (Figura 3).

En països d'elevada renda es descriu una prevalença aproximada del 5,3% de la població femenina i del 5,4% de la masculina en el grup d'edat de 45 a 49 anys, augmentant al 8,6% i 8.8% respectivament en el grup de 60 a 64 anys, essent de fins al 16% a l'edat de 80 a 84 anys. Globalment es calcula que l'any 2010 estaven afectats per la malaltia 202 milions de persones i que el nombre de persones amb la malaltia durant la última dècada ha augmentat en un 13% en països de renda alta.(16)

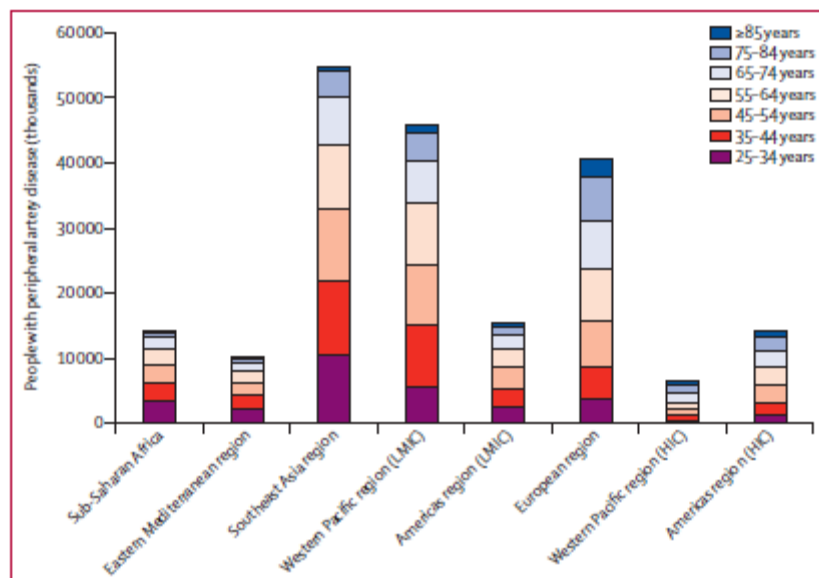


Figura 3. Estimació del nombre de casos i grups d'edat a 8 regions de la OMS diferenciades pel nivell d'ingressos, a l'any 2010. A Fowkes FGR et al. (16)

En el nostre àmbit més proper, estudis realitzats a Espanya utilitzant com a diagnòstic l'índex turmell-braç, detecten prevalences inferiors. Segons els estudis, en un àmbit territorial gironí, en

població general entre 35 i 79 anys, es va descriure un 4,5 % (asimptomàtica el 3,83%), mentre que a Gijón en majors de 65 anys va ser del 9,9%, i a Barcelona en majors de 49 anys un 7,6 % tenia un índex turmell-braç alterat.(17)(18)(19)

Aquestes xifres s'incrementen en pacients amb síndrome metabòlica fins a un 27,7% en pacients que han sofert un accident vascular cerebral a un 40,5%, i un 39,8 % en pacients estudiats durant la fase aguda d'una síndrome coronària aguda.(20)(21)(22)

3.2. Incidència

Les dades de taxes d'incidència de la malaltia són menys disponibles, però també mostren una tendència a augmentar amb l'edat. Les característiques epidemiològiques de l'estudi de Framingham respecte a claudicació intermitent mostren una incidència que augmenta del 0,4 per 1.000 en homes entre 35 a 45 anys a un 6 per 1.000 per edats de 65 anys i superiors. En dones la incidència era aproximadament la meitat que en homes, però s'equiparava en grups d'edats més avançades.(23)

En l'estudi poblacional Edimburg Artery Study que utilitzava per diagnosticar la malaltia el qüestionari WHO, l'índex turmell-braç i el test d'hiperèmia, es va calcular una incidència de claudicació intermitent del 15,5 per 1.000 persones-any.(24)

A Espanya, en un estudi de cohorts amb pacients sense malaltia cardiovascular prèvia entre 35 i 84 anys, seguits durant 10 anys, es calculà una incidència general de MAP d'extremitats inferiors del 1,9%.(25)

3.3. Factors de risc

La MAP comparteix els factors de risc amb l'arteriosclerosi coronària i de qualsevol altre territori vascular. Els principals factors implicats en la MAP són l'hàbit tabàquic, la dislipèmia, la diabetis

mellitus, la hipertensió i l'edat, encara que el tabac i la diabetis es consideren els dos factors de risc més importants per la malaltia.(26)(27)

Altres factors de risc a considerar són l'edat i la raça.

3.3.1. Tabac

A la MAP d'extremitats inferiors l'hàbit tabàquic s'ha identificat com un important factor de risc dosi-depenent, observant-se un increment del 2,6% d'incidència de MAP simptomàtica en persones que no han fumat mai al 9,8% en grans fumadors, semblant més important com a factor de risc per a la MAP que per a la malaltia arterial coronària.(28)

Comparat amb persones que no han fumat mai, tant els fumadors com els exfumadors tenen una prevalença de MAP simptomàtica de 2 a 3 vegades superior. Es descriu una odds ratio global de prevalença de la malaltia simptomàtica de 2,3 en fumadors respecte als no fumadors.(29) Entre un 84 i un 90% dels pacients amb claudicació intermitent són fumadors o ex-fumadors.(30)

3.3.2. Dislipèmia

Encara que algun estudi no ha trobat una correlació consistent entre l'augment del colesterol total i el risc de la MAP,(31) la majoria d'estudis epidemiològics descriuen com a factors associats amb la MAP d'extremitats inferiors l'augment de colesterol total i del colesterol LDL (unit a lipoproteïnes de baixa densitat) i el descens del colesterol HDL (unit a lipoproteïnes d'alta densitat). A l'estudi de Framingham i al US Physicians Health Study la mesura lipídica que amb més força es va relacionar amb la malaltia va ser el quocient colesterol total / colesterol HDL, calculant-se un risc relatiu (RR) d'un 3,9 (Interval de confiança del 95% entre 1,7 i 8,6) per la població situada en el quartil superior d'aquest quocient respecte a la situada al quartil inferior.(32)(33)

Per pacients entre 45 i 84 anys es descriu una Odds Ratio (OR) de 1,2 (Interval de confiança del 95% entre 1,1 i 1,3) pel risc de desenvolupar MAP d'extremitats inferiors per cada 40 mg/dL de colesterol total.(34)

Altres factors de risc independents descrits en algun estudi són la hipertrigliceridèmia i l'augment de la concentració d'apolipoproteïna A-I i A-II.(1)(7)

3.3.3. Diabetis mellitus

La diabetis és un factor especialment important en el desenvolupament de la malaltia, augmentant el risc de la MAP d'extremitats inferiors entre 2 i 4 vegades.(31) Mentre que la força de l'associació entre la diabetis i la claudicació intermitent és similar a la que s'estableix entre el factor de risc i la malaltia coronària, sembla que per a estadis més severos de la MAP d'extremitats inferiors que cursen amb ulceració o gangrena, l'associació té més força.(26)

La majoria de pacients diabètics tenen altres factors de risc cardiovascular que contribueixen al desenvolupament de la MAP com ara el tabac, la dislipèmia o la hipertensió. En anàlisis multivariant incloent altres factors de risc l'associació entre diabetis i MAP d'extremitats inferiors és inconsistent, però sembla que la durada i la severitat de la diabetis afecten el nivell de risc.(26)

3.3.4. Hipertensió arterial

La hipertensió s'associa a totes les formes de malaltia cardiovascular, incloent la MAP, però el risc relatiu per a desenvolupar aquesta és inferior per la hipertensió que per la diabetis o l'hàbit tabàquic. Es descriu en diferents estudis una associació de la hipertensió arterial amb un augment del risc per a la MAP d'EEII. En un estudi poblacional transversal en població holandesa es descriuen unes Odds ratio (amb Interval de confiança del 95%) de la hipertensió per a la MAP en general de 1.6 (1.3–2.0), per a la MAP asimptomàtica de 1.5 (1.5–1.9) i per a la MAP amb

síntomes del 2.0 (1.4–2.8).(35) Per a la claudicació intermitent l'estudi de Framingham descriu un augment del risc d'entre 2,5 vegades per als homes hipertensos i 3,9 a les dones.(23)

Un estudi de cohorts més recent realitzat al Regne Unit a través de registres electrònics des del 1990 al 2013, en més de 4,2 milions de pacients d'atenció primària, entre 30 i 90 anys, descriu un augment del risc de MAP del 63% per cada 20 mm Hg d'elevació de la tensió arterial (hazard ratio 1,63 (IC del 95% 1,59-1,66). La força de l'associació disminuïa amb edats més avançades i amb l'índex de masa corporal, però no es modificava amb el sexe o amb l'hàbit tabàquic.(36)

3.3.5. Edat

La prevalença de la MAP augmenta progressivament amb l'edat, començant a partir dels 40 anys. S'estima un augment gradual de la malaltia per cada dècada, amb 0,9% entre 40 i 49 anys, 2,5% entre 50 i 59, 4,7% entre 60 i 69 i 14,5% en pacients de 70 o més anys (Figura 4).(37)

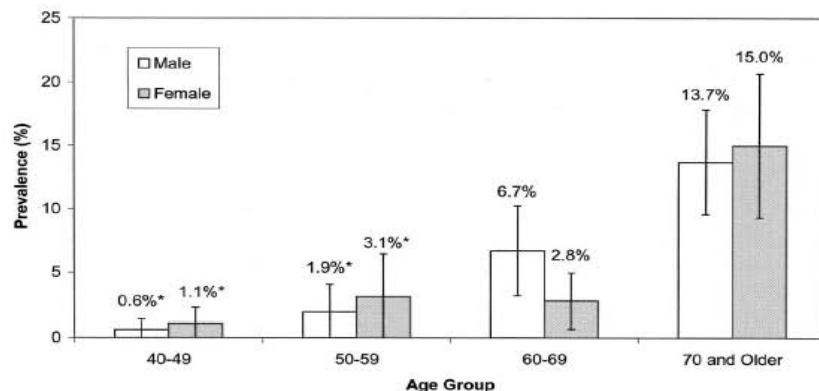


Figura 4. Prevalença de la MAP per edat i sexe en adults de 40 o més anys. USA, 1999-2000 (n=2.174). A Selvin E at al.(37)

3.3.6. Raça

La MAP afecta més a pacients de raça negra no hispana per raons que semblen independents dels factors de risc habitualment acceptats. Un estudi poblacional americà identificà un 7,8% de persones de raça negra no hispana amb índex turmell-braç $\leq 0,90$ front un 4,4% en raça

blanca.(37) S'ha postulat una més alta prevalença de factors aterogènics, inflamatoris i protrombòtics en raça negra que en blans no hispans, així com una més alta susceptibilitat genètica.(38)

4. MANIFESTACIONS CLINIQUES

La majoria de persones afectades per la MAP d'extremitats inferiors estan habitualment asimptomàtiques.(1)(39)

Es calcula una ratio de pacients amb símptomes d'entre 1 de cada 3 i 1 de cada 4 pacients. Tot i que la presentació clínica més típica de la MAP d'extremitats inferiors es considera que és la claudicació intermitent, una elevada proporció de pacients presenten però símptomes de dolor atípics, o subtils empitjoraments de la funció de les cames.

A més hi ha una àmplia varietat de símptomes a les cames més enllà de la claudicació, variant moltes vegades en funció de les comorbiditats del pacient. Els pacients descriuen tot sovint cansament, inflamació, adoloriment a les cames en fer esforços, rampes, úlceres o molèsties inespecífiques en dos o més localitzacions de les cames. Els símptomes de claudicació intermitent clàssics es caracteritzen pel dolor al panxell de les cames que augmenta amb la deambulació i millora o desapareix amb el repòs, i habitualment es presenta abans a la part distal de l'extremitat que a la proximal.(40)(41)

Donada la variabilitat de símptomes de la malaltia, s'estableix una categorització i classificació en funció de la intensitat dels mateixos, en dues escales clíniques, que tradueixen la progressió de la malaltia. (Taula 1)

- Escala de Fontaine

- Escala de Rutherford

Fontaine		Rutherford		
Estadi	Manifestació clínica	Grau	Categoria	Manifestació clínica
I	Asimptomàtic	0	0	Asimptomàtic
II _a	Claudicació lleu	I	1	Claudicació lleu
II _b	Claudicació moderada-severa	I	2	Claudicació moderada
		I	3	Claudicació severa
III	Dolor isquèmic en repòs	II	4	Dolor isquèmic en repòs
IV	Ulceració o Gangrena	III	5	Pèrdua tissular menor
		IV	6	Ulceració o Gangrena

Taula 1. Escales de Fontaine i de Rutherford per a la classificació clínica de la MAP.

5. DIAGNÒSTIC

Tot i què una anamnesi i una història clínica acurada, tenint en compte els factors de risc, és obligatòria per a la sospita diagnòstica, en línies generals la història clínica i l'examen físic no són mitjans segurs per a la detecció de la MAP. La prevalença de la MAP d'extremitats inferiors asimptomàtica es pot estimar utilitzant mesures no invasives a la població general, com l'índex turmell-braç (ITB), essent aquesta una mesura relativament fàcil i barata també per confirmar la sospita clínica de la malaltia.(1)(42)

L'ITB compara la pressió de la sang que arriba al turmell i la del braç. Es calcula amb la medició de la pressió arterial sistòlica de les artèries de les extremitats superiors i les inferiors amb l'ajuda d'un instrument de doppler manual (Figures 5 i 6).



Figures 5 i 6. Mesura de l'Índex Turmell-Braç. A Hennion DR et al. (43)

S'utilitza la medició a les artèries humerals (a les extremitats superiors) i a les artèries tibials posteriors i a les pèdies dorsals (a les extremitats inferiors) (Figura 7).

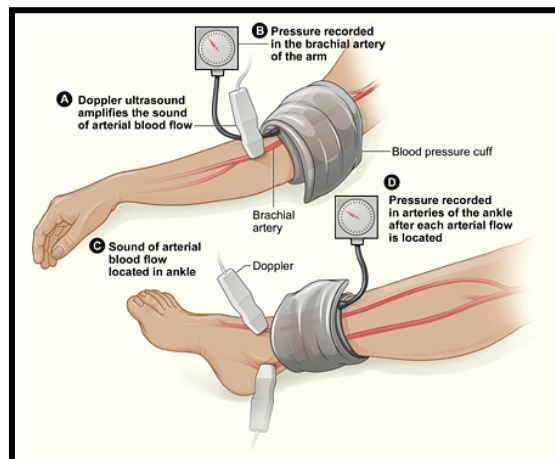


Figura 7. Llocs anatòmics de medició amb doppler de les tensions arterials braquial, http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/pad/pad_diagnosis.html

Es determinen les tensions sistòliques a ambdós braços i ambdós turmells. Per a cada extremitat, el valor més alt de les 2 mesures realitzades al turmell es divideix pel valor més alt de qualsevol de les dues mesures braquials. Es considera un valor normal d'ITB entre 1 i 1,3, i valors inferiors o iguals a 0,9 diagnòstics de MAP (Figura 8).(1)(39)

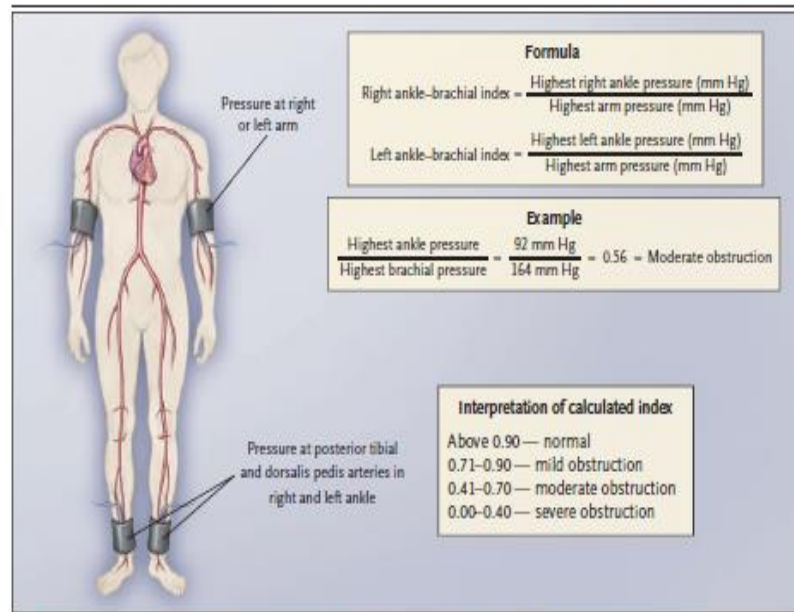


Figura 8. Realització de la mesura de les tensions arterials i el càlcul de l'Ídex Turmell-Braç. A White C.(39)

6. PRONÒSTIC

La MAP asimptomàtica és un predictor de morbi-mortalitat cardiovascular. Un estudi en 3.649 pacients asimptomàtics entre 40 i 78 anys diagnosticats per ITB va calcular després d'un seguiment de 7 anys una associació a morbiditat cardiovascular amb una hazard ratio (HR) de 1,6 (IC 95% 1,3-2,1), a mortalitat total amb HR 1,4 (IC 95% 1,1-1,8) i a mortalitat cardiovascular amb HR 1,5 (IC 95% 1,1-2,1).(44)

Un seguiment durant 10 anys de 67 pacients amb la malaltia comparat amb 565 que no la tenien, va descriure un risc relatiu de mortalitat pels pacients que tenien la malaltia del 3,1 (IC 95% 1,9-4,9), de mortalitat cardiovascular un risc relatiu de 5,9 (IC 95% 3,0-11,4) i de mortalitat per malaltia coronària de 6,6 (IC 95% 2,9-14,9).(8) En una metanàlisi del Ankle Brachial index Collaboration, es va descriure una associació de la malaltia amb un 96% més de risc de malaltia

cardiovascular, a un augment del risc del 45% de malaltia arterial coronària i a un 35% d'accident vascular cerebral.(45)

No només s'observa un augment de risc cardiovasculars amb la MAP, un estudi de cohorts recent també descriu un augment de fallida cardíaca (HR 1,63 amb IC 95% 1,52-1,75), d'aneurisma d'aorta (HR 2,1 amb IC 95% 1,79-2,45) i de malaltia renal crònica (HR 1,31 amb IC 95% 1,25-1,38).(36)

7. TRACTAMENT

7.1. Tractament Higiènic - dietètic

7.1.1. Tabac

El paper de l'abandonament de l'hàbit tabàquic en el tractament dels símptomes de la claudicació intermitent no és clar. Es demostra una millora en la distància caminada associada a la retirada del tabac en algun pacient però no en tots, amb beneficis poc predictibles. Malgrat això s'ha de recomanar als pacients l'abandonament del tabac per reduir el seu risc d'esdeveniments cardiovasculars i la progressió de la malaltia amb possibilitat d'amputació de l'extremitat.(3)

7.1.2. Exercici físic supervisat

Es descriu un paper important de l'exercici físic supervisat per el control dels símptomes de claudicació intermitent de la malaltia. Una revisió sistemàtica que inclogué 30 assaigs clínics en 1.816 pacients demostrà que l'exercici millorava el temps màxim caminat en una cinta en gairebé 5 minuts (4,51, rang 3,0 a 5,9 minuts), la distància caminada sense dolor en 82,29 metres (rang 71,86 a 92,72 metres) i la distància màxima que els participants podien caminar en 108,99 metres

(rang 38,2 a 179,78 metres). Les millores s'observaren amb fins a dos anys de durada, encara que l'exercici no millorava l'índex turmell-braç.(46)

Una altra revisió sistemàtica amb 18 assaigs clínics amb 1.200 pacients mostrà que el caminar com exercici intens comparat amb la teràpia habitual millorà la distància màxima caminada, la distància caminada lliure de dolor i el test de la distància caminada en 6 minuts en pacients amb MAP.(47)

7.2. Tractament farmacològic

Donat que el risc de mort, principalment per malaltia coronària i esdeveniments cerebrovasculars és elevat, al voltant de 5 al 10% anual, i es calcula entre 3 a 4 vegades superior al d'una població similar en sexe i edat, el maneig terapèutic dels pacients amb MAP inclou l'optimització d'un tractament farmacològic que pot endarrerir o evitar una intervenció quirúrgica. Inclús en pacients que han requerit un tractament invasiu la optimització del tractament mèdic és beneficiosa ja que la durabilitat de la intervenció es veu millorada en aquells pacients amb una bona adherència al tractament mèdic.(4)

7.2.1. Tractament dels factors de risc de la MAP

Canvis en l'estil de vida, amb abandonament de l'hàbit tabàquic, recomanar exercici físic, i tractar les patologies que presentin els pacients considerades com factors de risc de la MAP, com ara la diabetis mellitus, la dislipèmia amb estatines i la hipertensió arterial amb inhibidors de l'enzim conversor d'angiotensina (IECAs), son estratègies àmpliament reconegudes i recomanades com a tractament per a millorar el pronòstic de la malaltia.(4)(39)(43)(48)

En el nostre àmbit en línies generals les dianes recomanades son(49):

- Per a la diabetis mellitus: assolir xifres d'hemoglobina glicada (HbA1c) < 7%

- Per a la dislipèmia:
 - Assolir colesterol LDL \leq 100 mg/dL

 - Per a pacients amb hipertrigliceridèmia que fan no calculable el colesterol LDL, utilitzar com a diana el colesterol no-HDL < 130 mg/dL

- Per a la hipertensió arterial: assolir TA < 140/90

7.2.2. Prevenició secundària de malaltia cardiovascular

El tractament amb un antiagregant plaquetari com ara l'Àcid Acetil Sal·licílic (AAS) a dosi entre 75 i 325 mg/dia redueix la mortalitat en pacients amb qualsevol malaltia arterioscleròtica en un 25%.(50)

En una metanàlisi incloent 287 estudis en més de 200.000 pacients amb elevat risc d'esdeveniments vasculars oclusius, es va descriure una reducció absoluta del risc d'esdeveniments vasculars greus del 22 per 1.000 en pacients tractats durant 2 anys amb antiagregants plaquetars (AAS a dosi entre 75 i 150 mg/dia principalment), amb resultats absoluts per sobre dels riscos de sagnat major extra cranial.(51)

En un assaig clínic comparatiu de clopidogrel (75 mg/dia) i AAS (325 mg/dia) en pacients amb risc d'esdeveniments isquèmics es demostrà una reducció del risc cardiovascular pels pacients en tractament amb clopidogrel; especialment en els 6.452 amb PAD amb una reducció del risc relatiu del 23,8% (IC 95% 8,9-36.2).(52)

És per això que es recomana el tractament antiagregant plaquetari en pacients amb MAP per ser segur i efectiu per prevenir el risc cardiovascular augmentat en aquests pacients.(4)(43)(48)

7.2.3. Tractament de la claudicació intermitent

- **CILOSTAZOL**

Es classifica dintre del grup d'agents antitrombòtics, inhibidors de l'agregació plaquetària. Codi ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*): B01 AC23. Es considera en el nostre àmbit un medicament de diagnòstic hospitalari després d'una avaluació del seu perfil de benefici-risc a instàncies de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris després d'una sèrie de notificacions de sospites de reaccions adverses de tipus cardiovascular i hemorràgic rebudes pel Sistema Espanyol de Farmacovigilància.(53)(54)

- Mecanisme d'acció: inhibició reversible de l'agregació plaquetària per la inhibició específica i potent de la isoforma 3 de la fosfodiesterasa, un enzim intraplaquetari que transforma l'AMPc en AMP. Això comporta una inhibició de la fase d'activació plaquetària i de l'agregació primària i secundària. També inhibeix la captació d'adenosina, que afavoreix l'augment d'AMPc intraplaquetar. Es considera l'AMPc com un dels reguladors dels processos plaquetars fonamentals.(55)

Estudis en animals també demostren efectes vasodilatadors del cilostazol.(56)

- Farmacocinètica: es calcula una semivida d'eliminació aparent de 10,5 hores, arribant a una concentració d'equilibri estable en 4 dies. De metabolisme hepàtic a través del citocrom P-450, principalment isoenzims CYP3A4 i en menor mesura CYP2C19 i CYP1A2. S'elimina per via aurinària en un 74%.(56)(57)
- Indicacions aprovades:
 - Millora de la distància màxima recorreguda i distància recorreguda sense dolor en pacients amb claudicació intermitent sense dolor en repòs i sense indicis de necrosi tissular perifèrica (estadi II de Fontaine).

- Tractament de segona línia en pacients en què les modificacions de l'estil de vida (abandonament de l'hàbit tabàquic i programes d'exercici supervisat) no han estat suficients per a millorar els símptomes de claudicació intermitent.
- Efectes adversos: s'han descrit cefalea, vertígen, palpitations, diarrea, edemes, nàusees, vòmits, arítmies, dolor toràcic, rinitis, equimosi i erupcions cutànies. Un ús perllongat d'altres inhibidors de la fosfodiesterasa per al tractament de la insuficiència cardíaca s'ha associat a un augment de mortalitat, motiu pel qual està contraindicat en pacients amb qualsevol grau d'insuficiència cardíaca. A més s'ha d'avaluar el seu benefici després d'haver instaurat el tractament als 3 mesos, suspent-lo si no s'observa un benefici clínicament rellevant.(58)(59)
- Precaucions i contraindicacions: Després d'una recent reavaluació del seu perfil de benefici-risc realitzat per l'agència europea del medicament (EMA) es contraindica en pacients amb angina inestable o que hagin patit un infart de miocardi o intervenció coronària els 6 mesos previs. També es contraindica en pacients amb predisposició al sagnat, antecedents arítmies ventriculars o interval QT allargat, insuficiència renal greu o empitjorament moderat o greu de la funció hepàtica. S'ha de tenir en compta el seu potencial d'interaccions amb fàrmacs inhibidors dels isoenzims CYP3A4 o CYP2C19 del citocrom P450.(58)(59)

- **PENTOXIFIL·LINA**

Es classifica dintre del grup de vasodilatadors perifèrics derivat de purines. Codi ATC: C04 AD01

- Mecanisme d'acció: augmenta la deformabilitat eritrocitària alterada, inhibeix l'agregació eritrocitària, disminueix l'agregació plaquetària espontània i induïda per difosfat d'adenosina (ADP), disminueix els nivells de fibrinogen, inhibeix l'adhesivitat dels

leucòcits polimorfonuclears a l'endoteli, inhibeix l'activació leucocitària i disminueix la viscositat hemàtica.(60)

- Farmacocinètica: Té un metabolisme de primer pas, amb biodisponibilitat del $19\pm 13\%$, amb un metabòlit actiu en una concentració equivalent al doble de la substància original. Té una semivida d'eliminació d'aproximadament 1,6 hores i una excreció de més del 90% per via renal.(61)
- Indicacions aprovades: Arteriopatia perifèrica ocliterant; trastorns circulatoris de causa arterioscleròtica, diabètica, inflamatòria o funcional; alteracions tròfiques; úlceres distals de les extremitats inferiors i gangrena.(61)
- Efectes adversos: Es descriuen nàusees, alteracions gastrointestinals, vertigen i cefalea. Pot ocórrer també envermelliment, angina, palpitations, arítmies cardíques i reaccions d'hipersensibilitat com urticària, erupcions cutànies i reaccions anafilàctiques. Amb molt baixa freqüència es descriu sagnat, habitualment associat a factors de risc de sagnat.(58)

- **NAFTIDROFURIL**

Es classifica dintre del grup de vasodilatadors perifèrics (altres vasodilatadors perifèrics). Codi ATC: C04AX21.

- Mecanisme d'acció: antagonista de receptor de serotonina (5-HT₂) amb efecte vasodilatador i antiagregant plaquetar en presència d'àcid acetil salicílic.(62)
- Farmacocinètica: es descriuen dues fases de difusió després de l'administració oral indicant que no s'uneix de manera extensiva a teixits sinó que es distribueix a través de l'espai extracel·lular, amb una bona biodisponibilitat per via oral.(63)

- Indicacions aprovades: S'utilitza com a vasodilatador en el tractament de la malaltia arterial perifèrica i les alteracions vasculars cerebrals per la millora de la capacitat oxidativa cel·lular, protegint les cèl·lules contra els resultats de la isquèmia.(58)(64)
- Efectes adversos: Pot causar nàusees i epigastràlgia. En rares ocasions erupció cutània així com hepatitis o fallida hepàtica. En situacions de sobredosi es pot observar convulsions i depressió de la conducció cardíaca. Amb administració intravenosa es descriu arítmia cardíaca, hipotensió i convulsions, motiu pel qual està retirada aquesta presentació dl mercat.(58)

7.3. Tractament Quirúrgic

El tractament quirúrgic o endovascular de revascularització arterial es reserva per a pacients amb compromís del seu estil de vida o de la seva feina pels símptomes de claudicació, per aquells que no tenen una resposta adient a l'exercici i al tractament farmacològic i per a aquells pacients amb un balanç benefici-risc favorable per a la revascularització.(39)

Donat que l'objectiu d'aquest treball no té relació amb els procediments quirúrgics utilitzats en el tractament de la MAP no es desenvolupen aquí les tècniques actuals per a revascularització arterial.

PART A. REVISIÓ SISTEMÀTICA DE GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA A LA MALALTIA ARTERIAL PERIFÈRICA

1. INTRODUCCIÓ.

1.1. Definició i característiques de les guies

Les Guies de Pràctica Clínica (GPC) són definides per l' Institut de Medicina Americà (IOM) com a "declaracions sistemàticament desenvolupades per ajudar als professional i als pacient en les decisions preses sobre l'atenció sanitària adequada en circumstàncies clíniques específiques".(65) Proporcionant recomanacions basades en la millor evidència disponible, les GPC poden ajudar els professionals sanitaris en la presa de decisions sobre l'atenció adequada i eficaç per als seus pacients, millorant la qualitat d'aquesta atenció.(66)

El principal benefici de les GPC és la millora de la qualitat de l'atenció als pacients; per tant, per assegurar una bona qualitat, les GPC han d'adherir-se als estàndards de qualitat específics que permeten als metges sentir-se segurs de que les recomanacions especificades estan lliures de biaix, i són internament i externament vàlides i viables per a la pràctica clínica.(67)

Tant els clínics com les autoritats sanitàries veuen les GPC com a eines per fer més conseqüent i eficient l'assistència, i fer més petita l'esclletxa entre el què fan els clínics i el que ve referendat per l'evidència científica.(68)

La limitació més important de les GPC és que les recomanacions poden ser errònies, o al menys no ser vàlides per a pacients individuals, i la potencialitat de causar danys (figura 9). A part de les consideracions humanes com descuits involuntaris per estar els membres del grup que desenvolupa la guia ocupats o cansats, les persones que desenvolupen una GPC poden equivocar-se per tres raons importants. En primer lloc, l'evidència científica sobre el què

recomanar és sovint insuficient, enganyosa o mal interpretada, faltant estudis apropiats i ben dissenyats.

En segon lloc les recomanacions estan influenciades per las opinions, l'experiència clínica i la composició del grup que desenvolupa la guia, amb creences falses sovint basades en dades contradictòries. En tercer lloc les necessitat dels pacients poden no ser l'única prioritat quan es formulen les recomanacions de les guies, entrant en joc també l'ajuda en el control de la despesa, l'ajuda en les necessitats de la societat o protegir determinats interessos de grups mèdics, gestors o polítics.(68)



Figura 9. A Wolf SH et al. (68)

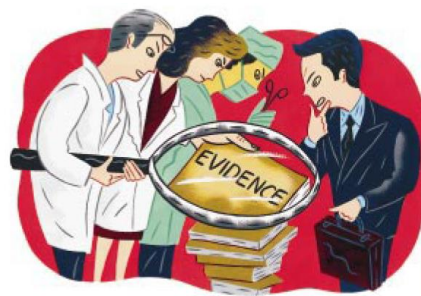


Figura 10. A Shekelle PG et al. (69)

En el procés de desenvolupament d'una guia el primer pas és identificar i depurar l'àrea temàtica a la què es referirà. El següent és convocar els grups que l'han de desenvolupar, i sobre la base de revisions sistemàtiques com a evidència científica, el grup avaluarà sobre aquesta un seguit de preguntes o condicions clíniques (figura10).

El desenvolupament de la guia requereix la identificació de l'evidència científica i la seva posterior valoració, síntesi i interpretació de la seva rellevància. El millor sistema d'identificar l'evidència científica és a través de les revisions sistemàtiques, que recull tota l'evidència científica i valora la seva potencial aplicabilitat a una pregunta científica prèviament formulada. La cerca sistemàtica a

bases de dades bibliogràfiques mèdiques a través d'una estratègia de cerca predeterminada, complementa el recull de l'evidència que es requereix. Aquesta evidència es tradueix després en una recomanació dins d'una guia de pràctica clínica, per finalment i com a últim pas en l'elaboració de la guia sotmetre-la a un procés de revisió externa.(69)

Hi ha una certa preocupació respecte a la baixa aplicabilitat de les guies a pacients individuals, com per exemple si es tenen en compte el nivell social, educacional, d'edat, raça o intensitat de la malaltia dels diferents pacients als què es vol aplicar les recomanacions de les guies. Donat que l'evidència científica jerarquitzava els assaigs clínics per maximitzar la validesa interna dels estudis, es pot córrer el risc de que la validesa externa quedi menystinguda, sobretot si els criteris d'inclusió i exclusió que s'han utilitzat en els assaigs clínics utilitzats per desenvolupar la guia, no representen als pacients que s'atenen a la pràctica clínica habitual.(70)

Una altra preocupació respecte a l'aplicabilitat de les GPC, és que si bé els factors biomèdics basats en l'evidència científica es reconeixen amb freqüència en les guies de pràctica clínica publicades, es presta poca atenció als atributs que influeixen en la capacitat d'una persona per a la cura personal, sobretot en situació de malalties cròniques. Posar atenció explícita a les amenaces que es poden preveure per a l'autocura eficaç en les guies de pràctica clínica, pot ajudar en l'abordatge de les disparitats observades en els resultats de salut en els diferents grups socioeconòmics.(71)

Les guies poden ser elaborades per un ampli ventall de persones, i de fet és convenient que diferents grups hi participin per aportar valoracions i punts de vista multidisciplinaris, i equilibrar els possibles biaixos. És important assegurar una adequada discussió de l'evidència disponible, o la seva absència, quan s'estan desenvolupant les recomanacions de les guies, per grups legitimats per a participar en aquest procés. Idealment es descriu que un grup ha de tenir al menys 6 però

no més de 12 o 15 membres per garantir una adequada discussió de l'evidència, amb papers definits de líder de grup, membre de grup, especialista en recursos, suport tècnic i administratiu. Així per desenvolupar una guia es requereixen perfils d'habilitats en epidemiologia, bioestadística, recerca en serveis de salut, experts clínics, experts en processos de grup, redacció i edició de la guia.(69)

Encara que la participació de grups de pacients i/o consumidors en el procés de desenvolupament de les guies no és senzill, es considera útil també la seva participació en el procés, malgrat que com a grup contribueixen en escasses ocasions, tenen problemes amb l'ús del llenguatge tècnic i estan més interessats en les seccions de l'educació als pacients i l'auto-cura en l'abordatge de la patologia. No hi ha una sola manera correcta d'aconseguir la seva participació i hi ha una clara necessitat de seguir treballant en la millor forma d'integrar-los en els grups de treball.(72)

El correcte desenvolupament d'una GPC ha d'incorporar l'avaluació dels costos dins de les directrius clíniques. El procés de revisió de l'evidència en els grups de desenvolupament s'està sofisticant cada vegada més, no només per tenir en compte les consideracions dels costos, sinó també en les tècniques de revisió i procés dels grups.(73)

En molts casos les guies incorporen el consens de punts de vista de diferents experts, i encara que es reconeix la necessitat del rigor en el procés de desenvolupament de les guies, tot sovint les aproximacions als problemes clínics estan mancades de suficient transparència, no desenvolupen clarament la influència sobre els recursos sanitaris dels sistemes de salut, no tenen suficient credibilitat o no assoleixen una aproximació global i entenedora de la cura de la salut.

És per això que la tendència actual per a desenvolupar GPC inclou 3 mètodes anomenats tècnica de grup nominal, l'enquesta o mètode Delphi i una barreja d'ambdós. A la tècnica del grup nominal un grup d'aproximadament 10 persones es seleccionen per identificar les preguntes clíniques que ha de respondre la guia, expressar els seus punts de vista en privat i per discutir àrees de desacord. Després de la discussió els participants novament ofereixen els seus punts de vista en privat, que són analitzats pels organitzadors per obtenir la visió del grup. Es redueix així els malentesos i s'exposen les raons de les diferències d'opinió. L'enquesta Delphi consisteix en dues o més rondes de qüestionaris postals; això permet crear grups més grans i més dispersos geogràficament de participants, i evita el risc de que algunes persones exerceixen una influència indeguda.(74)

Encara que el desenvolupament d'una GPC comporta un procés força transparent i robust, en àrees amb poca evidència científica o amb evidència de baixa qualitat, pot haver-hi desequilibris entre les opinions dels diferents experts, i manca de voluntat d'alguns d'ells de recolzar recomanacions que potencialment descoratjarien l'aleatorització dels pacients als règims de tractament no provats en assaigs clínics futurs.(75)

En general, les opinions dels clínics respecte a les GPC reflexen satisfacció i una creença de que milloren la qualitat de l'assistència, però hi ha preocupacions respecte a la viabilitat de les directrius recomanades, el seu paper en la reducció de costos i del seu potencial per augmentar els procediments judicials o accions disciplinàries per representar una prova de negligència.(76)

1.2. Institucions que desenvolupen guies de pràctica clínica

Diferents organitzacions, associacions i serveis de salut nacionals i internacionals desenvolupen GPC a través d'una metodologia acuradament formulada, amb un enfocament multidisciplinari i sistemàtic, per mitjà d'una revisió programada de la literatura científica, i posteriorment són difoses per a la seva consulta.

A Europa, països com el Regne Unit a través del *National Health System* i el *Scottish Intercollegiate Guideline Network* (SIGN), França a través de l'antiga *Agence Nationale de l'Accréditation et d'Évaluation en Santé* (en l'actualitat reagrupada al si de la *Haute Autorité de Santé*), Holanda a través del *Dutch College of General Practitioners*, i Finlàndia o Suècia han tingut des de fa temps una tradició de generar guies clíniques. Més recentment Alemanya, Itàlia i Espanya amb Catalunya com a bon exemple, estan augmentant el nombre de guies que desenvolupen.

En l'àmbit dels Estats Units i Canadà també són comunes les guies desenvolupades per les societats científiques i per panells governamentals (National Clearinghouse, Public Health Agency of Canada), amb l'objectiu de millorar la qualitat assistencial i controlar els costos.(68)

A Austràlia les autoritats sanitàries en els últims 40 anys han donat suport a la producció de guies emfatitzant en la necessitat de mètodes basats en l'evidència, i a Nova Zelanda les guies emanen directament d'una política sanitària nacional (figura 11).(68)



Figura 11. Imatges identificatives d'entitats que desenvolupen o recullen GPC: *National Guideline Clearinghouse* americana, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* escocesa, *Haute Autorité de Santé* francesa, *National Institute for Health and Clinical Excellence* britànica, *New Zealand Guidelines Group*, *Public Health Agency of Canada*, *Guidelines International Network*, *Guiasalud* espanyola.

El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) anglès, que té una funció estatutària en l'assessorament sobre les millors pràctiques en l'assistència clínica, utilitza mètodes formals i estructurats per desenvolupar GPC. Són mètodes que també s'utilitzen àmpliament en altres països, amb moltes de les directrius descrites a la pàgina web de la *National Guideline Clearinghouse* americana, una iniciativa de l'Agència dels Estats Units per a la Recerca i Qualitat de Salut. Els programes existents per a desenvolupar les GPC impliquen la utilització de recursos econòmics i de temps que preocupa a alguns autors. En el cas d'Anglaterra, per exemple, el NICE triga almenys 18 mesos i convoca fins a 15 reunions dels grups de treball per produir una guia que pot ser necessari revisar cada dos anys. En un cas concret a Espanya els productors d'una guia van haver de redactar 13 versions provisionals diferents d'un formulari de recollida de dades per a desenvolupar la guia i establir 10 grups de treball, cosa que pot comprometre la sostenibilitat dels

programes per a desenvolupar les guies. Aquests processos impliquen que només es cobrirà una petita proporció de l'assistència sanitària i pot no ser factible actualitzar les guies amb la freqüència suficient.(74)

Institucions internacionals com la *Guidelines International Network* (GIN), una xarxa global que inclou 104 organitzacions representant a 51 països de tots els continents que recolza l'atenció sanitària basada en l'evidència i la millora dels resultats de salut, proporciona ajuda per millorar el desenvolupament de GPC basades en l'evidència, la seva adaptació, difusió i aplicació.

1.3. Eines per adaptar guies de pràctica clínica: col·laboració ADAPTE

El desenvolupament i l'actualització de les GPC de qualitat requereix temps i recursos. Per això, per reduir la duplicació d'esforços i millorar l'eficiència, un grup de treball ha desenvolupat un procés d'adaptació de GPC ja existents com una alternativa al desenvolupament de noves guies per a un àmbit social i cultural diferent. Sobre la base dels desenvolupaments preliminars i estudis empírics es van organitzar una sèrie de reunions amb experts en GPC per a definir un procés per adaptar guies anomenat ADPTE (Figura 12).(77)



Figura 12. Col·laboració ADAPTE (<http://www.g-i-n.net/working-groups/adaptation>.)

La col·laboració ADAPTE inclou investigadors, desenvolupadors de GPC i implementadors amb la voluntat de promoure el desenvolupament i ús de GPC a través de l'adaptació de guies ja

existents. La tasca principal del grup és la de desenvolupar i validar un procés d'adaptació genèric que fomenti GPC adaptades vàlides i d'elevada qualitat, així com el sentit de pertinença dels usuaris cap a la GPC adaptada.

La col·laboració ADAPTE va néixer de dos grups independents, el grup *ADAPTE* i el grup *Practice Guideline Evaluation and Adaptation Cycle* (PGEAC), que basant-se en la similitud dels seus conceptes i principis subjacents, i el caràcter comú en els processos, es van unir al gener de l'any 2006. El grup va desenvolupar un manual i un conjunt d'eines (Resource toolkit) que es va publicar i està disponible on line (<http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf>). L'any 2007 es va publicar la primera versió i amb posterioritat l'any 2009 es va actualitzar a la versió 2.(78)(79)

El procés ADAPTE consta de tres fases (preparació, adaptació i finalització) amb 9 mòduls i 24 passos. La fase d'adaptació implica la identificació de preguntes clíniques específiques, la cerca, recuperació i avaluació de GPC disponibles, l'avaluació de la consistència de l'evidència científica i de la qualitat de la guia, el seu contingut i aplicabilitat, i finalment la preparació de la GPC adaptada provisional. Els usuaris potencials, tant grups que desenvolupen les GPC com els executors van ser convidats a registrar-se i completar un qüestionari per avaluar la seva percepció sobre el procés proposat, i va avaluar les percepcions inicials de la seva viabilitat i utilitat. D'entre 330 individus registrats de 46 països, 144 van completar el qüestionari. La majoria va trobar el procés ADAPTE clar (78%), integral (69%) i factible (60%), i el manual útil (79%), considerant que el procés millorava el rigor metodològic i la qualitat de les guies. No obstant això, el 21% va trobar el procés complex. Un 44% de participants en el procés temia no trobar GPC font que fossin apropiades i d'alta qualitat.(80)

El conjunt d'eines que recull la col·laboració ADAPTE per a la fase d'adaptació del procés proporciona un enfocament sistemàtic per assegurar que es valoren la qualitat de la guia, la seva vigència, el seu contingut, consistència i aplicabilitat. (Annex 1)

1.4. Nivells d'evidència científica i gradació de les recomanacions de les guies

Els professionals sanitaris que utilitzen GPC a la seva pràctica clínica habitual necessiten saber quin nivell de confiança poden dipositar en les recomanacions que troben a les guies. Les guies clíniques són tan bones com l'evidència i els judicis en els què es basen, i és per això que l'adopció de mètodes sistemàtics i explícits per realitzar aquets judicis poden reduir les errades i millorar la comunicació. Desenvolupar un sistema per fer una gradació de la qualitat de l'evidència científica en la què es basen les recomanacions de les GPC i la força amb la què es fan aquestes recomanacions, i que pugui ser aplicat a un ampli rang d'intervencions i contexts ha estat una preocupació per a diferents grups de treball (figura 13).(81)

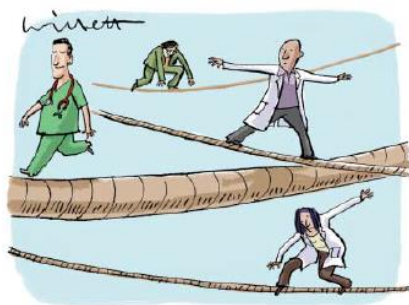


Figura 13. A Atkins D et al.(81)

Un informe tècnic de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) americana (agència per a qualitat i la recerca en salut) va revisar diferents enfocaments sistemàtics per avaluar la força de l'evidència científica que s'utilitzaven entre l'any 1995 i el 2000, per a l'avaluació d'articles individuals o cossos sencers d'investigació sobre un tema en particular, per al seu ús

posterior en la presa de decisions per a la cura de la salut basades en l'evidència. Els autors van identificar 19 sistemes genèrics que abordaven la valoració de la qualitat d'un estudi. (82)

Diferents societats científiques, agències sanitàries estatals o grups de treball col·laboratius poden generar i utilitzar diferents sistemes per a ser utilitzats en la gradació de l'evidència científica publicada en funció de la seva qualitat, i en la força de les recomanacions que aconsella una GPC. Un estudi valorant 6 sistemes diferents pertanyents a organitzacions que desenvolupen guies de pràctica clínica va evidenciar diferències importants entre ells, i una baixa reproductibilitat dels judicis que realitzaven. Els sistemes valorats van ser el de *l'American College of Chest Physicians (ACCP)*, *l'Australian National Health and Medical Research Council (ANHMRC)*, *l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)*, *l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, el de la *US Preventive Services Task Force (USPSTF)*, i la *US Task Force on Community Preventive Services (USTFCPS)*.(83)

Aquesta situació pot preocupar a les diferents societats científiques quan ha d'escollir un sistema a utilitzar, per a les seves fortaleces i debilitats metodològiques, la seva aplicabilitat i facilitat d'ús. Sistemes més complexos poden resultar més fiables i sistemes més fàcils d'utilitzar i més flexibles poden ser metodològicament menys rigorosos.(84)

Donada aquesta dispersió de sistemes de valoració, va sorgir una iniciativa anomenada *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE)* (Figura 14). El grup de treball GRADE va començar l'any 2000 com una col·laboració informal de persones amb un interès en abordar les deficiències dels sistemes de classificació existents a l'atenció de salut, i

l'any 2004 va fer una proposta inicial. El grup de treball ha desenvolupat un enfocament comú, sensible i transparent per a la gradació de l'evidència i la força de les recomanacions.(85)(86)



Figura 14. Logotip de l'iniciativa GRADE

1.4.1. Nivell i gradació de l'evidència científica

Per a jutjar la qualitat de l'evidència cal la consideració del context, segons l'iniciativa GRADE.

La qualitat de l'evidència reflecteix el grau en què la confiança en una estimació de l'efecte és adequada per donar suport a les recomanacions. Això té dues implicacions importants, la primera tenir en compte el context específic en què estan utilitzant l'evidència i segona que per a les revisions sistemàtiques la qualitat de l'evidència reflexa el grau de confiança de què una estimació de l'efecte és correcta. Es té en compte el disseny de l'estudi per aquesta valoració, però no només el disseny. Els assaigs clínics sense limitacions importants constitueixen una evidència forta i els estudis observacionals sense limitacions importants constitueixen una baixa qualitat d'evidència. Es escriuen 5 limitacions que poden reduir la qualitat d'aquesta evidència (limitacions de l'estudi, inconsistència en els resultats, el caràcter indirecte de l'evidència, la imprecisió i el biaix de publicació) i 3 factors que poden augmentar la qualitat de l'evidència (una gran magnitud del'efecte, factors de confusió plausibles que reduirien l'efecte demostrat i el gradient dosi-resposta)(exemple de gradació de l'evidència segons GRADE a Figura 15).(86)

GRADE		Evaluation of interventions for Peripheral arterial disease.							
Important outcomes		Cardiovascular events, Claudication distance/time, Mortality, Physiological measures, Post-intervention patency, Quality of life							
Studies (Participants)	Outcome	Comparison	Type of evidence	Quality	Consistency	Directness	Effect size	GRADE	Comment
<i>What are the effects of treatments for people with chronic peripheral arterial disease?</i>									
9 (3019) [15]	Mortality	Antiplatelet agents versus placebo or control	4	0	0	-2	0	Low	Directness points deducted for large diabetic population reducing generalisability of results and small number of comparators
at least 42 (at least 9214) [5] [6] [9]	Cardiovascular events	Antiplatelet agents versus placebo or control	4	0	0	-2	0	Low	Directness points deducted for composite outcome in two reviews (inclusion of vascular death in vascular events) and combined regimens (aspirin plus dipyridamole) included in two reviews
5 (1077) [16]	Claudication distance/time	Antiplatelet agents versus placebo or control	4	-1	0	-1	0	Low	Quality point deducted for incomplete reporting of results Directness point deducted for restricting population to moderate intermittent claudication
at least 14 (at least 3226) [11] [12] [13] [14]	Post-intervention patency	Antiplatelet agents versus placebo or control	4	-1	0	0	0	Moderate	Quality point deducted for incomplete reporting of results in some reviews
6 (10,024) [9] [17]	Cardiovascular events	Antiplatelet agents other than aspirin (alone or in combination with aspirin) versus aspirin alone	4	-1	0	-1	0	Low	Quality point deducted for subgroup analysis of larger study. Directness point deducted for use of a composite outcome (review and RCT included mortality in event rate)
at least 9 (at least 656) [18] [19] [20] [21] [22] [23]	Claudication distance/time	Exercise versus usual care/placebo	4	-1	0	-1	0	Low	Quality point deducted for blinding flaws. Directness point deducted for range of different forms of exercise included
8 (285) [20] [23]	Physiological measures	Exercise versus usual care/placebo	4	-1	0	-2	0	Very low	Quality point deducted for incomplete reporting of results. Directness points deducted for range of different interventions and length of treatment included; and 1 RCT restricting population to males.
1 (156) [22]	Quality of life	Exercise versus usual care/placebo	4	-1	-1	0	0	Low	Quality point deducted for sparse data. Consistency point deducted for different results for different outcomes with different types of exercise
2 (934) [21] [24]	Claudication distance/time	Exercise as part of a multicomponent intervention versus usual care or placebo	4	-2	0	0	0	Low	Quality points deducted for incomplete reporting of results and subjective assessment of outcome in largest RCT

Figura 15. Exemple d'avaluació de la qualitat de l'evidència de les intervencions incloses en una revisió sistemàtica. A Cassar K.(87)

Donat que la mateixa evidència científica pot ser classificada posant per cas com a "II-2, B", "C+,1" o "evidència forta, fortament recomanada" depenent del sistema que s'estiguin utilitzant, es poden crear confusions i situacions que dificultin una comunicació efectiva. Per això moltes organitzacions internacionals han fet aportacions en el desenvolupament d'aquest nou enfocament i han començat a utilitzar-lo.

S'ha creat una eina disponible "on line" a internet, (*Guideline Development Tool*) fàcil d'utilitzar i que es presenta com a solució web per resumir i presentar informació per a la presa de decisions sanitàries. (<http://www.gradeworkinggroup.org>).

1.4.2. Força de la recomanació

La força d'una recomanació reflexa la mesura en què podem estar segurs de que els efectes desitjats d'una intervenció sobrepassen els efectes no desitjats. Així els efectes desitjables d'una intervenció poden incloure la reducció de la morbi-mortalitat, la millora de la qualitat de vida, la reducció de la càrrega en el tractament, o la reducció de la despesa de recursos, mentre que els indesitjats inclouen les reaccions adverses amb impacte en la morbiditat, la mortalitat, la qualitat de vida o l'augment de la utilització dels recursos. Els sistemes de gradació poden ser tan complexos a voltes com per a necessitar utilitzar fins a 9 categories de la força d'una recomanació. El sistema GRADE ho simplifica en dues categories, les recomanacions fortes s'utilitzen quan un grup de treball té confiança en què els efectes desitjables amb una recomanació sobrepassen els indesitjables, i les recomanacions febles indiquen que els efectes desitjats de l'adherència a la recomanació probablement sobrepassen els indesitjats, però el grup hi té menys confiança que això sigui així.(88)

1.5. Instrument de valoració de la qualitat de les guies de pràctica clínica:

AGREE

L'instrument AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation instrument) és una eina genèrica dissenyada per ajudar a productors i usuaris de GPC en l'avaluació de la qualitat metodològica de les mateixes. Avalua el rigor metodològic i la transparència amb la què s'elabora una guia.

La col·laboració AGREE va definir la qualitat de les guies com la confiança en què els biaixos potencials del desenvolupament de les guies han estat resoltos de forma adequada i en què les recomanacions són vàlides tant internament com externament i són aplicables a la pràctica.(89)

L'avaluació de la guia inclou judicis respecte els mètodes utilitzats en el desenvolupament de la mateixa, el contingut de les recomanacions finals i els factors relacionats amb la seva adopció.

L'instrument AGREE va ser publicat al 2001 per un grup internacional, l'AGREE Collaboration, format l'any 1998 per valorar el procés de desenvolupament i presentació de GPC (Figura 16).(89)

El desenvolupament de l'instrument es va finançar mitjançant una subvenció del programa europeu EU BIOMED2 (BMH4-98-3669).(90)



Figura 16. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation instrument. AGREE.(90)

Al maig del 2009 aquesta eina es va depurar per l'AGREE Next Steps Research Consortium, i va ser desenvolupada com l'instrument AGREE II, que a l'any 2013 es va actualitzar (Figura 17).(91)(92)

El desenvolupament de l'AGREE II es va finançar mitjançant una subvenció dels Instituts Canadencs d'Investigacions Sanitàries (FRN77822). Existeixen versions en 15 idiomes diferents i està en procés de traducció a 9 llengües més. La versió en castellà de l'instrument està disponible a <http://www.guiasalud.es> o bé a <http://www.agreetrust.org> i la traducció es va finançar per una ajuda de Guia Salud.(93)



Figura 17. Instrument AGREE II actualitzat.(92)

L'objectiu de l'AGREE II és oferir un marc per a avaluar la qualitat de les guies, proporcionar una estratègia metodològica per al desenvolupament de les mateixes i establir quina informació es presenta a les guies i com ha de ser presentada.(93) (Annex 2)

1.5.1. Definició dels dominis AGREE

L'AGREE II Conté 23 ítems específics agrupats en 6 panells de qualitat anomenats dominis.

Els dominis de l'instrument AGREE II són:

- **Domini 1: Abast i Objectius de la Guia.** Fa referència al propòsit general de la guia, als aspectes de salut específics i a la població diana a la què va dirigida la guia (ítems 1 a 3):
 - Ítem 1: L'objectiu general de la guia està específicament descrit.
 - Ítem 2: L'aspecte de salut cobert per la guia està específicament descrit.
 - Ítem 3: La població (pacients, públic, etc) a la què es pretén aplicar la guia està específicament descrita.

- **Domini 2: Participació dels implicats.** Es refereix al grau en què la guia ha estat elaborada pels implicats o interessats i representa els punts de vista dels usuaris a la qual està destinada (ítems 4 a 6):
 - Ítem 4: El grup que desenvolupa la guia inclou individus de tots els grups professionals rellevants.
 - Ítem 5: S'ha tingut en compte els punts de vista i preferències de la població diana (pacients, públic, etc)
 - Ítem 6: Els usuaris diana de la guia estan clarament definits

- **Domini 3: Rigor en l'elaboració.** Fa referència al procés utilitzat per a reunir i sintetitzar l'evidència, els mètodes per a formular les recomanacions i per actualitzar-les (ítems 7 a 14):
 - Ítem 7: S'han utilitzat mètodes sistemàtics per a la cerca de l'evidència.
 - Ítem 8: Els criteris per a seleccionar l'evidència es descriuen amb claredat
 - Ítem 9: Les fortaleses i limitacions del conjunt de l'evidència estan clarament descrites.
 - Ítem 10: Els mètodes utilitzats per a formular les recomanacions estan clarament descrits.
 - Ítem 11: En formular les recomanacions s'han considerat els beneficis en salut, els efectes secundaris i els riscos.
 - Ítem 12: Hi ha una relació explícita entre cadascuna de les recomanacions i les evidències en les què es basen.
 - Ítem 13: La guia ha estat revisada per experts externs abans de la seva publicació.
 - Ítem 14: S'inclou un procediment per a actualitzar la guia.

- **Domini 4: Claredat a la presentació.** Té a veure amb el llenguatge, l'estructura i el format de la guia (ítems 15 a 17):

- Ítem 15: Les recomanacions son específiques i no son ambigües.
- Ítem 16: Les diferents opcions per al maneig de la malaltia o condició de salut es presenten clarament.
- Ítem 17: les recomanacions clau son fàcilment identificables.
- **Domini 5: Aplicabilitat.** Fa referència a les possibles barreres i als factors facilitadors per a la seva implementació, les estratègies per a millorar la seva adopció i les implicacions de l'aplicació de la guia en els recursos (ítems 18 a 21):
 - Ítem 18: La guia descriu factors facilitadors i barreres per a la seva aplicació.
 - Ítem 19: La guia proporciona consell i/o eines sobre com es poden portar a la pràctica les recomanacions.
 - Ítem 20: S'han considerat les possibles implicacions de l'aplicació de les recomanacions sobre els recursos.
 - Ítem 21: La guia ofereix criteris per a la seva monitorització i/o auditoria.
- **Domini 6: Independència editorial.** Té a veure amb què la formulació de les recomanacions no estigui esbiaixada per conflictes d'interessos (ítems 22 a 23):
 - Ítem 22: Els punts de vista de l'entitat finançadora no han influït en el contingut de la guia.
 - Ítem 23: S'han registrat i abordat els conflictes d'interessos dels membres del grup elaborador de la guia.

La puntuació de cada ítem es gradua mitjançant una escala de 7 punts, des de l'1 (molt en desacord) al 7 (molt d'acord) (Figura 18).

i) Escala de puntuación

Todos los ítems del AGREE II se puntúan en la siguiente escala de 7 puntos.



Figura 18. Escala de puntuació de cada ítem a cadascú dels dominis AGREE II.

La puntuació 1 es dona si no existeix informació rellevant a la guia de l'ítem de l'AGREE sobre el concepte avaluat, o si aquesta es presenta de forma molt vaga. La puntuació 7 es dona si la qualitat de la informació referent a l'ítem avaluat és excepcional. La puntuació entre 2 i 6 s'assigna depenent del grau de compliment o qualitat de la informació existent a la guia. La puntuació augmenta en la mesura en què s'acompleixen més criteris i s'aborden en la guia més consideracions.

El manual de l'usuari proporciona indicacions sobre com puntuar cada ítem, així com criteris i consideracions addicionals per facilitar la tasca de l'avaluador, i inclou també 3 seccions addicionals per a facilitar encara més l'avaluació per part de l'usuari. Les seccions incloses són "Descripció del manual de l'usuari", "On buscar" i "Com puntuar".(93)

Després de completar els 23 ítems, s'han de realitzar 2 avaluacions globals de la guia, que requereixen un judici, tenint en compte els criteris considerats en el procés d'avaluació realitzat prèviament. L'avaluació global de la guia té una part també puntuable de 1 (qualitat més baixa possible) a 7 (qualitat més alta possible), i una pregunta sobre la recomanació de la guia per al seu ús (Figura 19).

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

Para cada pregunta, por favor elija la respuesta que mejor caracteriza la guía evaluada

1. Puntúe la calidad global de la guía.

1 La calidad más baja posible	2	3	4	5	6	7 La calidad más alta posible
----------------------------------	---	---	---	---	---	----------------------------------

2. ¿Recomendaría esta guía para su uso?

- Sí
- Sí, con modificaciones
- No

Figura 19. Avaluació global de la GPC segons l'instrument AGREE II

L'avaluació i puntuació dels ítems a cada domini es centra en qüestions metodològiques al voltant de com s'ha desenvolupat la guia i com s'han generat les recomanacions. Aquests temes, encara que importants, són insuficients per garantir que les recomanacions siguin apropiades i vàlides, ja que el rigor metodològic no es correlaciona necessàriament amb la validesa. És per això que és important l'addició a l'instrument de l'ítem nº 9, que no existia a la primera versió de l'AGREE, i que es considera una millora, ja que valora si "les fortaleces i limitacions del conjunt de l'evidència estan clarament descrites". Aquest element ajuda a valorar la validesa, un element important ja que l'evidència quasi-experimental pot conduir a una àmplia variabilitat en les recomanacions i en l'adherència. La capacitat de l'instrument per valorar la validesa de la GPC es considera un àrea de millora per ser desenvolupada en un futur. A més hi ha qüestions que l'instrument encara no aborda, com per exemple, la valoració de múltiples morbiditats, ja que la majoria de les guies cobreixen una sola malaltia, però els pacients sovint tenen comorbiditats.(94)

1.5.2. Càlcul de puntuacions de l'eina AGREE

Per a cadascú dels 6 dominis es calcula una puntuació de qualitat. Les puntuacions de cadascú dels 6 dominis són independents. Per realitzar el càlcul de la puntuació dels dominis es sumen tots els punts dels ítems individuals del domini i s'estandarditza el total com un percentatge sobre la màxima puntuació possible per al domini. L'instrument AGREE no valora però la informació de la qualitat del contingut clínic de la guia.

Per a incrementar la fiabilitat de l'avaluació es recomana que la guia sigui avaluada per almenys 2 avaluadors. Per a cada domini els diferents avaluadors puntuen cadascun dels ítems, obtenint-se un total per a cada ítem i per al domini.

En el cas d'avaluadors múltiples es calcula la puntuació màxima possible per al domini com la multiplicació del nombre d'ítems, pel nombre d'avaluadors, per 7 (màxima puntuació per a cada ítem). La puntuació mínima possible es calcula com la multiplicació del nombre d'ítems, pel nombre d'avaluadors, per 1 (mínima puntuació per a cada ítem).

La puntuació estandarditzada del domini es calcula pel quocient entre el resultat de restar la puntuació obtinguda menys la puntuació mínima possible i el resultat de restar la puntuació màxima possible menys la puntuació mínima possible. Es mostra un exemple a la Figura 20.

Ejemplo: Si 4 evaluadores dan las siguientes puntuaciones para el Dominio 1 (Alcance y objetivo):

	Ítem 1	Ítem 2	Ítem 3	Total
Evaluador 1	5	6	6	17
Evaluador 2	6	6	7	19
Evaluador 3	2	4	3	9
Evaluador 4	3	3	2	8
TOTAL	16	19	18	53

Puntuación máxima posible = 7 (Muy de acuerdo) x 3 (ítems) x 4 (evaluadores) = 84

Puntuación mínima posible = 1 (Muy en desacuerdo) x 3 (ítems) x 4 (evaluadores) = 12

Puntuación estandarizada del dominio sería

$$\frac{\text{Puntuación obtenida} - \text{Puntuación mínima posible}}{\text{Puntuación máxima posible} - \text{Puntuación mínima posible}}$$

$$53 - 12 / 84 - 12 \times 100 = 41 / 72 \times 100 = 0,5694 \times 100 = 57 \%$$

Si se excluyen ítems, debe modificarse adecuadamente los cálculos de la puntuación máxima y mínima posible del dominio.

Figura 20. Exemple de puntuació estandaritzada d'un domini AGREE II.

2. OBJECTIUS

2.1 Objectiu principal

Avaluar l'evidència científica publicada a revistes mèdiques o pàgines web sobre GPC en el maneig farmacològic de la MAP

2.2 Objectius secundaris

- Avaluar la qualitat de les GPC identificades segons l'instrument AGREE
- Comparar la qualitat de les diferents guies entre elles
- Descriure les recomanacions farmacològiques del tractament simptomàtic de la claudicació intermitent segons el grau d'evidència i de recomanació
- Comparar les recomanacions farmacològiques entre les diferents guies

3. MÈTODES

3.1. Disseny de l'estudi

Es va dur a terme una revisió sistemàtica de la literatura per identificar GPC publicades. Es van utilitzar les directrius PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) com a referència per a presentar i descriure les dades i els resultats de la revisió. Les directrius PRISMA revisen i expandeixen des de l'any 2005 les utilitzades per l'anterior guia QUORUM (Quality Of Reporting Of Meta-analyses).(95)

3.2. Font de les dades i cerca bibliogràfica per realitzar la revisió sistemàtica

Es van utilitzar les estratègies de cerca recomanades per la col·laboració ADAPTE versió 2 (2009) en el seu pas 8, i a l'eina 2 (accessible a <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf> (Figura 21).(79)

Step 8. Search for guidelines and other relevant documents



Figura 21. Pas 8 i eina 2 de la col·laboració ADAPTE. A ADAPTE Collaboration.(79)

3.2.1. Període de cerca

Es va limitar la cerca des de l'any 2003, moment en què l'instrument AGREE inicial es va depurar, fins al 15 de gener del 2015.

3.2.2. Font de les dades

Les GPC es van identificar a través de cerques a:

Bases de dades bibliogràfiques:

- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- Biblioteca Cochrane (<http://www.cochranelibrary.com/> i <http://www.bibliotecacochrane.com>)
- TRIP database (<https://www.tripdatabase.com/>)

Pàgines web oficials d'organitzacions o institucions que elaboren i/o recopilen GPC

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
(<http://guidance.nice.org.uk/CG>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk/>)
- National Library for Health (UK) (<http://www.nlm.nih.gov/>)
- The National Guideline Clearinghouse (US)
(<http://www.guideline.gov/index.aspx>)
- Canadian Medical Association Infobase
(<https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>)
- New Zealand Guidelines Group (<http://www.nzgg.org.nz/>)
- Guidelines International Network (GIN) (<http://www.g-i-n.net/library/>)

Pàgines web de societats científiques europees i americanes relacionades amb la

MAP

- European Society of Cardiology (<http://www.escardio.org/>)
- American College of Cardiology Foundation (<http://www.acc.org/>)

- American Heart Association (<http://www.heart.org/HEARTORG/>)
- American Diabetes Association (<http://www.diabetes.org/>)
- Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
(<http://www.scai.org/GuidelinesQuality.aspx>)
- Vascular Disease Foundation (<http://www.vdf.org>)
(<http://vascularcures.org/index.php>)
- American College of Chest Physicians (<https://www.chestnet.org/>)
- Canadian Cardiovascular Society
(http://www.ccs.ca/guidelines/index_e.aspx)

Cerca manual: Les guies identificades com a cita bibliogràfica en el cos de les GPC revisades, es van cercar manualment.

3.2.3. Termes de cerca i sintaxi:

Els termes de cerca van incloure:

- Malaltia: "Peripheral arterial disease" OR "Peripheral artery disease"
- Tipus de publicació: "Practice Guideline"
- Idioma de publicació: "English", "French" and "Spanish"

Termes de cerca i sintaxi utilitzades per a la cerca a Pub Med:

("peripheral vascular diseases"[MeSH Terms] OR ("peripheral"[All Fields] AND "vascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "peripheral vascular diseases"[All Fields] OR ("peripheral"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "peripheral arterial

disease"[All Fields] OR "peripheral arterial disease"[MeSH Terms] OR ("peripheral"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "disease"[All Fields])) OR ("peripheral arterial disease"[MeSH Terms] OR ("peripheral"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "peripheral arterial disease"[All Fields] OR ("peripheral"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "peripheral artery disease"[All Fields]) AND ("2003/01/01"[PDat] : "2015/01/15"[PDat] AND Practice Guideline[ptyp] AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang]))

A les pàgines web de les institucions que elaboren i/o recopilen GPC i de les societats científiques, es va realitzar una cerca manual per la paraula clau "peripheral artery disease".

3.3. Selecció de les guies

Es va realitzar la cerca de les guies i la posterior selecció de les mateixes, que es va validar. Les GPC es van escollir per un acord de consens quan complien els criteris d'inclusió i no presentaven cap criteri d'exclusió.

CRITERIS D'INCLUSIÓ

- Complien la definició de GPC
- Tractaven sobre el maneig terapèutic farmacològic de la MAP que no fos exclusivament antitrombòtic
- Els documents estaven publicats en idioma anglès, francès o castellà

CRITERIS D'EXCLUSIÓ

- Els documents amb contingut referent exclusivament a la detecció (screening) o al diagnòstic de la malaltia

- Patologia diferent de la MAP, com ara únicament els seus factors de risc (diabetis mellitus, dislipèmia o hipertensió arterial)
- Contingut no relacionat amb el tractament farmacològic de la malaltia
- Contingut referent únicament al tractament antitrombòtic de la MAP
- Contingut referent exclusivament al tractament quirúrgic de la MAP
- Contingut únicament relacionat amb l'estadi IV de la malaltia segons classificació de Fontaine (ulceració o gangrena)
- Guies duplicades
- Versions prèvies, guies adaptades, o versions resumides de guies seleccionades

3.4. Valoració de la qualitat de les guies

Per a valorar la qualitat de les guies incloses es va utilitzar l'instrument AGREE II actualitzat en la seva versió 2013, en la versió en castellà, amb l'ajuda del manual d'utilització, accessibles ambdós a <http://www.agreetrust.org/>. És un instrument validat i àmpliament utilitzat, destinat a millorar la metodologia per a l'avaluació de les GPC.

La qualitat de cadascuna de les GPC es va valorar amb l'eina AGREE II de manera independent per 3 avaluadors Farmacòlegs Clínics. Si la puntuació d'un ítem va obtenir una diferència de més de 2 punts en l'escala de puntuació de 7 punts entre les avaluadores, es va celebrar una reunió de consens per revisar el contingut de l'ítem a la guia. La puntuació de la qualitat global de la guia es va calcular com la mitjana dels valors globals de les 3 avaluadores.

3.5. Extracció de les dades

Es van seguir les indicacions de l'eina nº 7 de la Col·laboració ADAPTE en la seva versió 2.0, per descriure i resumir les dades de les característiques de les GPC incloses (Figura 22).

Es va recollir:

- La organització que desenvolupava i publicava la GPC
- El país i l' idioma de publicació
- La data de publicació de la guia
- La data en què es va finalitzar la cerca de l'evidència



Tool 7 – Example Table for Recording the Characteristics of Guidelines

**ADAPTATION PHASE
Search and Screen Module**

Tool 7: Table for Summarizing Guideline Characteristics

Title	Publisher	Country, language	Publication date	End of search date	Comments
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					

Figura 22. Eina 7 de la col·laboració ADAPTE. A ADAPTE Collaboration.(79)

Adicionalment es van extreure altres variables relacionades amb la guia:

- Lloc de publicació de la guia
- Origen del finançament per a desenvolupar la guia

- Objectius de la GPC
- Població sobre la què s'havia d'aplicar les recomanacions de la guia
- Les àrees vasculars afectades
- La metodologia utilitzada per a la cerca de l'evidència científica
- Si s'havia considerat a la guia la potencial implicació en els recursos de l'aplicació de les recomanacions
- La descripció del nivell d'evidència que s'havia utilitzat per a desenvolupar la guia
- La descripció del grau de recomanació que s'havia utilitzat per a desenvolupar la guia

3.6. Síntesi i anàlisi de les dades

Tal com es descriu a l'instrument AGREE II, per integrar la valoració de tres avaluadors es van utilitzar les puntuacions de cadascú dels avaluadors per a cada ítem per a obtenir la puntuació estandarditzada de cada domini.

Per facilitar els càlculs de l'estandardització de la puntuació dels dominis es va utilitzar un full del programa d'Office Excel anomenat "Seven point AGREE-II Score calculator" accessible a <http://www.cancerview.ca>.

La suma de les puntuacions dels ítems individuals de cada domini s'expressa escalant el total com un percentatge sobre la màxima puntuació possible per a cada domini.

Es va calcular la mediana i la mitjana de cada domini, i la mediana i la mitjana de cada GPC.

Les guies incloses en la revisió es van classificar segons la seva puntuació global de qualitat, calculada com la mitjana dels valors globals dels 3 avaluadors.

Els valors de la mitjana dels dominis estandarditzats de les guies i de la mitjana de la puntuació de les guies es van considerar:

- "Bons" si eren iguals o superiors al 80%
- "Acceptables" si es trobaven entre el 60 i el 79%
- "Moderats" quan les puntuacions estaven entre el 40 i el 59%
- "Baixes" per a puntuacions inferiors al 40%.

També es van realitzar comparacions entre les mitjanes i les medianes dels dominis i de les puntuacions de les diferents GPC incloses.

4. RESULTATS

4.1. Selecció de les guies

Es van identificar un total de 90 documents. Es van excloure 83 documents. La raó més freqüent d'exclusió va ser que el document valorava una altra malaltia que no era la MAP (26 referències), o bé que tractava només del tractament quirúrgic de la malaltia (13 referències), que el document no complia la definició de ser una GPC (10 referències) o bé per ser una referència duplicada (8 referències). (Figura 23).

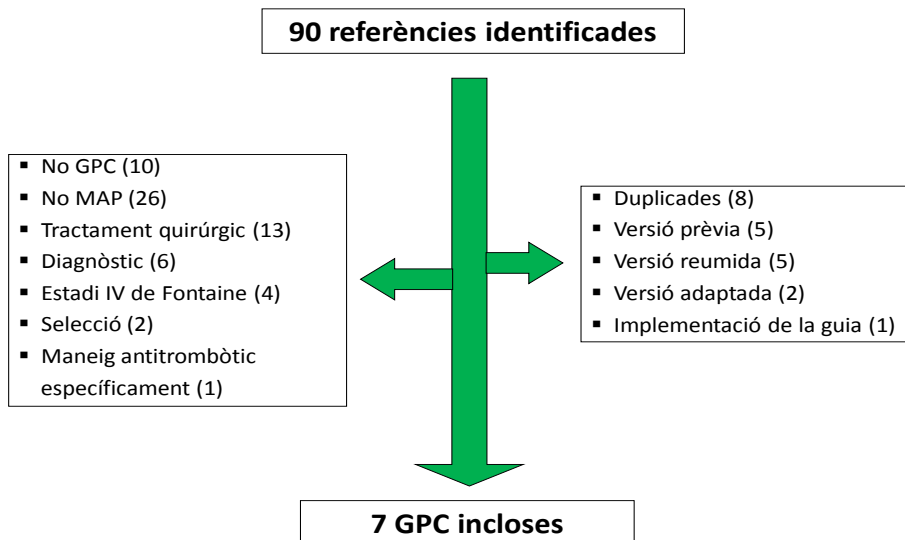


Figura 23. Diagrama de flux de l'estudi de les GPC incloses.

Finalment es van incloure un total de 7 guies. En tres de les guies es va haver d'avaluar conjuntament les versions anteriors donat que aquestes contenien informació important que faltava a la versió de la guia inclosa.

- En el cas de la guia NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) per al diagnòstic i maneig de la PAD publicada al 2012 (96) l'avaluació es va realitzar amb la guia de valoració tecnològica (NICE technology appraisal guidance for the intermittent claudication pharmacologic treatment), publicada l'any anterior.(97)
- Per a la guia francesa de l'*Haute Autorité de Santé* (HAS) publicada al 2007,(98) l'avaluació es va dur a terme amb una prèvia publicada l'ant anterior.(99)
- Per a l'avaluació de la guia de l'American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) publicada al 2011,(100) es va utilitzar també la versió prèvia publicada al 2005.(101)

Les altres quatre guies incloses estaven desenvolupades per l'European Society of Cardiology (ESC),(102) per l'American College of Chest Physicians (CHEST),(103) per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),(104) i per la Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease working group (TASC II)(105).

Es va tenir en compte el manual metodològic per al comitè redactor i de desenvolupament de les guies per a l'avaluació de cinc de les guies donat que en el cos de la guia publicada no s'identificava suficient informació per valorar adequadament els ítems de l'instrument AGREE; les guies avaluades juntament amb el manual metodològic de l'organització que les desenvolupava van ser l'ACCF/AHA,(106) CHEST,(107) HAS,(108) NICE,(66) i SIGN(67).

4.2. Característiques de les guies de pràctica clínica incloses

Les set guies incloses estaven publicades entre l'any 2006 i el 2012, amb tres d'elles publicades abans del 2010. De les set guies, sis (un 86%), estaven escrites en anglès, i una en francès. En dues de les guies s'identificava l'àmbit d'aplicació de la mateixa en diferents països.

La font de finançament de les guies va ser un sistema nacional de salut en tres d'elles (43%), una societat acadèmica en dues (28,5%) o la indústria farmacèutica en altres dues (28,5%).

En dues de les 7 guies (28,5%) no es va identificar el període que s'havia utilitzat per a la inclusió de la bibliografia utilitzada. Tres de les 7 guies (42,8%) estaven publicades en més d'una revista científica. (Taula 2).

GPC	Organització que la desenvolupa	País	Idioma de publicació	Data de la cerca	Data de publicació	Lloc de publicació (Revista mèdica o pàgina web)	Finançament	Puntuació de Qualitat global AGREE de la guia
NICE(96)	Sistema nacional de salut	Regne Unit	Anglès	Gener 2012	2012	http://guidance.nice.org.uk/CG	Sistema nacional de salut	6
CHEST(103)	Una societat científica	EEUU	Anglès	Gener 2010	2012	<i>Chest</i>	Sistema nacional de salut i sis indústries farmacèutiques	5,7
ACC-AHA(100)	Dues societats científiques	EEUU	Anglès	Desembre 2010	2011	<i>J Am Coll Cardiol. Catheter Cardiovasc Interv. J VascSurg. Vasc Med.Circulation.</i>	Societat científica	5
SIGN(104)	Sistema nacional de salut	Regne Unit	Anglès	1994 al 2004	2006	www.sign.ac.uk	Sistema nacional de salut	4,7
HAS(98)	Sistema nacional de salut	França	Francès	Maig 2005	2006	<i>J Mal Vasc. J Mal Vasc. Ann Dermatol Venereol.</i>	Sistema nacional de salut	4
TASC(105)	16 societats científiques	16 països (en cinc continents)	Anglès	No disponible	2007	<i>Int Angiol. J Vasc Surg.</i>	Quatre indústries farmacèutiques	4
ES (102)	Dues societats científiques	11 països europeus	Anglès	No disponible	2011	<i>Eur Heart J.</i>	Societat científica	3,7

Taula 2. Descripció de les característiques de les guies seguint l'eina 7 de la Col·laboració ADAPTE.

Totes les guies definien clarament els seus objectius i s'identificava fàcilment el tipus de població afectada de la malaltia a la què es referia la GPC, simptomàtica o asimptomàtica, i el territori arterial afectat al què es referien les recomanacions adreçades a la guia. Tres de les guies (42,8%) ((CHEST),(103) (ACCF/AHA),(100) i ESC(102)) incloïen la valoració d'altres territoris arterials afectats a més del d'extremitats inferiors.

Els mètodes utilitzats per a realitzar la cerca del cos de l'evidència científica dels tractaments valorats, es definien amb claredat en la totalitat de les guies, essent el 100% una revisió sistemàtica de la literatura disponible.

Dues de les guies ((NICE (96) i (CHEST),(103)) utilitzaven el format PICO (Població, Intervenció, Comparador, Resultat (Outcome)) per al plantejament de les preguntes clíniques que havia de respondre la guia. De les set guies, en sis (86%) es va identificar que s'havia tingut en compte les potencials implicacions en els recursos econòmics de l'aplicació de les recomanacions, mentre que a la ESC(102) no es va identificar.

Es va observar una àmplia variabilitat en la descripció a les guies de com s'havia considerat la gradació dels nivells o la qualitat de l'evidència i de la força o grau de les recomanacions realitzades al cos de la guia (Taula 3).

GPC (Puntuació de Qualitat global)	Objectiu	Població diana de la GPC	Territori arterial afectat	Mètode per cercar l'evidència	Consideració de costos de les recomanacions	Qualitat / Nivell d'evidència	Força o grau de la recomanació
Ítem AGREE	1	3	3	7	20	-	
NICE(96) (6)	Resoldre la variabilitat en la pràctica de maneig de la MAP	S i AS	EEII	- Preguntes en format PICO. - RS	Sí	GRADE	
						4 categories	3 categories
CHEST(103) (5,7)	Optimitzar l'atenció als pacients en risc trombòtic. Revisar el tractament antitrombòtic en prevenció de malalties cardiovasculars i els símptomes d'extremitats en persones amb MAP	S i AS	EEII + Carotidi	- Preguntes en format PICO. - RS	Sí	GRADE modificat	
						3 categories	6 categories
ACC/AHA(100) (5)	Assistir als professionals sanitaris en la presa de decisions clíniques, descrivint mètodes generalment acceptats per al diagnòstic, maneig i prevenció de les malalties específiques.	S i AS	EEII, Renal, mesentèric, Aorta abdominal	RS amb metodologia ACC/AHA Task Force	Sí	3 categories	4 categories
SIGN(104) (4,7)	Recomanar la millor pràctica pels pacients amb MAP d'extremitats inferiors, modificant el risc cardiovascular, pel maneig dels símptomes, prevenint la progressió de la malaltia i les complicacions majors.	S	EEII	RS	Sí	8 categories	4 categories
HAS(98) (4)	Explicitar per als professionals de la salut la gestió òptima i l'atenció i cura dels pacients amb arteriopatia obliterant de les extremitats inferiors d'origen ateromatós.	S i AS	EEII	RS	Sí	4 categories	3 categories
TASC(105) (4)	Proporcionar un document abreujat i actualitzat focalitzant en aspectes clau del diagnòstic i maneig, basant-se en noves publicacions i guies de maneig de la MAP.	S	EEII	RS	Sí	No es descriu	3 categories
ESC(102) (3,7)	Ajudar a seleccionar les millors estratègies de maneig dels pacients individuals, tenint en compte l'impacte en els resultats i el balanç benefici / risc dels mitjans diagnòstics o terapèutics.	S i AS	EEII, carotidi, vertebral, EESS, mesentèric i renal	RS	No es descriu	3 categories	4 categories

PICO: Població, Intervenció, Comparador, Resultat (Outcome). RS: Revisió sistemàtica. S: simptomàtica. AS:asimptomàtica. EEII:extremitats inferiors. EESS:extremitats superiors

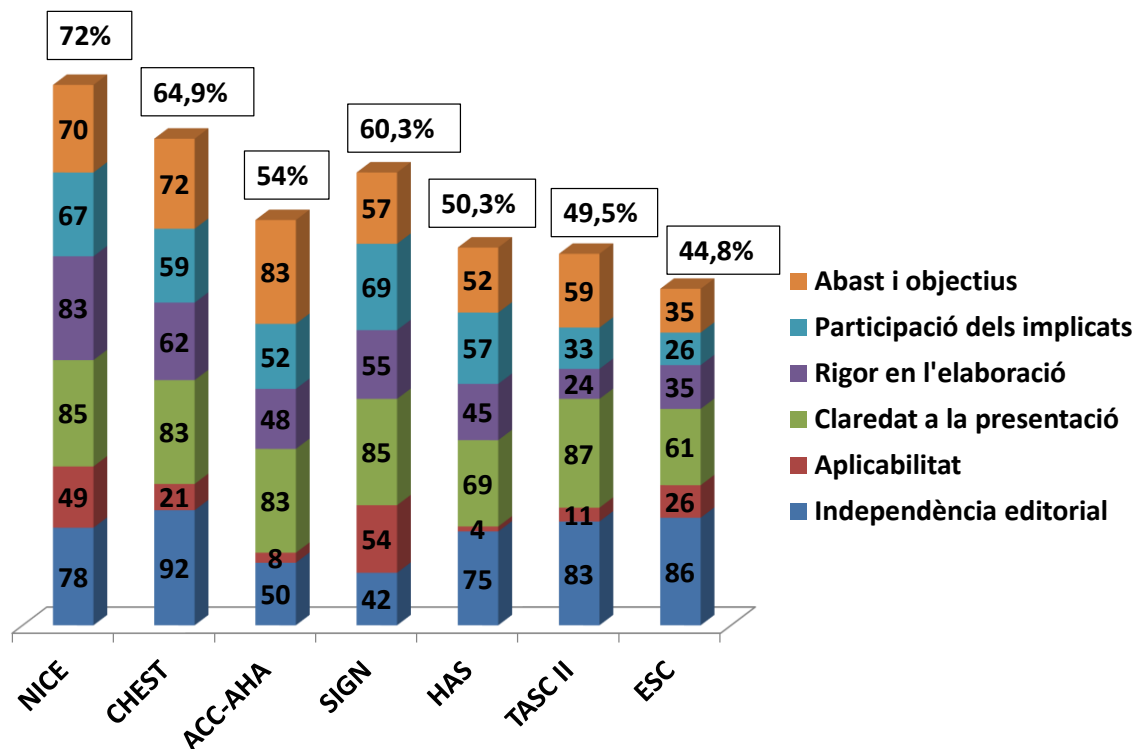
Taula 3. Contingut de les GPC incloses: objectius, població diana, mètode per cercar l'evidència, consideració del consum de recursos i categories d'evidència i recomanació.

4.3. Qualitat de les guies. Puntuació AGREE II i anàlisi dels dominis

4.3.1. Puntuacions mitjanes de l'AGREE II de les guies

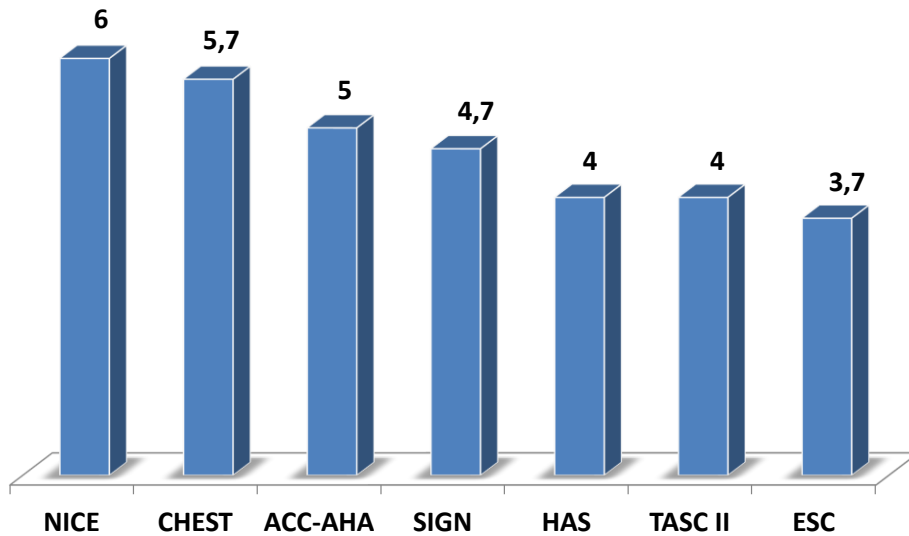
Les puntuacions estandarditzades de cada domini AGREE II (expressades en %) es poden observar al gràfic 1 i a la Taula 4.

Les mitjanes de puntuació AGREE II de la guia van ser "acceptables" o "moderades", i cap va ser "bona" o "baixa". Les tres GPC amb la mitjana de puntuacions AGREE II més alta van ser: NICE (72%), CHEST (64,9%), i SIGN (60,3%), i les més baixes la de TASC II (49,5%) i ESC (44,8%) (Gràfic 1).



Gràfic 1. Representació gràfica de les puntuacions estandarditzades dels dominis AGREE II de les 7 GPC incloses i mitjanes de puntuació AGREE II de les guies.

L
lè



Gràfic 2. Representació gràfica de la puntuació de qualitat global AGREE II de les guies

Globalment la guia NICE es va considerar la de millor qualitat donat que va obtenir la puntuació més alta de qualitat global de la guia (6 punts), la mitjana de puntuació AGREE II de la guia més elevada (72%), així com que va ser l'única guia recomanada sense modificacions.

4.3.2. Mitjanes de puntuació dels dominis

La mitjana de les puntuacions dels dominis estandarditzats va ser:

- “Acceptable” pels dominis “Claredat a la presentació”, “Independència editorial”, i “Abast i objectius” (79%, 72,3%, i 61,1% respectivament)

- “Moderades” pels dominis “Participació dels implicats” i “Rigor en l'elaboració” amb un 51,9% i un 50,3% respectivament
- “Baixa” pel domini “Aplicabilitat”(24,7%) (Taula 4).

Guia	Puntuacions (%)							Mitjana de puntuació AGREE II de la guia	Mediana de les puntuacions AGREE II de la guia	Puntuació de Qualitat global AGREE de la guia	Recomanada
	Dominis										
	Abast i objectius	Participació dels implicats	Rigor en l'elaboració	Claredat a la presentació	Aplicabilitat	Independència Editorial					
NICE(96)	70	67	83	85	49	78	72	74	6	Sí	
CHEST(103)	72	59	62	83	21	92	64,9	67	5,7	Sí*	
ACC-AHA(100)	83	52	48	83	8	50	54	51	5	Sí*	
SIGN(104)	57	69	55	85	54	42	60,3	56	4,7	Sí*	
HAS(98)	52	57	45	69	4	75	50,3	54,5	4	Sí*	
TASC II(105)	59	33	24	87	11	83	49,5	46	4	Sí*	
ESC(102)	35	26	35	61	26	86	44,8	35	3,7	Sí*	
Mitjana de la puntuació del domini (%)	61,1	51,9	50,3	79	24,7	72,3	-	-	4,7	-	
Mediana de la puntuació del domini (%)	59	57	48	83	21	78	-	-	-	-	

*: Recomanada amb modificacions. Puntuacions: ■ "Bona": ≥80%. ■ "Acceptable": 60-79%. ■ "Moderada": 40-59%. ■ "Baixa": <40%.

Taula 4. Puntuacions estandarditzades dels dominis AGREE II, i mitjanes i medianes calculades dels dominis i de les guies.

ABAST I OBJECTIUS

Aquest domini té a veure amb l'objectiu general de la guia, les preguntes de salut específiques i la població diana a la què es vol aplicar la guia.

La puntuació mitjana va ser 61,1% amb una desviació estàndard (DS) de 15,6% i un rang entre 35% i 83%.

PARTICIPACIÓ DELS IMPLICATS

Aquest domini avalua la participació dels grups professionals, si les preferències de la població diana s'han tingut en compte en el desenvolupament de la guia i si els usuaris finals diana de la guia estan clarament definits.

La puntuació mitjana (DS) va ser 51,9% (16,4%), amb un rang entre 26% i 69%.

RIGOR EN L'ELABORACIÓ

Aquest domini conté vuit ítems a avaluar. És el més representatiu de la qualitat de les guies ja que avalua els mètodes sistemàtics utilitzats per a buscar l'evidència científica, els criteris per a la seva selecció i síntesi, els mètodes per a la formulació de les recomanacions, la valoració del grau en què l'evidència recolza els beneficis per a la salut, els efectes secundaris i els riscos, la revisió externa per parells de la guia, i un procediment per a l'actualització de la mateixa.

La puntuació mitjana (DS) va ser 50,1% (19%), amb un rang entre 24% i 83%.

CLAREDAT A LA PRESENTACIÓ

Aquest domini avalua el llenguatge, l'estructura i el format de la guia.

La puntuació mitjana (DS) va ser 79% (9,9%), amb un rang entre 61% i 87%.

APLICABILITAT

Es refereix als factors facilitadors i les possibles barreres per implementar la guia.

La puntuació mitjana (DS) va ser 24,7% (19,8%), amb un rang entre 4% i 54%.

INDEPENDÈNCIA EDITORIAL

Aquest domini avalua que la formulació de les recomanacions no estigui excessivament esbiaixada pel conflicte d'interessos.

La puntuació mitjana (DS) va ser 72,3% (18,9%), amb un rang entre 42% i 92%.

QUALITAT GLOBAL DE LA GUIA

La mitjana de l'ítem de les puntuacions d'avaluació global de les guies va ser 4,7, amb un rang entre 3,7 i 6.

Totes les guies es van recomanar per al seu ús, malgrat que totes excepte una (6, 85,7%) van ser "recomanades amb modificacions".

ANÀLSI POST-HOC

En una anàlisi post-hoc comparant la qualitat de les GPC en el temps (abans vs després de l'any 2010), i l'origen de la font de finançament de les guies (sistema nacional de salut vs indústria farmacèutica i/o societat científica), no es van observar diferències, amb puntuacions mitjanes per la font de finançament de 60,9 vs 53,3; $p=0,19$.

4.4. Nivell d'evidència i grau de recomanació

Totes les guies o els seus documents metodològics associats, descriuen la classificació o les escales definides prèviament, utilitzades per sospesar i fer una gradació del nivell de l'evidència científica del cos dels estudis identificats utilitzats per al desenvolupament de la guia. La força o grau de les recomanacions amb què les opcions de tractament eren aconsellades o desaconsellades també es definia en totes les guies incloses.

La guia NICE(96) i la CHEST(103) seguien la metodologia desenvolupada pel grup de treball internacional GRADE ("Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)")(81).

La guia TASC (105) seguia les directrius de l'agència americana per a la política de la cura de la salut (US Agency for Health Care Policy and Research guidance, AHCPR), en l'actualitat anomenada agència americana de recerca i qualitat en salut (US Agency for Health Research and Quality, AHRQ); La guia SIGN(104) inicialment utilitzava els criteris d'aquesta última agència americana (AHRQ) però després d'una revisió realitzada l'any 2000 es van desenvolupar i adaptar uns nous graus de recomanació.

La guia ACCF/AHA(100) utilitzava la classificació del col·legi americà de cardiologia / associació americana del cor (American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)),

La guia ESC(102) i la HAS(98) utilitzaven les seves pròpies escales predefinides per a la comparació del nivell d'evidència i la gradació de les recomanacions efectuades a les GPC (Taula 5).

GPC	Nivell d'Evidència		Classificació de les Recomanacions		
NICE(96)	Elevat	Més recerca canviarà molt poc probablement la confiança en l'estimador de l'efecte	<p>Quan l'evidència clínica i econòmica és de poca qualitat, conflictiva o és absent el GDG escriu les recomanacions basant-se en la seva opinió d'experts.</p> <p>Paraules aconsellades per descriure les recomanacions: és necessari ("Must"), hauria de ("Should") (amb verbs com oferir, aconsellar, discutir) o podria ("Could") (amb verbs com considerar, valorar o pensar en).</p>		
	Moderat	Més recerca afectarà probablement la confiança en l'estimador de l'efecte			
	Baix	Més recerca canviarà molt probablement la confiança en l'estimador de l'efecte			
	Molt baix	Qualsevol estimació és molt incerta			
	<p>- Es va utilitzar el software desenvolupat pel grup de treball GRADE (GRADE pro)</p> <p>- Els AC comencen amb una gradació "Elevada qualitat"; els estudis observacionals com "Baixa qualitat"; les sèries de casos no controlades com "Baixa" o "Molt baixa qualitat".</p> <p>- Els AC baixen de nivell si: l'estudi té limitacions, inconsistències, imprecisions o biaixos de presentació.</p> <p>- Els estudis observacionals pugen de nivell si: tenen una gran magnitud d'efecte, hi ha un gradient dosi-resposta i si factors de confusió plausibles reduïrien un efecte o suggeririen un efecte espuri.</p>				
CHEST(103)	Elevat (A)	AC	1A	Recomanació forta, elevada qualitat d'evidència	Benefici clarament > el risc i la càrrega (o viceversa)
	Moderat (B)	AC	1B	Recomanació forta, moderada qualitat d'evidència	
	Baix (C)	Estudi observacional	1C	Recomanació forta, baixa o molt baixa qualitat d'evidència	
	<p>Avaluada en forma de resultat per resultat (outcome-by-outcome) utilitzant els criteris del sistema GRADE adaptat.</p> <p>Els AC comencen com a "elevada qualitat" i els estudis observacionals com "baixa qualitat" i s'afecta aquesta classificació la valoració de factors addicionals:</p> <p>- A la baixa si: risc de biaix, consistència, direcció dels resultats, precisió, biaix de publicació.</p> <p>- A l'alça si: mida de l'efecte elevada, dosi resposta, confusió plausible, efecte espuri.</p>		2A	Recomanació dèbil, elevada qualitat d'evidència	Benefici amb estret equilibri amb el risc i la càrrega
			2B	Recomanació dèbil, moderada qualitat d'evidència	
			2C	Recomanació dèbil, evidència baixa o molt baixa	
ACC-AHA(100)	Nivell A	Múltiples AC; MA	Classe I	Evidència o consens general de tractament beneficiós, útil i efectiu	Benefici >>> Risc
	Nivell B	AC únic; estudis no aleatoritzats	Classe II	Evidència conflictiva o opinió divergent	
	Nivell C	Opinió d'experts; sèries de casos		Ila	Benefici >> Risc
			Iib	Benefici ≥ Risc	
		Classe III	Evidència de tractament no útil o perillós	Risc ≥ Benefici	

GDG: Grup que desenvolupa la guia. AC: Assaig clínic aleatoritzat. MA: Metanàlisi;

Taula 5. Comparació del nivell d'evidència i la gradació de les recomanacions efectuades a les GPC

GPC	Nivell d'Evidència		Classificació de les Recomanacions		
SIGN(104)	1 ⁺⁺	MA d'elevada qualitat, RS d'AC o AC amb molt poc risc de biaix	A	≥ 1 MA, RS d'AC o AC valorat 1 ⁺⁺ directament aplicable a la població diana; estudis valorats 1 ⁺ directament aplicables i demostrant consistència general de resultats	
	1 ⁺	MA ben realitzats, RS d'AC o AC amb poc risc de biaix			
	1 ⁻	MA, RS d'AC o AC amb alt risc de biaix	B		
	2 ⁺⁺	RS d'elevada qualitat d'estudis cas-control o d'estudis de cohort; cas-control d'alta qualitat o cohorts amb molt poc risc de biaix i alta probabilitat de relació causal			
	2 ⁺	Estudis de casos i controls o estudis de cohorts ben realitzats amb baix risc de confusió o biaix i moderada probabilitat de relació causal	C		
	2 ⁻	Estudis de casos i controls o de cohorts amb risc elevat de confusió o biaix			
	3	Estudis no analítics	D		
	4	Opinió d'experts			
HAS(98)	Nivell 1	AC d'alt poder; MA o estudis ben realitzats	Grau A	Evidència científica establerta	
	Nivell 2	AC de baix poder; estudis no aleatoritzats; estudis de cohorts	Grau B	Presumpció científica	
	Nivell 3	Estudis de casos i controls	Grau C	Baix nivell d'evidència	
	Nivell 4	Estudis comparatius amb biaix; estudis retrospectius; sèries de casos			
TASC II(105)	No es descriu. El grau de les recomanacions es basa en el nivell de l'evidència disponible segons directrius de l' <i>Agency for Health Care Policy and Research guidance</i>		Grau A	Basat en almenys un AC	
			Grau B	Basat en estudis clínics ben formulats	
			Grau C	Basat en informes de comitè d'experts	
ESC(102)	Nivell A	AC múltiples; MA	Classe I	Evidència o acord general de tractament beneficiós, útil i efectiu	
	Nivell B	Únic AC; grans estudis no aleatoritzats	Classe II	Evidència conflictiva; opinió divergent	
	Nivell C	Opinió d'expert; estudis petits o retrospectius; registres		IIa	Benefici > Risc
				IIb	Benefici ≥ Risc
			Classe III	Evidència o acord general de tractament no útil o inefectiu, podent ser en algun cas perjudicial	

AC: Assaig clínic aleatoritzat. MA: Metanàlisi. RS: Revisió sistemàtica

Taula 5 (Continuació). Comparació del nivell d'evidència i la gradació de les recomanacions efectuades a les GPC

4.5. Recomanacions en el tractament dels factors de risc

Com a prioritat per al maneig de la MAP, totes les GPC inclouen el tractament dirigit a la reducció del risc cardiovascular amb recomanacions respecte de les patologies com la hipertensió arterial (HTA), la diabetis mellitus (DM), la dislipèmia (DLP), la recomanació d'aturar l'hàbit tabàquic i les modificacions de l'estil de vida. També es recomanaven en totes les guies el tractament amb fàrmacs antiagregants plaquetars o antitrombòtics (Taula 6).

En les recomanacions d'aquesta àrea terapèutica, la guia NICE(96) feia referència a altres guies pròpies publicades per a l'abordatge de les patologies considerades factors de risc, com la HTA(109), la DM(110) o la DLP(111) que s'han recollit també a la taula 6. La guia SIGN(104) també fa referència a una guia pròpia per a la recomanació del control glicèmic.(112) La guia CHEST no abordava el tractament d'aquestes patologies, per estar adreçada més específicament al tractament antitrombòtic.(103)

Per al tractament dels factors de risc moltes guies establien dintre de les recomanacions de la guia una xifra a assolir com a diana de control, però no totes. Per a la tensió arterial es defineix en totes les guies excepte a la CHEST(103) una xifra tensional diana de 140/90 mm Hg o inferior. Les guies ACC-AHA(100), TASC II(105) i ESC(102) van ser més estrictes amb la diana de tensió de pacients amb insuficiència renal, essent de 130/80. Totes les guies que aborden el tractament de la HTA recomanen tractament amb un fàrmac inhibidor de l'enzim de conversió d'angiotensina (IECA), i les guies AAC-AHA(100), SIGN(104), TASC II(105) i ESC(102) no contraindiquen el tractament amb betabloquejants.

Per al control glicèmic les guies ACC-AHA(100), SIGN(104), TASC II(105), i CHEST(103) defineixen una xifra d'hemoglobina glicada (HbA1c) diana < 7%, mentre que HAS(98) la defineix < 6,5% i NICE(96) refereix que pot ser > 6,5%, recomanant que els nivells no siguin inferiors a aquesta xifra.

Per al tractament de la dislipèmia totes les guies recomanen una estatina. Les guies ACC-AHA(100), HAS(98), TASC II(105) i ESC defineixen una xifra de diana de colesterol LDL < 100 mg/dL, essent més agressiva la recomanació a les guies ACC-AHA(100), TASC II(105), ESC(102) en situacions que comporten un risc cardiovascular més elevat amb diana de colesterol LDL < 70 mg/dL. La guia SIGN(104) no estableix una diana de colesterol i la NICE(96) fa referència al càlcul del risc cardiovascular de cada pacient per establir la diana recomanable.

Totes les guies recomanen aturar l'hàbit tabàquic, i l'estratègia d'oferir teràpia de reemplaçament amb nicotina. Les guies NICE(96), SIGN(104), HAS(98), TASC II(105) i ESC(102) recomanen reducció de pes i canvis en l'estil de vida, establint-se una Diana d'Índex de Massa Corporal (IMC) ≤ 25 Kg/m² a les guies HAS(98) i ESC(102).

Respecte del tractament antiagregant plaquetari totes les guies consideren tractament amb àcid acetil sal·licílic (AAS) a dosis baixes, oscil·lant entre 60 mg i 325 mg/dia, o bé clopidogrel com alternativa. No recomanen específicament doble antiagregació les guies CHEST(103) i ESC(102), i sí la consideren específicament la guia ACC-AHA(100) en cas de risc cardiovascular alt i baix risc de sagnat, i la guia HAS(98) en cas d'endopròtesis les primeres setmanes de tractament.

GPC (Puntuació de Qualitat global AGREE de la guia)	Factors de risc					Antiagregació plaquetària
	HTA	DM	DLP	Tabac	Reducció de pes i estil de vida	
NICE(96) (6)	- Ramipril - < 55 anys: IECA o ARA II - > 55 anys: bloquejant de canals de calci ± diürètic tiazídic - Diana TA < 140 / 90 mm Hg	- A la DM II: evitar HbA1c < 6,5 % (pot ser superior)	- Simvastatina 40 mg/dia. - Alternativa: pravastatina. - Si intolerància: fibrats, àcid nicotínic o reïnes d'intercanvi iònic - Diana segons risc CV	- Aturar l'hàbit. - Reemplaçament amb nicotina	- Dieta - Exercici físic - Maneig del pes	- AAS 75 mg/dia o - Clopidogrel
CHEST(103) (5,7)	-	-	-	-	-	- Asimptomàtics: AAS 75-100 mg/dia - Prevenció 2 ^a ria: AAS 75-100 mg/dia o bé Clopidogrel 75 mg/dia - No doble antiagregació - No antiagregant + warfarina
ACC-AHA(100) (5)	- IECAs raonables (considerar en asimptomàtics) - Betabloquejants no contraindicats - A la DM II: Diana TA 140 / 90 mm Hg - A la DM + IRnC: Diana 130 / 80 mm H	- Cura adequada dels peus - Diana HbA1c < 7	- Estatina. Diana LDL < 100 mg/dL (< 70 mg/dL si risc d'esdeveniments isquèemics molt elevat) - Si TG elevats, HDL baixos i LDL normals: derivat de fibrat	- Pla de cessació - Oferir 1 o més de: Vareniclina, Bupropion, Reemplaçament amb nicotina	-	- AAS 75-325 mg/dia - Alternativa: Clopidogrel 75 mg/dia - Warfarina no indicada - En asimptomàtics pot ser útil - Si ITB 0,91 -0,99: no ben establert - Combinació AAS + Clopidogrel: considerar si no risc de sagnat i risc CV alt
SIGN(104) (4,7)	- IECA (Ramipril) - Betabloquejants no contraindicats - Diana TA < 140 / 90 mm Hg	- Control glicèmic òptim - Diana HbA1c < 7%	- Simvastatina 40 mg/dia si colesterol total > 135 mg/dL	- Desencoratjament actiu - Reemplaçament amb nicotina	- Tractament per reduir pes	- Simptomàtica: AAS 75-150 mg/dia - Alternativa: Clopidogrel

HTA: Hipertensió arterial. DM: diabetis mellitus. DLP: Dislipèmia. IECA: Inhibidor de l'enzim de conversió de l'angiotensina. ARA II: Antagonista de receptor d'angiotensina II. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. IRnC: Insuficiència renal crònica. AAS: àcid acetil sal·licíl. LDL: colesterol en lipoproteïnes de baixa densitat. CV: cardiovascular. ITB: Índex Turmell Braç

Taula 6. Recomanació de les GPC respecte del tractament dels factors de risc de la MAP

GPC (Puntuació de Qualitat global AGREE de la guia)	Factors de risc					Antiagregació plaquetària
	HTA	DM	DLP	Tabac	Reducció de pes i estil de vida	
HAS(98) (4)	- IECA. Ramipril 10 mg/dia - Beta-bloquejants no contraïndicats si coronariopatia - Diana TA < 140 / 90 mm Hg	- Consell dietètic - Diana HbA1c < 6,5 %	- Simvastatina 40 mg/dia si colesterol total >135 mg/dL - Diana LDL < 100 mg/dL	- Consell d'aturar consum - Reemplaçament amb nicotina (1ª intenció) - 2ª intenció: bupropion/vareniciclina	- Lluita contra el sedentarisme - Exercici físic quotidià ≥ 30 min/dia - Diana: IMC < 25 Kg/m ²	- AAS 75- 60 mg/dia o - Clopidogrel 75 mg/dia - Si endopròtesi: AAS + clopidogrel les primeres setmanes - Antagonistes de Vit K excepcionalment (limitat a < 1 any)
TASC II(105) (4)	- Inici: Tiazídics + IECAs - Betabloquejants no contraïndicats - Diana TA < 140/90 mm Hg (<130/80 si DM o IRnC)	- Control agressiu de glucosa plasmàtica - Diana HbA1c < 7,0% (o el més proper a 6% possible)	- MAP simptomàtica: estatinés i diana LDL < 100 mg/dL - MAP i altres territoris afectes: diana LDL < 70 mg/dL - MAP asimptomàtica: diana LDL < 100 mg/dL - Modificació dietètica - Hipertrigliceridèmia: fibrats i/o niacina	- Consell d'aturar consum - Reemplaçament amb nicotina - Millora de taxes afegint antidepressius (bupropion) i reemplaçament amb nicotina	- IMC > 25: consell de reducció de pes, d'ingesta calòrica, de carbohidrats i augment d'exercici.	- MAP amb altra malaltia CV: AAS - MAP sense altra malaltia CV: considerar AAS - Subgrup MAP simptomàtica amb o sense malaltia CV: clopidogrel
ESC(102) (3,7)	- IECAs . Ramipril - Beta-bloquejants no contraïndicats; considerats si arteriopatia coronària o insuficiència cardíaca - Diana TA < 140 / 90 mm Hg (< 130/80 en DM o malaltia renal crònica)	- Diana HbA1c < 7 %.	- Estatinés. Simvastatina - Diana LDL < 100 mg/dL (òptim si < 70 mg/dL o reducció al 50% si no s'assoleixen dianes)	- Consell d'aturar consum - Programa d'ajuda - Si elevada dependència: reemplaçament amb nicotina, tractament amb bupropion o vareniciclina	- Exercici diari: 30 minuts/dia - Diana d'IMC ≤ 25 Kg/m ² - Dieta mediterrània	- AAS 75-150 mg/dia o - Clopidogrel - No es justifica doble antiagregació

HTA: Hipertensió arterial. DM: diabetis mellitus. DLP: Dislipèmia. IECA: Inhibidor de l'enzim de conversió de l'angiotensina. HbA1c: Hemoglobina glicosilada. IRnC: Insuficiència renal crònica. AAS: àcid acetil sal·licíl LDL: colesterol en lipoproteïnes de baixa densitat. CV: cardiovascular. LDL: colesterol en lipoproteïnes de baixa densitat. IMC: índex de massa corporal

Taula 6 (Continuació). Recomanació de les GPC respecte del tractament dels factors de risc de la MAP (Continuació)

4.6. Recomanacions del tractament de la claudicació intermitent

Respecte al maneig específic de la claudicació intermitent totes les guies recomanaven una estratègia global per al tractament dels símptomes, consistent en un programa d'exercici supervisat de sessions de entre 30 a 60 minuts de durada, tres vegades a la setmana, i de 3 mesos o més de durada. Aquesta estratègia es definia com d'alta força de recomanació en quatre de les guies (ACC-AHA(100), ESC(102), SIGN(104) i TASC II(105)) i va ser la primera opció de tractament per a tots els pacients a les altres tres GPC (NICE,(96) HAS,(98) i CHEST(103)).

Pel que fa a les recomanacions farmacològiques pel maneig de la claudicació intermitent, els fàrmacs més freqüentment avaluats van ser naftidrofuril oxalat, cilostazol, pentoxifil·lina i prostanoids. Altres agents terapèutics avaluats van ser carnitina, arginina, ginkgo biloba, vitamina E i estatines. Es van observar algunes diferències en les recomanacions de les GPC respecte a aquests fàrmacs quan es van comparar les guies entre elles (Taula 7).

El cilostazol va ser el fàrmac vasodilatador més freqüentment recomanat, en totes les guies excepte en una (NICE(96)) i en una altra no es va incloure en l'avaluació (HAS(98)). La dosi recomanada estava en un rang entre 50 mg un cop al dia (ESC(102)) i 100 mg dues vegades al dia (ACC-AHA,(100) CHEST,(103) i TASC II(105)), i durant un període recomanat de entre 3 a 6 mesos TASC II(105).

El naftidrofuril va ser el segon fàrmac vasodilatador recomanat, a una dosi entre 300 mg/dia i 600 mg/dia.

La pentoxifil·lina es va recomanar només en dues GPC com a tractament farmacològic de segona línia degut als seus beneficis clínics marginals, i els prostanoids no es van recomanar a cap de les guies avaluades per al tractament de la claudicació intermitent.

Des del punt de vista de les guies, l'únic fàrmac que es recomanava a la guia NICE(96) va ser el naftidrofuril, després de què un programa d'exercici supervisat hagués fallat, i quan el pacient estigués en contra d'un enfocament quirúrgic de la seva malaltia.

L'únic vasodilatador recomanat per la guia CHEST(103) va ser el cilostazol, quan la claudicació fos refractària malgrat el tractament d'exercici físic i l'aturada de l'hàbit tabàquic.

Les guies SIGN(104) i TASC(105) recomanaven naftidrofuril i cilostazol. L'ACC/AHA(100) cilostazol i pentoxifil·lina, i la guia ESC(102) tots tres fàrmacs, naftidrofuril, cilostazol i pentoxifil·lina.

La guia francesa HAS(98) no recomanava cap vasodilatador ni cap altre tractament que aquell adreçat al control dels factors de risc cardiovascular.

Tenint en compte l'eficàcia i la seguretat, les guies NICE(96) i SIGN(104) incloïen una recomanació respecte a la valoració de la resposta al tractament o el benefici simptomàtic dels pacients després de 3 a 6 mesos d'haver iniciat el tractament, recomanant la guia NICE(96) la seva retirada si no hi hagués benefici. El balanç benefici-risc del tractament recomanat es va tenir en compte a la guia SIGN(104) per la presència d'ineficàcia o de reaccions adverses.

Totes les guies excepte la ESC(102) descriuen que es van considerar els costos econòmics en fer les recomanacions.

GPC (puntuació global AGREE II)	Naftidrofuril oxalat	Cilostazol	Pentoxifil·lina	Prostanolids / Prostaglandines
NICE(96) (6)	- D: no inclosa - Du: 3-6 mesos - CU: Si no millora amb exercici + preferència del pacient no quirúrgica - S: Revisar el progrés després de 3-6mesos per discontinuar si no presenta beneficis	No recomanat	No recomanat	NV
CHEST(103) (5,7)	NV	- D: 200 mg/dia - Du: NV - CU: Si refractari a l'exercici + stop tabac - S: NV	En contra	En contra
ACC-AHA(100) (5)	NV	- D: 200 mg/dia - Du: NV - CU: Considerar en tots els pacients amb claudicació limitant de l'estil de vida - S: NV	- D: 1.200 mg/dia - Du: NV - CU: NV - S: NV	Beraprost i Iloprost No son efectius
SIGN(104) (4,7)	- D: 300 a 600 mg/dia - Du: NV - CU: Pot ser considerat en pacients amb baixa qualitat de vida - S: NV	- D: NV - Du: 3 mesos - S: Aturar si inefectiu després de 3 mesos o reacció adversa	No recomanat	No recomanats
HAS(98) (4)	NV	NV	NV	NV
TASC II(105) (4)	- D: 600 mg/dia - Du: NV - S: NV	- D: 100 a 200 mg/dia - Du: 3-6 mesos - CU: No en insuficiència cardíaca congestiva - S: NV	No recomanat	NV
ESC(102) (3,7)	- D: NV - Du, CU i S: NV	- D: 50-100 mg/dia - Du, CU i S: NV	- D: NV - Du, CU i S: NV	NV

D: Dosi. Du: Durada. CU: condicions d'ús. S: seguiment. NV: No valorat. Recomanació de 1ª línia Recomanació de 2ª línia No recomanat En contra

Taula 7. Recomanacions farmacològiques pel maneig dels símptomes de la claudicació intermitent

5. DISCUSSIÓ

En aquesta revisió sistemàtica es van seleccionar i es van avaluar set GPC.

Les troballes més importants van ser:

- En primer lloc, encara que la MAP és una malaltia amb una elevada prevalença en tots els països desenvolupats, així com un marcador d'alt risc d'esdeveniments cardiovasculars i de mortalitat, les guies publicades de la malaltia son escasses si es compara amb altres malalties prevalents com poden ser l'asma o l'afàsia en l'accident vascular cerebral.(113)(114) No obstant això, durant l'última dècada s'ha produït un augment del nombre de guies disponibles respecte al maneig de la PAD, similar a l'augment global del nombre de GPC des dels anys 1980.(115)
- En segon lloc totes les guies incloses van obtenir mitjanes de puntuacions AGREE II "acceptables" o "moderades" i cap d'elles va obtenir "bones", així com tampoc "baixes". No obstant això hi va haver variabilitat de les puntuacions entre les diferents guies, oscil·lant les mitjanes entre 44.8% i 72%.
- Les classificacions i recomanacions utilitzades per avaluar la qualitat de l'evidència i la força o el grau de les recomanacions van ser molt heterogènies entre les GPC. Això dificulta als professionals de la salut la comparació de les recomanacions entre les diferents guies. Encara que totes les guies descriuen la classificació utilitzada per sospesar l'evidència, falta una aproximació més uniforme i sistemàtica que permeti fer comparacions consistents entre les diferents recomanacions clíniques.

- Finalment es va observar que l'abast de les recomanacions farmacològiques per a la claudicació intermitent mostrava també una heterogeneïtat i una variabilitat significativa, en les recomanacions respecte als fàrmacs vasoactius d'elecció o tractaments de primera línia recomanats. Tota aquesta variabilitat pot confondre als usuaris finals de les guies, sobretot si es té en compte que el cos de l'evidència científica disponible i avaluada pot ser, en línies generals, la mateixa .

Puntuació dels dominis

Focalitzant en la puntuació estandarditzada dels dominis, els dominis millor puntuats van ser "Claredat a la presentació" i "Independència editorial". La "Claredat a la presentació" es va valorar amb una "bona" puntuació en totes les GPC excepte en una, evidenciant que les recomanacions no eren ambigües i eren fàcilment identificables. Aquest domini facilita al metge assistencial el procés de consulta de la guia per identificar les opcions terapèutiques en una situació clínica o població específica. Bones puntuacions similars en aquest domini es descriuen en una revisió sistemàtica de 28 guies europees.(116)

El domini d'"Independència editorial" va assolir una puntuació "acceptable", mostrant que principalment el conflicte d'interessos i les fonts de finançament es declaren al cos de les guies. Si es compara amb altres revisions sistemàtiques de GPC aquets domini sorprenentment va obtenir puntuacions baixes i els autors suggerien la necessitat de proporcionar més informació en aquests ítems.(115)

D'altra banda el domini que va obtenir la puntuació més baixa va ser el d'"Aplicabilitat". Aquest domini descriu eines per a la implementació de la guia, i una baixa puntuació tradueix una manca

de preocupació respecte de les possibles barreres i costos per a l'aplicació de la guia. Resultats similars, descrivint aquest domini amb baixa puntuació s'han descrit en una revisió sistemàtica que va incloure més de 600 guies,(115) així com en altres diferents guies per altres patologies específiques com ara l'artritis reumàtica, la lesió cerebral, l'asma i la salut maternal.(113)(117–119)

Una explicació per aquesta baixa puntuació podria ser que la implementació de les guies pot ser difícil quan es considera que el programa d'exercici físic recomanat per a la MAP pot requerir un recurs econòmic addicional per a ser aplicat.

Es va obtenir una puntuació “moderada” en els dominis "Participació dels implicats" i "Rigor en l'elaboració". El domini "Participació dels implicats" valora el grau en què les GPC representen la visió dels usuaris potencials. Els punts de vista dels usuaris es relacionen de manera important amb una exitosa implementació de les guies, ja que una aproximació de la cura de la salut orientada al pacient necessita una elevada implicació dels pacients en la cura de la seva pròpia salut. Els pacients s'estimen més discutir totes les opcions del seu tractament i contribuir a compartir el procés de decisió.(120) Així doncs la manca de suficient implicació dels pacients en la seva cura pot portar a una baixa adherència al tractament i a un baix control dels factors de risc cardiovasculars, que són essencials per aconseguir resultats efectius en el maneig d'una malaltia crònica com la MAP. Resultats similars de puntuació d'aquest domini es descriuen en una revisió sistemàtica de 28 guies europees i en altres guies revisades de diferents patologies cròniques.(114)(116)

El domini "Rigor en l'elaboració" es relaciona amb els procediments metodològics que ha utilitzat l'equip que desenvolupa la GPC i reflexa la qualitat de la mateixa, connectant l'evidència científica recopilada amb les recomanacions suggerides a la guia. Donat que s'ha considerat aquest domini com un dels punts clau de la qualitat de les guies i directament relacionat amb les seves recomanacions, aquesta puntuació moderada fa pensar que els autors de les guies haurien de prestar més atenció en descriure els mètodes utilitzats per al desenvolupament de les mateixes.

Es va observar una àmplia variabilitat en la puntuació d'aquest domini, oscil·lant entre 24 i 83%. També en la mateixa línia es pot considerar a les guies de selecció (screening) de la mateixa patologia, en què aquest domini oscil·lava entre el 33% i el 81%.(121) Les baixes puntuacions obtingudes en aquest domini també podrien haver estat degudes a la manca de recursos i a la baixa experiència metodològica en el grup que desenvolupava la guia, al què tot sovint li manca un especialista metodòleg en el seu equip.

La GPC de millor qualitat en aquesta revisió va ser la única que va obtenir una puntuació qualificada com a "bona" en aquest domini, on es van prendre en consideració els efectes adversos i els riscos en el moment de realitzar les recomanacions de la guia, així com que es descrivís algun procediment per actualitzar la guia. En sentit contrari, les dues guies amb aquest domini puntuat com "baix" van ser també les què van obtenir les pitjors puntuacions mitjanes de les guies, havent estat considerades per tant les de pitjor qualitat. En aquestes s'observava una mancança d'informació respecte els mètodes sistemàtics utilitzats per a realitzar la cerca de l'evidència, la descripció de que s'hagués realitzat una revisió externa d'experts abans de la publicació de la guia, i una descripció clara de les fortaleces i limitacions del cos de l'evidència científica.

Les guies haurien de descriure també els procediments previstos per actualitzar-les, per evitar que les seves recomanacions quedin obsoletes, almenys cada tres anys.(122) Malauradament s'han identificat similars resultats desencoratjadors en una revisió sistemàtica publicada que va incloure més de 600 guies.(115)

Les guies incloses en la revisió que eren més recents, publicades a partir de l'any 2010, tenien una puntuació global superior a les d'aquelles publicades abans del 2010, sense una diferència estadísticament significativa, probablement degut al baix nombre de guies valorades. Això podria suggerir una millora de qualitat valorada segons l'instrument AGREE II. L'augment de qualitat amb el temps ja s'ha descrit prèviament en estudis que inclouen un llarg període de temps i que valoren una àmplia quantitat de guies;(115) això es podria explicar donat que hi ha un coneixement creixent respecte de l'eina AGREE i la seva metodologia, i que s'ha tingut en compte per a desenvolupar les versions més recents de les guies.

Cerca de l'evidència

Tot i que l'instrument AGREE no especifica quin ha de ser el mètode utilitzat per a la cerca de l'evidència científica, en un procés d'investigació els experts recomanen traduir un problema clínic en una pregunta d'investigació formulada d'una forma estructurada, mitjançant un format PICO o PICOT (Població, Intervenció, Comparador, Resultat (Outcome en terminologia anglesa), i període de Temps). Aquest enfocament suposa que la formulació de la pregunta d'investigació inclogui la població objectiu, la intervenció d'interès, la intervenció que servirà de comparador, els resultats clau, i el marc de temps en el qual s'avaluen els resultats. Es considera que això s'associa amb una millor qualitat de la informació en general i a una millor qualitat en la presentació dels resultats.(123–125)

Les dues guies de millor puntuació global incloses en la revisió realitzada, NICE i CHEST, van utilitzar com a mètode per a la cerca de l'evidència preguntes formulades en el format PICO, potser influint això en la qualitat global de la guia.

Gradació de l'evidència

Respecte a la heterogeneïtat de la metodologia utilitzada per fer una gradació de l'evidència, i la seva posterior aplicació en la força de la recomanació, reflexa una situació que ja preocupa des de fa temps a grups de treball internacionals.(81)(83) A més, es pot donar la situació que els membres dels equips que desenvolupen les guies utilitzin incorrectament els sistemes de gradació de l'evidència.(84) La metodologia GRADE va néixer amb la voluntat d'abordar les deficiències d'aquest tipus en els sistemes de classificació de les evidències i recomanacions, i per unificar criteris en avaluar estudis per a incloure'ls en revisions sistemàtiques i GPC, amb la voluntat que fos un sistema clar, comprensible i sensible.(126) Es considera una metodologia rigorosa, encara que complexa, requerint-se moltes vegades no només la lectura de diversos articles si no també la realització de tallers per assolir un ús i comprensió adients.(127) Inclús en el cas de la utilització d'un sistema comú, com ara la metodologia GRADE, en el cas de les dues GPC incloses a la revisió que van obtenir millor puntuació (NICE i CHEST), el fet de sotmetre-les a adaptacions o modificacions per simplificar-la pot resultar en classificacions poc equiparables, amb quatre categories de nivell d'evidència a la guia NICE vs tres categories a la CHEST, i sis categories de classificació de les recomanacions a la CHEST vs suggeriments de formes i frases per a la redacció de les recomanacions.

Tractament dels factors de risc

Respecte a les recomanacions terapèutiques de la MAP, aquelles adreçades a reduir o controlar els factors del risc cardiovascular i la terapèutica antiagregant plaquetària van ser considerades en totes les GPC incloses com una estratègia essencial per al control de la malaltia.

Aquest és un enfocament coherent dirigit a la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular en considerar-se la PAD una patologia arterioscleròtica que comparteix els mateixos factors de risc cardiovascular que la malaltia arterial coronària o cerebral.(44)(45)

Aquesta uniformitat en les recomanacions respecte als factors de risc no es reproduïx gens si es revisen les estratègies adreçades al tractament simptomàtic de la claudicació intermitent. Tot i que totes les guies comparteixen que es consideri fonamental un programa d'exercici físic supervisat, i amb un fort suport de l'evidència científica, no s'observa el mateix grau d'acord respecte al tractament farmacològic pel maneig dels símptomes de claudicació intermitent.

Conflicte d'interessos

Els dubtes respecte a la qualitat de les GPC i als conflictes d'interessos que puguin tenir els grups o les persones individuals que participen en el procés de desenvolupament de les guies pot considerar-se una limitació de les mateixes. (115)(128–130) Que la mateixa evidència científica pugui portar a diferents recomanacions per a una situació clínica específica, pot ser un perjudici a més d'una limitació de les guies. Això pot tenir el seu origen en la composició diferent dels diferents grups que desenvolupen les guies, amb opinions i punts de vista diferents entre ells, i diferents experiències clíniques que poden portar a diferents recomanacions.(68) Afegit a això, el paper de la indústria en el finançament del desenvolupament de la guia com per exemple a la guia TASC i la CHEST, pot portar a un conflicte d'interessos no sempre resolt de la mateixa manera entre els diferents grups. En la revisió portada a terme, només les guies de la NICE, SIGN i HAS van ser desenvolupades exclusivament per sistemes nacionals de salut.

Recomanacions de les guies

La variabilitat de sistemes de valoració fa que sigui difícil identificar una recomanació millor que una altra en diferents GPC quan les recomanacions no van adreçades en la mateixa direcció, i son a voltes oposades. D'aquesta manera, tot i ser seguint una metodologia similar per al desenvolupament de les GPC, les recomanacions de la guia NICE i les de la CHEST adrecen a diferents tractament farmacològics per la claudicació intermitent. La primera recomana exclusivament naftidrofuril i la segona només cilostazol, encara que amb una feble força de recomanació.

El naftidrofuril és un fàrmac que no està comercialitzat als Estats Units, però sí ho està en l'àmbit europeu. A Espanya, tot i estar comercialitzat, i que entre les seves indicacions s'inclou el tractament de la claudicació intermitent, no és un fàrmac d'utilització habitual en la pràctica assistencial en el nostre àmbit.(64) La guía española de consenso multidisciplinar en enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores que representa a quatre societats mèdiques espanyoles en especialitats com la medicina interna, angiologia i cirurgia vascular, medicina d'atenció primària i medicina familiar i comunitària, sí esmenta aquest fàrmac com a possibilitat de tractament, i recull la recomanació de tractament de primera elecció de la guia NICE, però considera que l'evidència disponible comparat amb la del cilostazol és menor, que els estudis comparatius només ho han estat *versus* placebo i que la guia NICE es basa en criteris econòmics per a realitzar la seva recomanació.(49)

Quan el cilostazol es va recomanar en la resta de les guies de la revisió, es va utilitzar una elevada classificació de la recomanació en la majoria d'elles, "classe I, nivell A" a la guia de l'ACC/AHA, "classe A" a la guia SIGN i "classe III, nivell A" a la guia TASC. En el nostre àmbit està comercialitzat des de l'any 2009, i és un fàrmac de freqüent utilització. El registre observacional FRENA descriu un 14,5% dels més de 1.300 pacients amb claudicació intermitent tractats amb aquest fàrmac.(131)

L'any 2013 el comitè de medicaments d'ús humà (Committee on Medicinal Products for Human Use, CHMP) de l'Agència Europea del Medicament (EMA), va finalitzar una revisió que havia portat a terme a instàncies de l'Agència Espanyola del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) per l'avaluació benefici-risc del cilostazol, degut a casos de sospita de reaccions adverses amb el seu ús rebuts a través del sistema de farmacovigilància espanyol.(132)(133) Es tractava de palpitations, infart de miocardi o angina de pit, relacionades amb l'efecte inotròpic i cronotròpic positiu del cilostazol, així com hemorràgies en relació al tractament concomitant amb antiagregants plaquetaris. La recomanació de la EMA, que va recollir una alerta de l'AEMPS incloïa una restricció de l'ús del cilostazol degut a la seva eficàcia clínica modesta i als seus beneficis superant els potencials riscos en un limitat subgrup de pacients, i la contraindicació del seu ús en pacients amb angina inestable, infart de miocardi o intervenció coronària els 6 mesos previs, antecedents de taquiarítmia severa o utilització de dos o més antiagregants plaquetaris o anticoagulants.(59) Posteriorment es va qualificar com a medicament de diagnòstic hospitalari amb la recomanació d'avaluar la seva eficàcia als tres mesos del inici del tractament, i el consell de la seva suspensió si no s'observa benefici(54)

Totes les guies incloses a la revisió son de publicació anterior a les noves recomanacions de l'EMA, per això és interessant obtenir dades del registre observacional FRENA, que no va descriure un augment d'esdeveniments isquèmics, sagnat major o mort en pacients estables amb claudicació intermitent que utilitzessin cilostazol, tenint en compte que només es tractà de 191 pacients avaluats.(131)

La pentoxifil·lina es va valorar en direccions oposades, essent considerada una recomanació amb beneficis lleus a moderats en les guies ACC/AHA i ESC, mentre que es va recomanar en contra del

fàrmac a les guies CHEST i SIGN, i sense evidència suficient per valorar la seva utilitat clínica a la guia TASC. Els modestos augments en la distància caminada en la cinta rodant porta a qüestionar els beneficis clínics generals del fàrmac.

6. IMPLICACIONS PER A LA PRÀCTICA CLÍNICA

6.1. Comparació de la qualitat de les GPC

Inclús quan hi han poques guies valorant el tractament de la MAP si ho comparem amb altres patologies, aquesta revisió assenyala un problema global destacat. Estem preocupats respecte al fet d'haver de duplicar esforços per avaluar l'evidència científica disponible, així com per la possibilitat de confondre als clínics en el procés de prendre decisions apropiades en la cura de la salut.

Si ens preguntéssim quina GPC hauria de seguir un cirurgià vascular que visqués, per posar un exemple, a França, ens assaltarien forces dubtes. Hauria d'utilitzar les guies editades al seu país a través de la *Haute Autorité en Santé* (HAS) o seria més convenient utilitzar les guies europees (ESC) o inclús les guies internacionals (TASC) ? Una possible solució podria ser utilitzar la guia de millor qualitat, encara que hagi estat desenvolupada en un altre lloc.

6.2. Comparació de les recomanacions de les GPC respecte al tractament de la claudicació intermitent

Donat que la mateixa evidència científica pot portar a diferents recomanacions per a una mateixa situació clínica, es requereix més recerca focalitzant en la valoració de les recomanacions de les guies, per identificar possibles conseqüències degudes a diferències en la qualitat del seu desenvolupament.

També caldria proposar estratègies respecte a com evitar confusions en la manera d'ajudar els metges i els pacients en el seu procés de prendre decisions.

7. FORTALESES I LIMITACIONS

Les principals forteses son:

- Aquesta és la primera revisió sistemàtica realitzada per valorar la qualitat metodològica de les GPC per al tractament de la MAP utilitzant l'instrument AGREE II.
- La valoració a través d'aquest instrument AGREE va ser realitzada per tres revisores independents, més del mínim recomanat per la pròpia eina, augmentant per això la fiabilitat de l'avaluació.
- Quan la informació continguda a la guia era limitada, es van incloure a la revisió la valoració de documents metodològics previs de les pròpies guies per valorar la qualitat.

Les principals limitacions son:

- Només es van utilitzar guies publicades, mentre que no es van identificar guies no publicades a través de contacte directe amb autors, societats científiques, sistemes nacionals de salut o bé companyies farmacèutiques. No obstant això, la cerca sistemàtica es va realitzar utilitzant les bases de dades generals i específiques de GPC més importants i es van revisar també les pàgines web de les organitzacions que desenvolupen GPC, així com també les pàgines web de societats científiques tant europees com americanes relacionades amb el maneig de la malaltia o d'especialitats mèdiques o quirúrgiques implicades amb l'atenció a pacients afectes de MAP.

- L'instrument utilitzat per a realitzar la valoració la qualitat del desenvolupament de les guies, l'AGREE II, no és l'únic mètode acceptat i té també alguna limitació, però és un mètode validat, fiable, i àmpliament utilitzat per aquest propòsit.
- La valoració baixa en general de la puntuació dels dominis de l'AGREE II podria haver estat deguda al perfil de les persones que van avaluar les guies, per la seva expertesa en metodologia; el seu entrenament i formació possiblement hagi portat a tenir una valoració més crítica que la que poguessin haver realitzats metges d'un perfil més assistencial. Les avaluadores no van realitzar cap procés de cegament per l'avaluació de les guies, cosa que podria haver estat una potencial font de biaixos.
- Encara que es va avaluar cadascuna de les guies com un tot, el fet d'haver focalitzat en el maneig de la claudicació intermitent podria haver suposat un biaix en la puntuació dels dominis de l'eina AGREE II, més en aquelles GPC amb una aproximació orientada al maneig quirúrgic, que no es va tenir en compte en l'avaluació de les guies.

PART B. REPERCUSSIONS CLÍNiques DELS PACIENTS AMB CLAUDICACIÓ INTERMITENT TRACTATS AMB PENTOXIFIL·LINA

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Definició i característiques del registre espanyol de pacients amb malaltia arterial perifèrica: registre FRENA

El registre FRENA (**F**actores de **R**iesgo y **E**nfermedad **A**rterial) és un registre de dades clíniques de pacients que es va iniciar al març de l'any 2003, i que encara continua, per incloure dades prospectives del maneig clínic i variables clíniques de pacients ambulatoris estables amb malaltia arterioscleròtica en hospitals espanyols. És un registre observacional, prospectiu, continu i multicèntric nacional de pacients consecutius dissenyat per a recopilar i analitzar dades sobre els patrons de tractament i els resultats clínics en els pacients diagnosticats de malaltia arterial simptomàtica isquèmica de territori cardíac, cerebral i / o de les principals artèries perifèriques.(134)(135) Els pacients inclosos en el registre estan en tractament preventiu cardiovascular secundari.(136). L'objectiu del registre és l'obtenció d'una àmplia base de dades de pacients en prevenció secundària que permeti conèixer fins quin punt influeix l'adequat control dels factors de risc sobre l'evolució clínica de la malaltia en condicions de pràctica clínica habitual (Figura 24).



Figura 24. Imatge corporativa del registre FRENA.

<http://www.registrofrena.org/informacion.html>

El registre s'inicià amb 20 centres hospitalaris participants del territori espanyol. Les dades clíniques dels pacients inclosos a cadascun dels hospitals participants s'introdueixen en un quadern de recollida de dades electrònic, i s'envien a un centre coordinador centralitzat a través d'un lloc web segur. La qualitat de les dades es monitoritza a intervals regulars per detectar inconsistències i errades, que es resolen pels coordinadors locals, i a través de vistes periòdiques als hospitals participants al registre.

La relació de centres i serveis participants activament al registre és la següent:

- Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. Medicina Interna
- Hospital La Vega, Murcia. Medicina Interna
- Hospital Comarcal Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba. Medicina Interna
- Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). Medicina interna, Angiologia i Cirurgia Vasculard, Medicina Física i Rehabilitació
- Hospital General del Parc Sanitari Sant Joan de Déu , Sant Boi de Llobregat (Barcelona). Medicina Interna
- Hospital Clínic, Barcelona. Medicina Interna
- Hospital San Pedro de Alcántara, Càceres. Cardiologia
- Hospital General de Castellón, Castelló de la Plana. Medicina Interna
- Hospital Alto Guadalquivir, Andújar (Jaén). Medicina interna
- Hospital Gral. Univ. de Elche, Elx (Alacant). Medicina Interna
- Hospital de Terrassa, Terrassa (Barcelona). Angiologia i Cirurgia Vasculard
- Hospital Sant Pau i Sant Tecla, Tarragona. Medicina Interna
- Hospital de la Princesa, Madrid. Medicina Interna
- Hospital Municipal de Badalona, Badalona (Barcelona). Medicina Interna

- Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. UICARV (unitat d'atenció integral al pacient crònic complex amb insuficiència cardíaca)
- Hospital Quirón, Barcelona. Medicina Interna
- CAP El Gorg - Badalona 4, Badalona (Barcelona). Medicina de Família
- ABS Gaudí, Barcelona. Medicina de Família
- Centro Médico y de Rehabilitación, Castelldefels (Barcelona). Medicina Interna
- Corporació Sanitaria Parc Taulí, Sabadell (Barcelona). Medicina Interna, Unitat de Risc Cardiovascular
- Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres. Neurologia i Medicina Interna
- Hospital Infanta Sofía, San Sebastian de los Reyes (Madrid). Medicina Interna
- Clínica Premium, Marbella (Màlaga). Medicina Interna
- Hospital de Alcañiz, Teruel. Medicina Interna

1.2. Inclusió de pacients al registre, recopilació de les seves dades clíniques i seguiment

Els criteris d'inclusió dels pacients amb malaltia cardiovascular al registre són: almenys un episodi recent (menys de 3 mesos abans de la seva inclusió) de malaltia arterial coronària en forma d'angina o síndrome coronària aguda, malaltia arterial cerebro-vascular en forma d'accident isquèmic transitori o accident vascular cerebral isquèmic o bé MAP tant amb claudicació intermitent amb IAB < 0,9 com amb intervenció vascular prèvia o amputació de membre per MAP. És un criteri d'exclusió que no sigui possible el seguiment dels pacients durant 12 mesos. Es demana un consentiment informat oral a tots els pacients que participen al

registre. La categorització dels pacients amb MAP dintre del registre es realitza amb la classificació de Fontaine.(134)

A partir de la primera visita ambulatoria s'entren les dades del ingrés i els factors de risc en una base de dades unificada, així com les principals dades biològiques i el tractament administrat. Posteriorment s'introdueix la informació obtinguda en visites posteriors fins a completar un període de seguiment d'entre 1 i 3 anys. La periodicitat de les visites és lliure, a criteri del facultatiu, com també ho és el tractament a administrar i el rigor amb què s'han de controlar els factors de risc (<http://www.registrofrena.org/informacion.html>)

1.3. Dades prèvies de salut obtingudes per anàlisi del registre FRENA

Les dades obtingudes a través del registre FRENA s'han utilitzat per valorar diferents aspectes clínics prèviament:

- Comparar la incidència d'esdeveniments cardiovasculars majors (infart, accident vascular cerebral, isquèmia aguda d'extremitats inferiors i mort cardiovascular) durant un període de seguiment de 12 mesos en pacients amb MAP, malaltia arterial coronària o cerebrovascular.(134)
- Valorar la prevenció secundària en pacients ancians, amb la incidència d'esdeveniments cardiovasculars majors durant un període de seguiment de 12 mesos en pacients d'edat superior o igual a 75 anys.(137)
- Identificar variables que es poguessin associar amb un risc augmentat de sagnat major.(138)

- La influència d'aturar el consum de tabac, comparant la taxa de mortalitat i la incidència de posteriors esdeveniments isquèmics en pacients fumadors i ex-fumadors.(139)(140)
- Examinar la importància pronòstica de les diferents categories d'Índex de massa corporal en els pacients del registre.(141)
- Quantificar la inèrcia en el tractament en la prevenció secundària de malaltia cardiovascular i identificar els factors qui hi influeixen.(136)
- Examinar retrospectivament la influència de l'ús concomitant de la bomba de protons en pacients que reben clopidogrel.(142)
- Comparar la taxa de mortalitat i la incidència d'esdeveniments isquèmics subsegüents en pacients amb MAP segons el seu consum d'alcohol.(143)
- Comparar la incidència de subsegüents esdeveniments isquèmics (infart de miocardi, accident vascular cerebral isquèmic o isquèmia crítica de la cama) en pacients amb diabetis mellitus tipus 2 amb bon control de glicèmia ($HbA1c < 7\%$) i amb mal control glicèmic ($HbA1c > 7\%$). (144)
- Valorar la incidència d'esdeveniments isquèmics subsegüents (infart de miocardi o accident vascular cerebral) i de complicacions de sagnat major en pacients amb malaltia arterial coronària, cerebrovascular o MAP.(135)
- Comparar els resultats clínics en pacients ambulatoris estables amb claudicació intermitent segons l'ús de cilostazol.(131)
- Identificar predictors independents de resultat clínic de malaltia cardiovascular en pacients estables amb MAP simptomàtica.(145)

1.4. Pentoxifil·lina

1.4.1. Mecanisme d'acció

Pentoxifil·lina és un fàrmac derivat de metilxantines que actua com a inhibidor no selectiu de les isoformes 3 i 5 de la fosfodiesterasa plaquetària. La fosfodiesterasa és un enzim que catalitza la hidròlisi d'AMPc (adenosina mono fosfat cíclic) i GMPc (guanosina mono fosfat cíclic), dues substàncies que actuen com a segons missatgers intracel·lulars, i que posseeixen una elevada activitat inhibidòria de funcions plaquetàries fonamentals, com ara l'agregació. La inhibició de la fosfodiesterasa pot exercir per tant un efecte inhibidor de l'agregació plaquetària, en evitar la degradació d'AMPc i GMPc (Figura 25).(55)

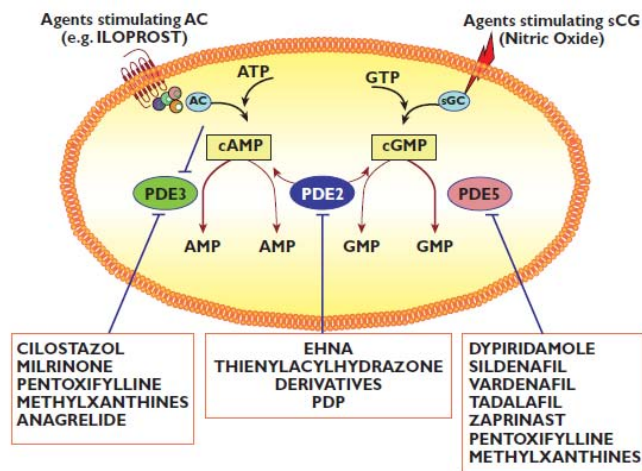


Figura 25. Representació esquemàtica d'una plaqueta i els mecanismes que regulen els nivells plasmàtics de nucleòtids cíclics AMPc i GMPc. A Gresele P.(55)

AC, adenilat ciclasa; sGC, guanilat ciclasa soluble; AMP, adenosin monofosfat; GMP, guanosin monofosfat; ATP, adenosin trifosfat; GTP, guanosin trifosfat; PDE3 i PDE5, fosfodiesterases 3 i 5.

A més de les seves propietats d'inhibició de l'agregació plaquetària, les seves propietats farmacodinàmiques inclouen també la millora de la deformabilitat eritrocitària, per un augment

a la seva flexibilitat, i com a conseqüència la reducció de la viscositat sanguínia i l'augment del flux microcirculatori i de la perfusió tissular.(146–149) Altres efectes hemorreològics favorables descrits per a la pentoxifil·lina i el seu metabòlit lisofil·lina, han estat la disminució de l'agregació eritrocitària i de l'estabilitat dels agregats d'eritròcits.(150)

S'ha de tenir en compte també que els inhibidors de la fosfodiesterasa tenen propietats cardiotòniques utilitzades en el suport inotròpic parenteral en el tractament de la insuficiència cardíaca. Els efectes contràctils sobre el miòcit cardíac d'aquests agents estan mediat per un augment indirecte de la concentració de Ca^{++} intracel·lular, en estimular-se el canal de Ca^{++} per la inducció de la proteincinasa A (PKA) mitjançant l'AMPc. La inhibició de l'enzim fosfodiesterasa 3 (PDE3) evita la degradació de l'AMPc i l'augment de la seva concentració dintre del miòcit cardíac augmenta la contractilitat i la freqüència cardíaca(Figura 26).(151)

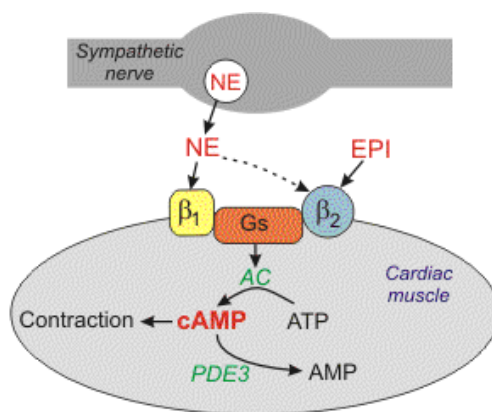


Figura 26. Regulació de la contracció del miòcit cardíac.
NE: norepinefrina. EPI: epinefrina. AC: adenilciclasa. PDE3: fosfodiesterasa 3
<http://www.cvpharmacology.com/vasodilator/PDEI>

1.4.2. Indicacions d'ús i evidència d'utilitat

En l'actualitat la pentoxifil·lina està autoritzada en el nostre àmbit per al tractament de la claudicació intermitent com a fàrmac vasoactiu en pacients adults amb MAP.(61,152–154) Es considera un fàrmac a utilitzar en aquesta patologia en vàries GPC internacionals (*l'American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA)* i *l'European Society of Cardiology (ESC)*), per a la millora de la distància caminada sense dolor. (101)(102)

Una metanàlisi de dades agrupades que recollia dades de 26 assaigs clínics, per valorar l'eficàcia del tractament farmacològic per a la claudicació intermitent comparant pentoxifil·lina, cilostazol, naftidrofuril i placebo va mostrar per a la pentoxifil·lina un augment des de la basal d'un 11% en el percentatge de distància màxima caminada (IC 95% -1 a 24) i per la distància caminada sense dolor un augment d'un 9 % (IC 95% -2 a 22).(155)

Dades d'una revisió sistemàtica Cochrane de l'any 2012 actualitzada al 2015 que va incloure 24 assaigs clínics amb 3.377 pacients mostren una millora lleu a moderada en la distància màxima caminada i la distància caminada sense dolor amb la pentoxifil·lina comparada amb placebo, amb una àmplia variabilitat entre els estudis, que en general tenien una baixa qualitat, i sense una millora a l'índex trumell-braç.(156)(157)

Les característiques basals dels pacients respecte a la distància màxima caminada abans d'iniciar els assaigs eren variables, i la durada dels estudis així com les dosis de pentoxifil·lina valorades també eren heterogènies, essent per tant impossible l'anàlisi agrupada de les dades. D'un total de 17 estudis comparant pentoxifil·lina amb placebo, 14 informaven de distància màxima caminada amb una diferència en el percentatge de millora oscil·lant entre un 1,2% al 155,9%. Onze estudis informaven de la distància caminada sense dolor, amb resultats de percentatge de millora entre -33,8% i 73,9%. Nou estudis comparant pentoxifil·lina amb placebo informaven

dels efectes secundaris. Els més freqüentment descrits en els diferents estudis de la revisió van ser símptomes gastrointestinals, principalment nàusees i diarrea, cefalea (19%), dolor en l'extremitat (14%) o dispèpsia (13%), essent el fàrmac en general ben tolerat. En la mateixa revisió, si es comparava pentoxifil·lina vs cilostazol les taxes d'abandonament del tractament degut a reaccions adverses dels fàrmacs van ser similars per als dos, al voltant d'un 15 a un 8%, essent la cefalea, la diarrea i les deposicions anormals més freqüents amb cilostazol que amb pentoxifil·lina. Aquesta revisió conclou, basant-se en l'evidència disponible que les dades actuals son insuficients per posar de manifest els beneficis de la pentoxifil·lina per a la claudicació intermitent.(156)(157)

1.4.3. Àrees d'incertesa

La pentoxifil·lina posseeix, com el cilostazol, pel seu efecte inhibidor de les fosfodiesterases, un discret efecte inotròpic positiu sobre el cor, un dels mecanismes que es suggereix a l'alerta de l'AEMPS pel cilostazol com a relacionat amb les reaccions de tipus cardiovascular, com ara palpitations, infart de miocardi o angina de pit.(133)

S'ha descrit per als inhibidors de la fosfodiesterasa 3, a través d'un augment en el contingut d'AMPc en el miòcit cardíac, un efecte inotròpic i vasodilatador en el tractament de la insuficiència cardíaca congestiva , que en situacions agudes pot suposar una opció terapèutica, però que en tractaments a llarg termini ha demostrat un augment de la mortalitat.(158)(159)

Una revisió recent que valorava el tractament amb inhibidors de la fosfodiesterasa 3 comparat amb placebo en el tractament de la insuficiència cardíaca crònica va descriure una associació

amb un augment d'un 17% en la taxa de mortalitat per als pacients tractats amb inhibidors de la fosfodiesterasa durant més de 3 mesos (RR 1,17 amb IC 95% 1,06-1,30). La revisió va incloure 21 assaigs clínics amb 8.408 pacients, encara que la pentoxifil·lina no es trobava entre els fàrmacs valorats, essent aquests amrinona, milrinona, pimobendan, flosequinan, enoximona i derivats. Es va observar també un augment significatiu en la mort cardíaca, en mort sobtada, arítmies i vertígens.(160)

Els pacients amb MAP, pel fet de ser una manifestació d'arteriosclerosi generalitzada, poden presentar també un diagnòstic d'insuficiència cardíaca crònica com a seqüela d'un infart de miocardi previ, així com per la presència d'una patologia de base com la hipertensió arterial. El fet que el tractament a llarg termini amb d'altres inhibidors de la fosfodiesterasa 3 en pacients amb insuficiència cardíaca s'hagi associat a un augment de la mortalitat, genera incertesa respecte els resultats a llarg termini en pacients amb MAP i insuficiència cardíaca crònica tractats amb pentoxifil·lina, sobretot si es té en compte que son pacients polimedicats.

A més, pel mecanisme compartit per la pentoxifil·lina i el cilostazol, d'inhibició de la fosfodiesterasa 3, que els confereix l'acció inhibidora de l'agregació plaquetària, i utilitzant-se la pentoxifil·lina en la mateixa indicació i el mateix grup de pacients en que s'utilitza el cilostazol a la MAP, sorgeixen dubtes respecte al perfil de seguretat de la pentoxifil·lina en els pacients amb MAP, tenint en compte les alertes de seguretat europees per cilostazol.(132)(59)

2. OBJECTIUS

Aquesta part del treball vol identificar els resultats clínics de l'ús de pentoxifil·lina en pacients amb MAP d'extremitats inferiors que presenten claudicació intermitent, amb la hipòtesi que els pacients que segueixen les recomanacions de tractament farmacològic amb pentoxifil·lina de les GPC tenen pitjors resultats clínics de morbi-mortalitat en termes de mortalitat global, esdeveniments cardiovasculars o de sagnat major que els pacients no tractats amb pentoxifil·lina.

2.1 Objectiu principal

Valorar si pentoxifil·lina s'associa a una major morbi-mortalitat comparant la incidència d'esdeveniments cardiovasculars isquèmics (en forma d'infart de miocardi, ictus isquèmic o amputació de l'extremitat inferior), sagnat major i mort en pacients ambulatoris amb MAP d'extremitats inferiors tractats amb pentoxifil·lina.

2.2 Objectius secundaris

- Descriure les característiques demogràfiques, clíniques i de tractament farmacològic dels pacients ambulatoris amb MAP d'extremitats inferiors tractats amb pentoxifil·lina en el nostre àmbit.
- Identificar factors predictius d'esdeveniments cardiovasculars, mortalitat i sagnat major en pacients ambulatoris amb MAP d'extremitats inferiors tractats amb pentoxifil·lina.
- Identificar diferències en les causes de mortalitat de pacients ambulatoris amb MAP d'extremitats inferiors en funció del seu tractament amb pentoxifil·lina.

3. MÈTODES

3.1. Disseny de l'estudi

Estudi observacional transversal descriptiu utilitzant el registre nacional multicèntric de pacients amb malaltia arterial FRENA.

3.2. Criteris d'inclusió i exclusió

Els centres participants al registre FRENA inclouen consecutivament pacients ambulatoris amb malaltia arterial simptomàtica amb almenys un episodi en els 3 mesos anteriors a la inclusió de territori coronari (angina o síndrome coronària aguda), cerebral (accident isquèmic transitori o ictus isquèmic) o MAP (claudicació intermitent amb un índex turmell-braç < 0,9, intervenció quirúrgica vascular prèvia o amputació de la cama).

S'exclouen els pacients que no signin un consentiment informat per a participar en el registre, si no es pot garantir un seguiment correcte del pacient o si està participant en un assaig clínic terapèutic amb un disseny cec.

Criteris d'inclusió i exclusió a aquest estudi

De tots els pacients inclosos en el registre, es van seleccionar els diagnosticats de MAP simptomàtica en forma de claudicació intermitent, categoritzats utilitzant la classificació de Fontaine.

Es van diferenciar pel seu tractament simptomàtic amb pentoxifil·lina per a realitzar l'anàlisi.

3.3. Variables clíniques i de seguretat

Tots els esdeveniments cardiovasculars (infart de miocardi, ictus isquèmic o amputació de l'extremitat inferior) estan adjudicats pel metges que atenen als pacients del registre en els diferents centres hospitalaris nacionals.

Es defineix infart de miocardi com dolor toràcic típic en combinació amb un augment transitori de la fracció MB de creatinin-cinases o troponina i/o signes electrocardiogràfics típics (ones Q patològiques, elevació o depressió del segment ST).

Es diagnostica ictus isquèmic si el pacient té un episodi clínic que no es resol en 24 hores i té una lesió cerebrovascular aguda a una Tomografia Axial Computeritzada (TAC) o Resonància Magnètica Nuclear (RMN).

Es classifiquen els sagnats com "majors" si son manifestes i requereixen transfusió de 2 o més concentrats d'hematies, si son retroperitoneals, espinals o intracranials, o quan provoquen la mort.

Es classifiquen els pacients com diabètics o hipertensos quan existeixen antecedents d'aquestes malalties a la història clínica o bé quan estan en tractament amb antidiabètics orals o insulina o fàrmacs antihipertensius.

La funció renal a través de l'aclariment de creatinina es calcula segons la fórmula de Cockcroft-Gault.

3.4. Recollida de les dades i seguiment dels pacients

Els metges tractants en els diferents hospitals que participen al registre FRENA garanteixen que s'introdueixen les dades dels pacients elegibles per a l'estudi en un quadern de recollida de dades electrònic, amb enviament de dades a un centre de coordinació centralitzat a través d'una web segura.

Els pacients s'identifiquen per un nombre assignat pel centre coordinador que és el responsable del maneig de totes les dades, mantenint-se les identitats dels pacients confidencials.

La qualitat de les dades es monitoritza amb regularitat per detectar inconsistències o errors que es resolen pels coordinadors locals als centres. També s'estableixen visites periòdiques de monitoratge de les dades als centres participants per valorar la veracitat i la qualitat de les dades introduïdes a la web a través d'una empresa d'organització de recerca per contracte (CRO per les seves sigles en anglès Contract Research Organization). També es duen a terme auditories periòdiques de les dades.

Es realitza una història acurada a tots els pacients al moment d'entrada al registre. Es realitza un seguiment ambulatori a intervals de 4 mesos . El tractament farmacològic dels pacients durant el seguiment és el que s'utilitzi per optimitzar el maneig del pacient a la pràctica clínica habitual.

Es recullen dades:

- Demogràfiques d'edat i sexe
- D'hàbits de vida : tabaquisme i consum d'alcohol

- De malalties concomitants i antecedents personals: cardiovasculars (coronaris, cerebrovasculars i perifèrics), càncer, hipertensió arterial, diabetis, dislipidèmia, malaltia pulmonar crònica i insuficiència cardíaca crònica
- De presentació clínica de la MAP (estadis de Fontaine) i de distància màxima caminada sense dolor
- D'examen físic del pacient, incloent pes i alçada per calcular l'índex de massa corporal, tensió arterial i freqüència cardíaca després de 5 minuts de repòs.
- D'electrocardiograma
- De valors de laboratori: aclariment de creatinina, colesterol (total, HDL i LDL), triglicèrids i glucosa
- De fàrmacs concomitants: diürètics, blocadors de receptors beta, inhibidors de l'enzim de conversió d'angiotensina (IECA), antagonistes d'angiotensina II (ARA-II), antagonistes del calci, antiagregants plaquetaris, anticoagulants, tractament simptomàtic de la MAP, estatines, antidiabètics orals i insulines
- De variables clíniques de resultats d'evolució: infart de miocardi, ictus isquèmic, amputació d'extremitat inferior, sagnat major, mort cardiovascular i no cardiovascular i les seves causes

Existeix un comitè central d'adjudicació d'esdeveniments per revisar i resoldre dubtes respecte a la classificació dels esdeveniments de resultat clínic.

3.5. Anàlisi estadística

Les variables categòriques es van comparar utilitzant el test de la Chi-quadrat bilateral i el test exacte de Fisher bilateral. Es van calcular quocients de risc (Odds ratio) amb un interval de confiança del 95% i es considerà el valor de $p < 0,05$ com a estadísticament significatiu. Les taxes d'incidència es van calcular com incidència acumulada (esdeveniments / 100 pacients i any) i comparades amb la raó de taxes (rate ratio).

L'associació entre l'ús de pentoxifil·lina i el resultat clínic de salut es va valorar utilitzant el model de regressió de riscos proporcionals de Cox. Les variables que assolissin un nivell de significació estadística $\leq 0,1$ en l'anàlisi univariable es van considerar per a ser incloses al model de regressió logística.

Es va utilitzar el paquet estadístic SPSS for Windows versió 17.0.

4. RESULTATS

4.1. Selecció dels pacients

Fins al setembre del 2015 el registre FRENA havia inclòs 5.204 pacients, dels què 1.732 tenien diagnòstic de MAP (33,2%). Cinc-cents cinquanta-quatre (32%), rebien tractament amb pentoxifil·lina, 341 rebien tractament amb cilostazol (19.6%) i cap rebia tractament amb naftidrofuril (flux de l'estudi a la Figura 27).

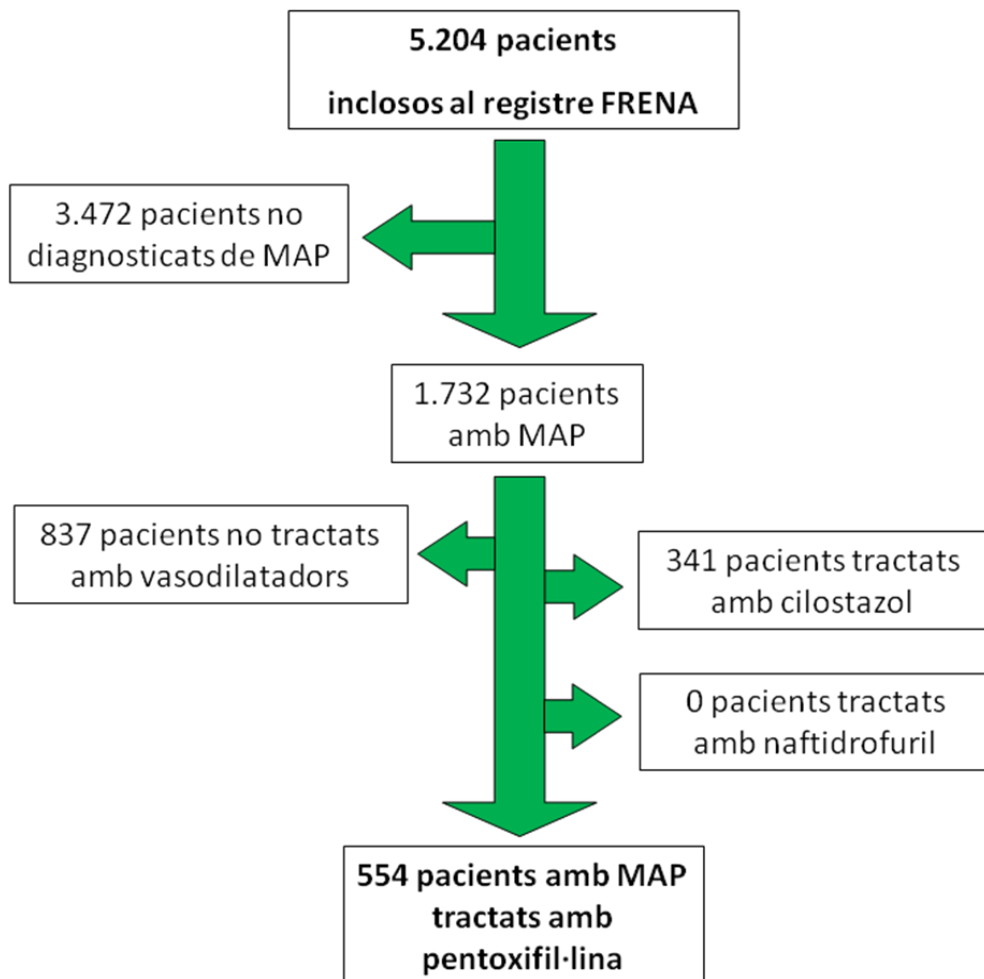


Figura 27. Diagrama de flux del registre FRENA

4.2. Característiques clíniques de pacients en tractament amb pentoxifil·lina

Els pacients que rebien pentoxifil·lina representen un 31,98% dels pacients amb MAP del registre FRENA. Les característiques demogràfiques i de salut d'aquest grup de pacients es mostren a la taula 8.

Eren predominantment homes (87%) amb una edat mitjana de 66 anys ($DS\pm 10$), amb un índex de massa corporal de 28 ($DS\pm 4$) i un 31% fumadors actiu, sense diferències estadísticament significatives amb el grup de pacients amb MAP que no prenién pentoxifil·lina respecte a aquests criteris demogràfics.

Els pacients que rebien pentoxifil·lina tenien més antecedents de càncer amb OR 1,49 (IC 95% 1,05-2,13) i menys d'insuficiència cardíaca crònica amb OR 0,66 (IC 95% 0,45-0,96), i presentaven una pitjor funció renal mesurada per la mitjana de l'aclariment de creatinina (72 mL/min vs 77 mL/min, *p* valor 0,001).

Respecte als altres fàrmacs amb què estaven tractats, els pacients tractats amb pentoxifil·lina rebien menys beta blocadors (18% vs 24%, OR 0,69 (IC 95% 0,54-0,89)) i menys fàrmacs anticoagulants (9,2% vs 15%, OR 0,59 (IC 95% 0,43-0,83)) però un 93% de pacients rebien concomitantment fàrmacs antiagregants plaquetaris front un 88% al grup de pacients no tractats amb pentoxifil·lina (OR 1,79 amb IC 95% 1,23-2,60) (Taula 8).

	Pentoxifil·lina	NO pentoxifil·lina	Odds ratio (95% IC)
Pacients, N	554	1.178	
Característiques clíniques,			
Mitjana d'edat (anys±DS)	66±10	66±11	0,435
Gènere (homes)	483 (87%)	995 (84%)	1,25 (0,93-1,68)
Índex de Massa Corporal (mitjana±DS) (N=1.703)	28±4	28±4	0,227
Malalties subjacents,			
Càncer	57 (10%)	84 (7,1%)*	1,49 (1,05-2,13)
Hipertensió	372 (67%)	827 (70%)	0,87 (0,70-1,08)
Diabetis (N=1.731)	244 (44%)	560 (48%)	0,87 (0,71-1,06)
Fumadors actius (N=1.730)	169 (31%)	372 (32%)	0,95 (0,77-1,19)
Malaltia pulmonar crònica	102 (18%)	205 (17%)	1,07 (0,82-1,39)
Insuficiència cardíaca crònica	37 (6,7%)	116 (9,8%)*	0,66 (0,45-0,96)
Presentació clínica,			
Claudicació intermitent	457 (82%)	959 (81%)	1,08 (0,83-1,40)
Dolor en repòs	44 (7,9%)	100 (8,5%)	0,93 (0,64-1,35)
Lesions isquèmiques (N=1.706)	53 (9,7%)	119 (10%)	0,93 (0,66-1,31)
Examen físic,			
Fibril·lació auricular	54 (9,7%)	146 (12%)	0,76 (0,55-1,06)
Nivells mitjans de TA sistòlica(mm Hg) (N=1.731)	141±16	141±16	0,440
Nivells plasmàtics mitjans,			
Cl. Cr (mL/min)	72±27	77±31 [‡]	0,001
Colesterol total (mg/100 mL) (N=1.686)	179±35	177±37	0,353
HDL-colesterol (mg/100 mL) (N=1.632)	46±11	47±13	0,161
LDL-colesterol (mg/100 mL) (N=1.629)	106±30	103±31	0,091
Triglicèrids (mg/100 mL) (N=1.672)	141±94	143±87	0,808
Glucosa (mg/100 mL) (N=1.686)	122±39	124±41	0,233
Fàrmacs,			
Diürètics	243 (44%)	525 (45%)	0,97 (0,79-1,19)
Beta-blocadors	99 (18%)	282 (24%) [†]	0,69 (0,54-0,89)
Inhibidors d'ECA	244 (44%)	476 (40%)	1,16 (0,95-1,42)
Antagonistes d'Angiotensina-II	177 (32%)	354 (30%)	1,09 (0,88-1,36)
Antagonistes del Calci	146 (26%)	355 (30%)	0,83 (0,66-1,04)
Antiagregants plaquetaris	516 (93%)	1.041 (88%) [†]	1,79 (1,23-2,60)
Anticoagulants	51 (9,2%)	172 (15%) [†]	0,59 (0,43-0,83)
Estatines	447 (81%)	939 (80%)	1,06 (0,82-1,37)
Insulina	100 (18%)	240 (20%)	0,86 (0,66-1,12)
Antidiabètics orals	192 (35%)	441 (37%)	0,89 (0,72-1,09)

DS: desviació standard. TA: tensió arterial. ECA: Enzim de Conversió d'Angiotensina.
Cl. Cr: aclariment de creatinina. IC: interval de confiança. Comparacions: *p <0,05. †p <0,01. ‡p <0,001.

Taula 8. Característiques clíniques i estratègies de tractament de 1.732 pacients amb malaltia arterial perifèrica segons la presència o absència de pentoxifil·lina

4.3. Incidència d'esdeveniments cardiovasculars, sagnat i mortalitat en pacients tractats amb pentoxifil·lina

Després d'un seguiment mitjà de 19,5 mesos (1,6 anys), 56 pacients van desenvolupar infart de miocardi, 47 un ictus isquèmic, 68 pacients van patir amputació de l'extremitat, 19 van presentar un episodi de sagnat major i 117 van morir (Taula 9).

No es van observar diferències estadísticament significatives en la taxa d'esdeveniments isquèmics subseqüents, sagnat major o mort entre els pacients que rebien o no rebien pentoxifil·lina. Si es considera però només els pacients amb estadi de Fontaine II de la malaltia, es va identificar un risc inferior de sagnat major en pacients que rebien tractament amb pentoxifil·lina, 2 vs 15 (RR 0,25 amb IC 95% 0,04-0,96).

En el grup de pacients amb malaltia més evolucionada amb estadi de Fontaine IV també es va identificar un risc menor d'ictus isquèmic en els pacients tractats amb pentoxifil·lina, 0 vs 10 (RR 0,00 amb IC 95% 0,00-0,73) (Taula 9).

	Pentoxifil·lina		NO pentoxifil·lina		Rate ratio (95% IC)
	E	Taxa (95% IC)	E	Taxa (95% IC)	
Tots els pacients, N	554		1.178		
<i>Seguiment (anys)</i>	900,6		1.732,7		
Infart de miocardi	14	1,57 (0,89-2,57)	42	2,46 (1,79-3,29)	0,64 (0,34-1,15)
AVC isquèmic	14	1,58 (0,90-2,58)	33	1,92 (1,34-2,67)	0,82 (0,43-1,52)
Amputació de l'extremitat	21	2,37 (1,50-3,56)	47	2,76 (2,05-3,63)	0,86 (0,50-1,43)
Qualsevol dels anteriors	49	5,67 (4,24-7,44)	114	6,85 (5,68-8,20)	0,83 (0,59-1,15)
Sagnat major	3	0,33 (0,08-0,91)	16	0,93 (0,55-1,48)	0,36 (0,08-1,14)
Mort	45	5,00 (3,69-6,63)	72	4,6 (3,28-5,20)	1,20 (0,82-1,74)
Estadi de Fontaine II, N	457		959		
<i>Seguiment (anys)</i>	760,2		1.437,1		
Infart de miocardi	12	1,60 (0,87-2,71)	29	2,05 (1,40-2,90)	0,78 (0,38-1,51)
AVC isquèmic	12	1,60 (0,87-2,72)	17	1,19 (0,72-1,87)	1,34 (0,62-2,82)
Amputació de l'extremitat	6	0,79 (0,32-1,65)	13	0,91 (0,51-1,51)	0,87 (0,31-2,27)
Qualsevol dels anteriors	30	4,08 (2,80-5,75)	58	4,14 (3,17-5,32)	0,99 (0,63-1,52)
Sagnat major	2	0,26 (0,04-0,87)	15	1,05 (0,61-1,70)*	0,25 (0,04-0,96)
Mort	29	3,81 (2,60-5,41)	39	2,71 (1,96-3,67)	1,41 (0,86-2,27)
Estadi de Fontaine III, N	44		100		
<i>Seguiment (anys)</i>	68,9		142,7		
Infart de miocardi	0	-	5	3,60 (1,32-7,99)	0,00 (0,00-1,65)
AVC isquèmic	2	3,00 (0,50-9,90)	6	4,26 (1,73-8,85)	0,70 (0,10-3,33)
Amputació de l'extremitat	2	2,99 (0,50-9,88)	11	8,11 (4,26-14,1)	0,37 (0,06-1,48)
Qualsevol dels anteriors	4	6,18 (1,96-14,9)	21	16,1 (10,3-24,2)	0,38 (0,11-1,05)
Sagnat major	0	-	1	0,70 (0,04-3,46)	0,00 (0,00-39,3)
Mort	2	2,90 (0,49-9,59)	13	9,11 (5,07-15,2)	0,32 (0,05-1,24)
Estadi de Fontaine IV, N	53		119		
<i>Seguiment (anys)</i>	71,5		152,9		
Infart de miocardi	2	2,8 (0,47-9,24)	8	5,22 (2,42-9,91)	0,54 (0,08-2,32)
AVC isquèmic	0	-	10	6,72 (3,41-12,0)*	0,00 (0,00-0,73)
Amputació de l'extremitat	13	20,3 (11,3-33,9)	23	16,6 (10,8-24,6)	1,22 (0,60-2,40)
Qualsevol dels anteriors	15	23,6 (13,7-38,0)	35	26,2 (18,5-36,0)	0,90 (0,48-1,63)
Sagnat major	1	1,42 (0,07-6,99)	0	-	-
Mort	14	19,6 (11,1-32,1)	20	13,1 (8,21-19,8)	1,50 (0,74-2,97)

E: esdeveniments. IC: interval de confiança. AVC: accident vascular cerebral. Comparacions: * p<0,05

Taula 9. Incidència d'esdeveniments isquèmics subseqüents, sagnat major o mort, en funció de la presència o absència de pentoxifil·lina. Incidència expressada com a nombre d'esdeveniments per 100 pacients-any.

4.4. Avaluació de les causes de mortalitat en pacients tractats amb pentoxifil·lina

Respecte a les causes de mortalitat no es van observar diferències estadísticament significatives entre les morts cardiovasculars, o la mortalitat global, mentre que respecte a les morts no cardiovasculars sí es van observar diferències. Trenta pacients van morir per causes no cardiovasculars en el grup de pentoxifil·lina vs 35 al grup sense pentoxifil·lina, RR 1,87 (IC 95% 1,14-3,08).

Al grup de pacients tractats amb pentoxifil·lina es va observar més càncer disseminat, 13 pacients vs 10 (RR 2,81 amb IC 95% 1,22-6,44) i més mortalitat no cardiovascular de causa desconeguda, 10 pacients vs 5 (RR 4,31 amb IC 95% 1,47-12,7) (Taula10).

	Pentoxifil·lina	NO pentoxifil·lina	Odds ratio (95% IC)
Tots els pacients, N	554	1.178	
Mort cardiovascular,	15 (2,7%)	37 (3,1%)	0,86 (0,47-1,58)
Infart de miocardi	5 (0,90%)	7 (0,59%)	1,52 (0,48-4,82)
Isquèmia crítica de l'extremitat	1 (0,18%)	9 (0,76%)	0,23 (0,03-1,86)
Insuficiència cardíaca	2 (0,36%)	6 (0,51%)	0,71 (0,14-3,52)
Mort sobtada	2 (0,36%)	4 (0,34%)	1,06 (0,19-5,82)
Ictus isquèmic	1 (0,18%)	3 (0,25%)	0,71 (0,07-6,82)
Ruptura d'aneurisma	2 (0,36%)	2 (0,17%)	2,13 (0,30-15,2)
Arítmia	0	3 (0,25%)	-
Isquèmia mesentèrica	1 (0,18%)	2 (0,17%)	1,06 (0,10-11,8)
Embolisme pulmonar	1 (0,18%)	1 (0,08%)	2,13 (0,13-34,1)
Mort no cardiovascular,	30 (5,4%)	35 (3,0%)*	1,87 (1,14-3,08)
Càncer disseminat	13 (2,3%)	10 (0,85%)*	2,81 (1,22-6,44)
Infecció	3 (0,54%)	4 (0,34%)	1,60 (0,36-7,16)
Sagnat	1 (0,18%)	3 (0,25%)	0,71 (0,07-6,82)
Malaltia pulmonar crònica	2 (0,36%)	3 (0,25%)	1,42 (0,24-8,52)
Desconegut	10 (1,8%)	5 (0,42%) [†]	4,31 (1,47-12,7)
Altres	1 (0,18%)	10 (0,85%)	0,21 (0,03-1,65)
Mortalitat global	45 (8,1%)	72 (6,1 %)	1,36 (0,92-2,00)

Comparacions: * p <0,05. † p <0,01. IC: interval de confiança.

Taula 10. Causes de mort segons la presència o absència de pentoxifil·lina.

4.5. Risc de presentar esdeveniments cardiovasculars, sagnat o mort en pacients tractats amb pentoxifil·lina

En l'anàlisi univariant s'aprecien diferents factors predictors de risc de presentar resultats clínics negatius, en forma d'esdeveniments isquèmics cardio-vasculars, mort o sagnat major.

Els factors predictors de risc corresponen a factors coneguts de diferents patologies (fumadors actius i obesitat com a risc de mortalitat), o bé estan d'acord amb la història natural i el pronòstic de la malaltia (càncer o insuficiència cardíaca crònica com a factor predictor de mortalitat; diabetis com a predictor de risc d'esdeveniments isquèmics o fibril·lació auricular com a predictor de risc d'esdeveniment isquèmic) o bé son indicadors coneguts de risc (alteració de la funció renal) o bé es tracta de fàrmacs que impliquen tractaments de patologies subjacents que també son de mal pronòstic (insulina o antiagregants plaquetaris associats a més esdeveniments isquèmics) o constitueixen reaccions adverses medicamentoses conegudes del fàrmac (anticoagulants com a predictor de sagnat major o de mortalitat).

El tractament amb pentoxifil·lina però no es va associar a un risc diferent d'esdeveniments isquèmics subseqüents amb HR 0,83 (IC 95% 0,60-1,17), sagnat major amb HR 0,35 (IC 95% 0,10-1,21) o mort amb HR 1,20 (IC 95% 0,83-1,74)(Taula 11).

	Esdeveniments isquèmics	p	Mort	p	Sagnat Major	p
Esdeveniments, N	163		117		19	
Característiques clíniques,						
Edat >65 anys	1,37 (1,00-1,87)*	0,048	3,34 (2,16-5,16) [‡]	<0,001	2,11 (0,80-5,56)	0,130
Gènere (homes)	0,51 (0,35-0,73) [‡]	<0,001	0,96 (0,57-1,60)	0,871	0,86 (0,25-2,96)	0,814
IMC >28	0,80 (0,59-1,10)	0,165	0,44 (0,29-0,66) [‡]	<0,001	1,05 (0,43-2,58)	0,920
Fumadors actius	0,70 (0,49-1,01)	0,056	0,49 (0,31-0,79) [†]	0,003	1,65 (0,66-4,09)	0,283
Malalties subjacents,						
Càncer	1,41 (0,87-2,31)	0,166	3,18 (2,06-4,92) [‡]	<0,001	5,20 (1,98-13,7) [‡]	0,001
Hipertensió	0,98 (0,70-1,37)	0,898	0,89 (0,60-1,31)	0,553	1,21 (0,44-3,36)	0,714
Diabetis	2,25 (1,64-3,10) [‡]	<0,001	1,24 (0,86-1,79)	0,241	0,60 (0,23-1,57)	0,297
Malaltia pulmonar crònica	0,88 (0,57-1,36)	0,562	1,83 (1,20-2,77) [†]	0,005	0,30 (0,04-2,27)	0,245
Insuficiència cardíaca crònica	2,05 (1,33-3,16) [†]	0,001	3,06 (1,95-4,80) [‡]	<0,001	1,42 (0,33-6,15)	0,640
Consum d'Alcohol	0,62 (0,44-0,86) [†]	0,004	0,44 (0,29-0,67) [‡]	<0,001	0,79 (0,31-2,00)	0,613
Pentoxifil·lina	0,83 (0,60-1,17)	0,287	1,20 (0,83-1,74)	0,340	0,35 (0,10-1,21)	0,096
Presentació clínica,						
Estadia Fontaine II	0,22 (0,16-0,30) [‡]	<0,001	0,27 (0,19-0,40) [‡]	<0,001	1,65 (0,38-7,17)	0,501
Estadi Fontaine III	2,16 (1,41-3,31) [‡]	<0,001	1,71 (0,99-2,93)	0,053	0,64 (0,09-4,81)	0,667
Estadi Fontaine IV	5,21 (3,72-7,29) [‡]	<0,001	4,47 (2,98-6,68) [‡]	<0,001	0,60 (0,08-4,54)	0,624
Examen físic,						
Fibril·lació auricular	2,10 (1,45-3,06) [‡]	<0,001	2,33 (1,52-3,56) [‡]	<0,001	3,41 (1,30-8,99)*	0,013
Nivells plasmàtics mitjans,						
Cl. Cr <60 mL/min	1,65 (1,21-2,24) [†]	0,002	3,48 (2,39-5,07) [‡]	<0,001	2,82 (1,13-7,02)*	0,026
Colesterol total >190 mg/dL	1,29 (0,94-1,78)	0,118	0,82 (0,54-1,24)	0,343	1,31 (0,51-3,39)	0,573
HDL-colesterol >45 mg/dL	0,90 (0,65-1,24)	0,521	0,92 (0,62-1,38)	0,695	0,82 (0,32-2,14)	0,691
LDL-colesterol >100 mg/dL	1,09 (0,78-1,51)	0,614	1,00 (0,67-1,49)	0,991	0,50 (0,19-1,36)	0,177
Triglicèrids >140 mg/dL	1,00 (0,72-1,38)	0,982	0,55 (0,36-0,85) [†]	0,007	1,08 (0,42-2,79)	0,874
Fàrmacs,						
Diürètics	1,10 (0,81-1,50)	0,528	1,33 (0,92-1,92)	0,123	1,25 (0,51-3,09)	0,623
Beta-blocadors	1,58 (1,13-2,19) [†]	0,007	0,71 (0,45-1,15)	0,162	2,99 (1,22-7,37)*	0,017
Inhibidors d'ECA	1,14 (0,84-1,55)	0,414	0,74 (0,51-1,08)	0,114	1,72 (0,69-4,28)	0,245
Antagonistes d'Angiotensina-II	0,91 (0,66-1,28)	0,599	0,59 (0,38-0,91)*	0,016	1,15 (0,45-2,93)	0,768
Antagonistes del Calci	1,01 (0,73-1,41)	0,948	0,69 (0,45-1,06)	0,087	0,41 (0,12-1,40)	0,154
Antiagregants plaquetaris	0,53 (0,35-0,81) [†]	0,003	0,61 (0,36-1,03)	0,065	23 (0,02-26,40)	0,382
Anticoagulants	2,88 (2,05-4,05) [‡]	<0,001	2,26 (1,49-3,44) [‡]	<0,001	3,18 (1,21-8,37)*	0,019
Estatines	0,70 (0,49-1,02)	0,062	0,29 (0,20-0,43) [‡]	<0,001	0,32 (0,12-0,83)*	0,019
Insulina	2,80 (2,04-3,85) [‡]	<0,001	1,30 (0,85-2,01)	0,227	1,20 (0,40-3,62)	0,746
Antidiabètics orals	1,35 (0,99-1,84)	0,055	0,68 (0,46-1,02)	0,065	0,63 (0,23-1,74)	0,368

IMC: Índex de Massa Corporal. ECA: Enzim de Conversió d'Angiotensina. Cl. Cr: aclariment de creatinina. Comparacions: * p <0,05. † p <0,01. ‡ p <0,001. Resultats expressats com Hazard Ratio amb IC 95%.

Taula 11. Predictors per esdeveniments isquèmics i mortalitat. Anàlisi univariant.

En l'anàlisi multivariant es confirma que el tractament amb pentoxifil·lina no es va associar a un risc diferent d'esdeveniment isquèmic subseqüent amb HR 0,91 (IC 95% 0,64-1,29), sagnat major amb HR 0,38 (IC 95% 0,11-1,33) o mort amb HR 1,32 (IC 95% 0,90-1,94) (Taula 12).

	Esdeveniments isquèmics subseqüents	Mort	Sagnat major
Esdeveniments, N	158	117	19
Característiques clíniques,			
Edat >65 anys	-	1,91 (1,17-3,11) [†]	-
Malalties subjacents,			
Càncer	1,70 (1,03-2,78)*	3,04 (1,95-4,74) [‡]	6,45 (2,42-17,2) [‡]
Insuficiència cardíaca crònica	-	1,64 (1,02-2,64)*	-
Consum d'Alcohol	-	0,62 (0,40-0,96)*	-
Pentoxifil·lina	0,91 (0,64-1,29)	1,32 (0,90-1,94)	0,38 (0,11-1,33)
Presentació clínica,			
Estadi Fontaine II	Ref. [‡]	Ref. [‡]	-
Estadi Fontaine III	2,78 (1,76-4,37) [‡]	1,67 (0,94-2,96)	-
Estadi Fontaine IV	4,80 (3,27-7,02) [‡]	3,14 (2,03-4,86) [‡]	-
Nivells plasmàtics mitjans,			
Cl. Cr <60 mL/min	-	1,73 (1,12-2,66)*	-
Colesterol total >190 mg/dL	1,46 (1,05-2,02)*	-	-
Fàrmacs,			
Beta-blocadors	1,63 (1,15-2,30) [†]	-	3,75 (1,48-9,50) [†]
Antagonistes d'Angiotensina-II	-	0,64 (0,41-1,00)*	-
Anticoagulants	2,18 (1,52-3,12) [‡]	1,58 (1,02-2,46)*	-
Estatines	-	0,42 (0,29-0,62) [‡]	0,29 (0,11-0,77)*
Insulina	2,08 (1,48-2,93) [‡]	-	-

Comparacions: * p <0,05; [†] p <0,01; [‡] p <0,001. Cl. Cr: aclariment de creatinina; Resultats expressats com Hazard Ratio amb IC 95%.

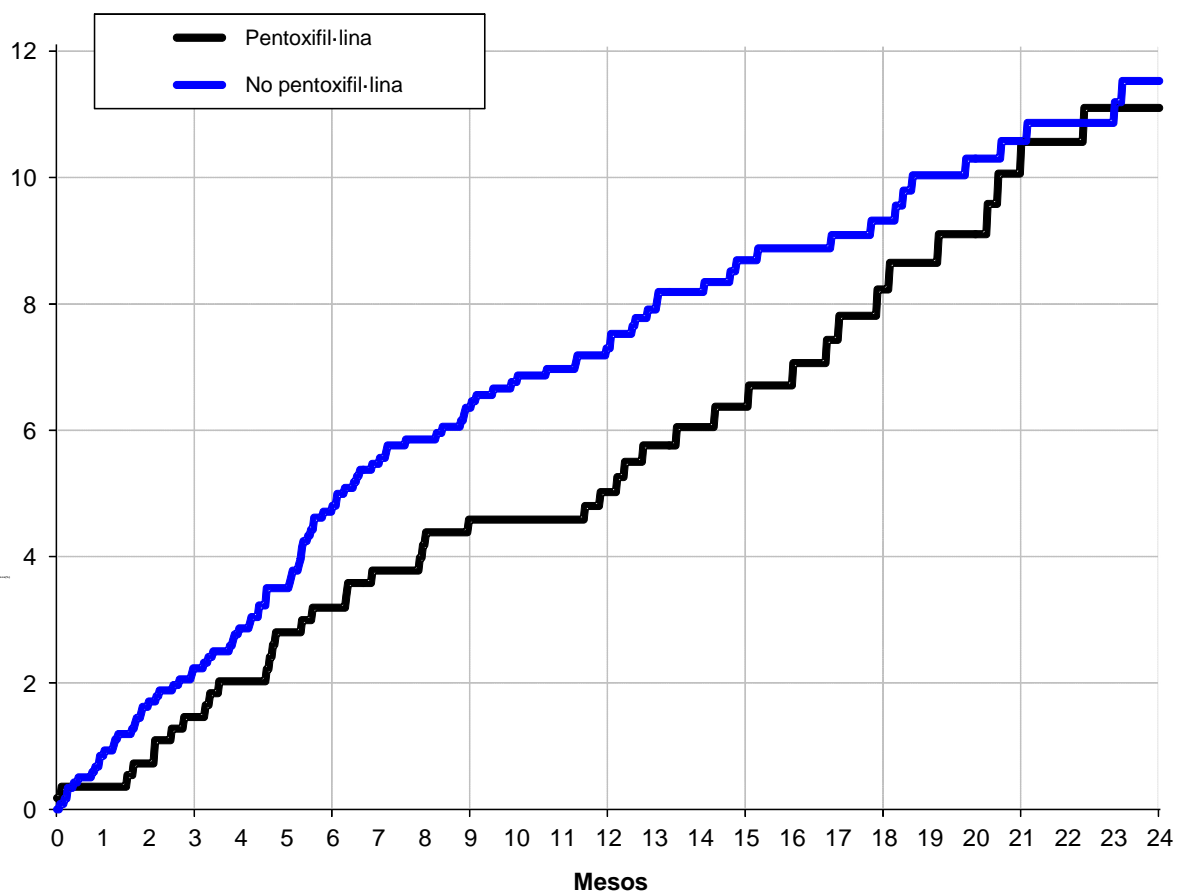
Taula 12. Predictors per esdeveniments isquèmics, mortalitat i sagnat major. Anàlisi multivariant.

El tractament amb beta-blocadors es va associar amb més risc d'esdeveniment isquèmic subseqüent amb HR 1,63 (IC 95% 1,15-2,30) i sagnat major amb HR 3,75 (IC 95% 1,48-9,50).

Els anticoagulants es van associar amb més risc d'esdeveniments isquèmics subseqüents amb HR 2,18 (IC 95% 1,52-3,12) i mort amb HR 1,58 (IC 95% 1,02-2,46), i la insulina a més risc d'esdeveniments isquèmics subseqüents amb HR 2,08 (IC 95% 1,48-2,93).

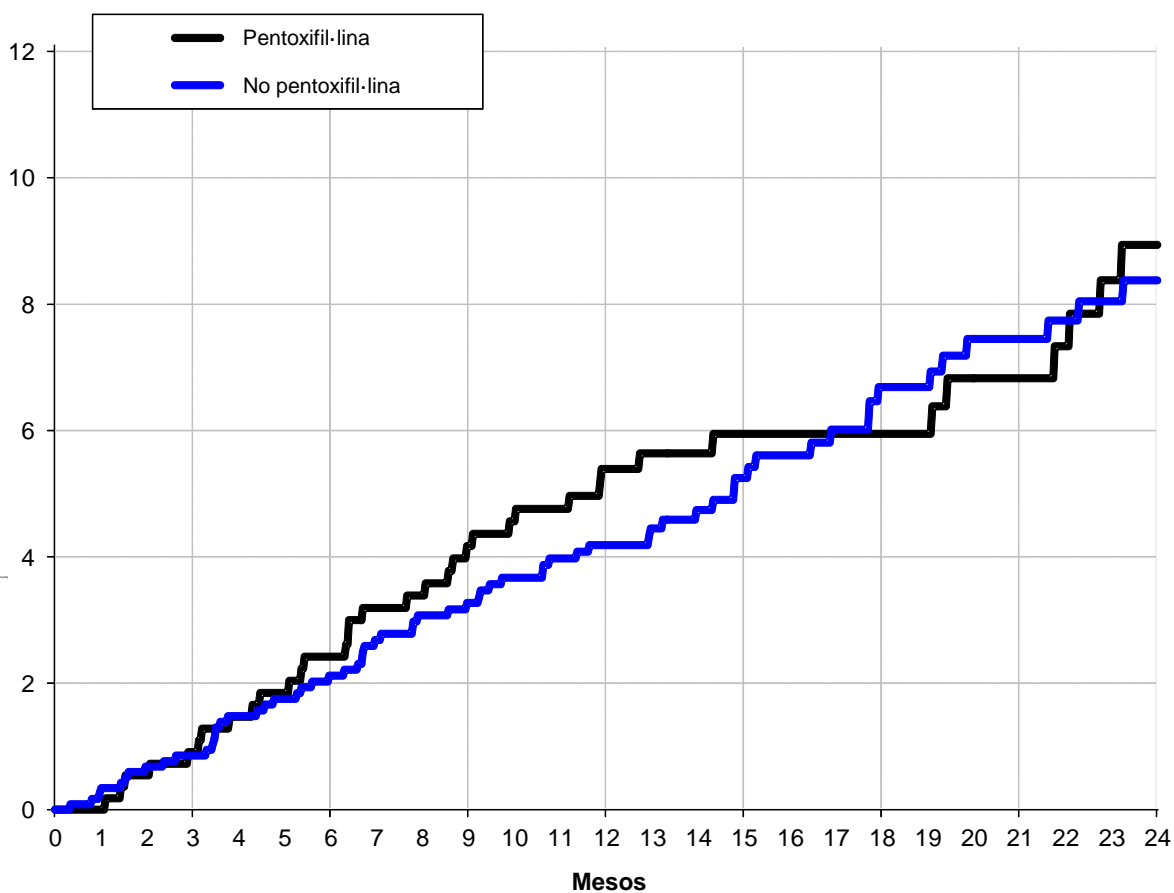
Es van associar a una menor mortalitat els antagonistes d'angiotensina-II amb HR 0,64 (IC 95% 0,41-1,00) i amb menor mortalitat i sagnat major les estatines amb HR 0,42 (IC 95% 0,29-0,62) i 0,29 (IC 95% 0,11-0,77) respectivament (Taula 12).

A continuació s'exposen les gràfiques de taxes acumulades d'esdeveniments isquèmics, de mortalitat i de sagnat major segons la presència o absència de tractament amb pentoxifil·lina durant 24 mesos de seguiment. No s'observen diferències entre els grups de tractament (Figures 24 a 26).



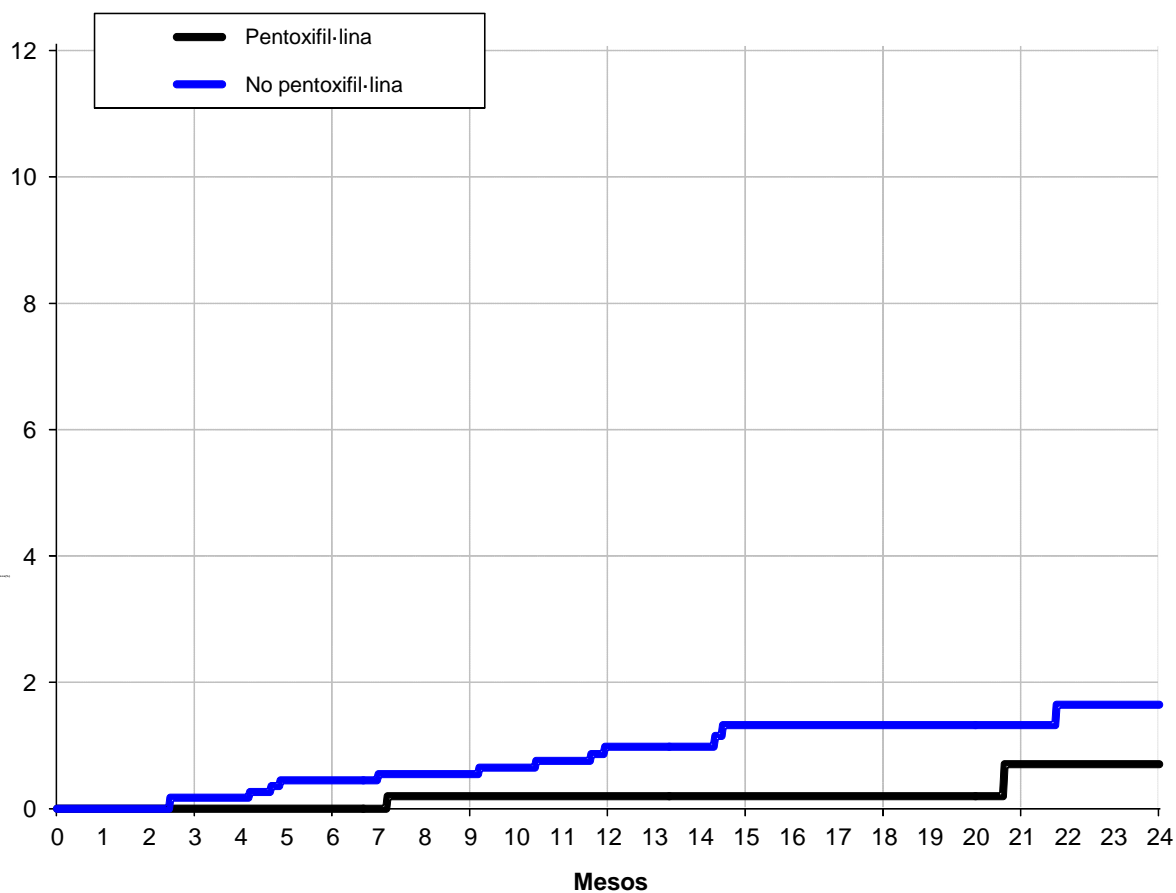
Dies		30	90	180	360	540	720
<i>En risc</i>	Pentoxifil·lina	553	544	518	462	325	185
	No pentoxifil·lina	1.176	1.145	1.075	929	612	325
Pentoxifil·lina		2 (0,36%)	8 (1,46%)	17 (3,19%)	26 (5,02%)	36 (8,23%)	42 (11,1%)
No pentoxifil·lina		10 (0,85%)	26 (2,23%)	54 (4,8%)	79 (7,3%)	92 (9,32%)	100 (11,5%)

Figura 24. Taxes acumulades d'esdeveniments isquèmics segons la presència o absència de pentoxifil·lina.



Dies		30	90	180	360	540	720
<i>En risc</i>	Pentoxifil·lina	553	548	528	481	336	197
	No pentoxifil·lina	1.177	1.155	1.099	968	644	340
Pentoxifil·lina		0	5 (0,91%)	13 (2,42%)	28 (5,39%)	30 (5,95%)	36 (8,94%)
No pentoxifil·lina		4 (0,34%)	10 (0,86%)	24 (2,12%)	45 (4,19%)	59 (6,69%)	65 (8,38%)

Figura 25. Taxes acumulades de mortalitat global segons la presència o absència de pentoxifil·lina.



		30	90	180	360	540	720
<i>En risc</i>	Pentoxifil·lina	553	545	524	473	334	194
	No pentoxifil·lina	1.176	1.152	1.090	954	631	333
Pentoxifil·lina		0	0	0	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,7%)
No pentoxifil·lina		0	2 (0,17%)	5 (0,45%)	10 (0,98%)	12 (1,33%)	13 (1,65%)

Figura 26. Taxes acumulades de sagnat major segons la presència o absència de pentoxifil·lina.

5. DISCUSSIÓ

Les principals troballes d'aquest estudi observacional han estat:

- Dels 1.732 pacients amb MAP inclosos al registre FRENA, un 32% rebien tractament amb pentoxifil·lina, sense diferències respecte a criteris demogràfics amb el grup de pacients que no prenién pentoxifil·lina. Els pacients tractats amb pentoxifil·lina tenien més antecedents de càncer i menys d'insuficiència cardíaca crònica i presentaven una discretament pitjor funció renal. Rebien menys fàrmacs beta blocadors i anticoagulants, però més antiagregants plaquetaris.
- Després d'un seguiment d'1,6 anys no es van observar diferències estadísticament significatives en la taxa d'esdeveniments isquèmics subseqüents, sagnat major o mort entre els pacients que rebien o no rebien pentoxifil·lina. Específicament els pacients amb estadi de Fontaine II de la malaltia van presentar un risc més baix de sagnat major (RR 0,25 amb IC 95% 0,04-0,96) i els d'estadi de Fontaine IV un risc menor d'ictus isquèmic (RR 0,00 amb IC 95% 0,00-0,73).
- No hi va haver diferències en les morts cardiovasculars o la mortalitat global entre els dos grups de pacients. Respecte a la mortalitat de causa no vascular, al grup de pacients amb pentoxifil·lina es van produir més morts per càncer disseminat (RR 2,81 amb IC 95% 1,22-6,44) i per causa desconeguda (RR 4,31 amb IC 95% 1,47-12,7)

- No es va observar un risc diferent del tractament amb pentoxifil·lina en l'anàlisi multivariant per a esdeveniments isquèmics subseqüents (HR 0,91 amb IC 95% 0,64-1,29), sagnat major (HR 0,38 amb IC 95% 0,11-1,33) o mort (HR 1,32 amb IC 95% 0,90-1,94).

Pentoxifil·lina. Benefici clínic i cost-efectivitat

La pentoxifil·lina és un fàrmac comercialitzat en el nostre país des de l'any 1979, (61) i que s'utilitza àmpliament en el nostre àmbit per al tractament simptomàtic de pacients amb MAP, com reflexa el fet que gairebé la meitat de pacients del registre FRENA amb la malaltia estan tractats amb ell. Estudis clàssics valoraven el seu efecte en la millora de la distància caminada sense dolor i s'ha considerat des de fa temps un fàrmac cost-efectiu.(161)

Pot ser una aproximació inicial al tractament dels símptomes, però és possible que sigui un tractament que els pacients puguin portar tota la vida, o almenys fins que l'empitjorament clínic i l'evolució de la malaltia aboquin a un tractament quirúrgic.(155) És important per aquest motiu conèixer el seu perfil de seguretat en un grup de pacients polimedicats degut al fet d'haver de tractar els factors de risc cardiovascular que comporta la malaltia (com hipertensió arterial, dislipèmia o diabetis mellitus) i que incorporen a la seva medicació diària grups farmacològics de risc com poden ser antiagregants plaquetaris o anticoagulants per via oral. Si tenim en compte a més el perfil de característiques basals descrites al registre FRENA cal situar-se en un grup de pacients amb una discreta pitjor funcionalitat renal.

Una aproximació molt recent de les dades d'eficàcia de la pentoxifil·lina la trobem en una revisió sistemàtica Cochrane de l'any 2015, que actualitza dades del 2012, amb 24 estudis en 3.377 participants amb estadi Fontaine II de la malaltia (17 estudis comparant pentoxifil·lina vs

placebo), que mostra un escàs benefici de salut amb la utilització de pentoxifil·lina. La diferència en el percentatge de la millora de la distància total caminada respecte al placebo va oscil·lar entre un 1,2% i 155,9 %, i per a la distància caminada lliure de dolor entre un -33,8% a un 73,9%. En general no va ser possible calcular la significació estadística d'aquests resultats donat que les dades van ser insuficients i les dades publicades eren en general de baixa qualitat i amb una àmplia variabilitat de resultats comunicats. Molts dels estudis inclosos no definien com s'havia generat la seqüència d'aleatorització, el cegament dels avaluadors o l'ocultació de l'assignació. La metanàlisi amb de dades agrupades no es va poder realitzar donat l'heterogenicitat entre els estudis que s'havien inclòs en la revisió, respecte a la durada del tractament, les dosis de pentoxifil·lina, la distància que els pacients podien caminar al començament de l'estudi i les característiques dels pacients participants. El benefici general és incert i manquen dades de millor qualitat per valorar els beneficis reals de la pentoxifil·lina en la claudicació intermitent.(156)(157)

Dades d'una altra revisió sistemàtica de l'any 2010 realitzada per valorar l'eficàcia i seguretat de diferents intervencions, agents antiplaquetaris, cilostazol, pentoxifil·lina, prostaglandines, estatines, aturar l'hàbit tabàquic, programa d'exercici, cirurgia de By-Pass i angioplàstia transluminal percutània, també es va concloure que per a la pentoxifil·lina l'eficàcia era desconeguda, però amb eficàcia inferior al cilostazol.(87)

Una altra revisió sistemàtica de l'any 2012 que va incloure 26 assaigs clínics aleatoritzats va valorar la distància màxima caminada i la distància caminada lliure de dolor per a naftidrofuril, cilostazol i pentoxifil·lina. Es va identificar el naftidrofuril com el millor tractament, amb una probabilitat de ser-ho, per a cadascuna de les dues variables, de 0,947 i 0,987 respectivament, i amb un millor perfil de cost-efectivitat; també amb un millor perfil de seguretat amb

esdeveniments adversos greus mínims, seguit pel cilostazol i finalment la pentoxifil·lina. La distància màxima caminada augmentava un 60% amb naftidrofuril (IC 95% 20-114), un 25 % amb cilostazol (IC 95% 11-40) i un 11 % de millora amb pentoxifil·lina (IC 95% -1-24). Per a la distància caminada lliure de dolor l'augment va ser del 49% amb naftidrofuril, 13% amb cilostazol i 9% amb pentoxifil·lina.(155) Aquesta revisió va evidenciar la pentoxifil·lina com el fàrmac vasoactiu de pitjors resultats tant en la millora dels símptomes com en el perfil de cost-efectivitat.

El mateix grup de treball que va dur a terme l'última revisió esmentada, va participar en una avaluació econòmica pel programa britànic d'avaluació de tecnologies sanitàries (*Health Technology Assessment*) del *National Institute for Health Research*. Es va avaluar la relació cost-eficàcia de cilostazol, naftidrofuril, pentoxifil·lina i inositol per al tractament de la claudicació intermitent en pacients amb MAP amb símptomes persistents malgrat un maneig conservador. Va incloure 26 assaigs clínics aleatoritzats que comparaven cadascun dels fàrmacs amb placebo i també comparacions directes de cilostazol amb pentoxifil·lina. No es va descriure un augment d'incidència d'esdeveniments adversos greus incloent esdeveniments cardiovasculars i mort per als fàrmacs vasoactius comparats amb placebo, però molts dels estudis inclosos tenien un temps de seguiment relativament curt per poder valorar aquesta qüestió. Les dades van ser molt limitades per al naftidrofuril i la pentoxifil·lina, demostrant aquest últim un petit efecte sobre la qualitat de vida relacionada amb la salut a través del qüestionari de salut Short Form de 36 ítems. Per naftidrofuril es conclou que pot millorar el dia a dia, la vida social i l'estat d'ànim dels pacients amb claudicació intermitent deguda a la MAP, però no l'ansietat, i per pentoxifil·lina es conclou poc efecte sobre la qualitat de vida relacionada amb la salut, valorada per un qüestionari validat. L'avaluació econòmica suggereix el naftidrofuril com a millor situat, amb un cost incremental per QALY guanyat per sota de 20.000 £, seguit de cilostazol i pentoxifil·lina. Destaca però la incertesa dels resultats d'eficàcia a llarg termini de cilostazol i naftidrofuril, ja

que els estudis inclosos a la revisió tenien 24 mesos de durada. La seguretat a llarg termini respecte a esdeveniments cardiovasculars es va poder avaluar pel cilostazol, suggerint-se que hi ha molt poca diferència amb el placebo. La opinió d'experts suggereix que pel mecanisme d'acció dels fàrmacs no és d'esperar un impacte a llarg termini en esdeveniments cardiovasculars o en la mortalitat, i que no hi ha raons clíniques per pensar que els fàrmacs vasoactius per a la MAP impactin en el nombre d'esdeveniments cardiovasculars, però per contra no hi ha estudis a llarg termini per avaluar la seguretat de naftidrofuril, pentoxifil·lina o inositol i el seu efecte sobre l'augment o la reducció d'esdeveniments cardiovasculars.(162)

El registre FRENA va començar a incloure dades de pacients fa 12 anys, i les dades del seguiment de l'anàlisi realitzat en aquest treball ha estat de 900 pacient-any d'exposició, amb resultats d'incidència mostrats a la taula 9 expressats com a nombre d'esdeveniments per 100 pacients-any d'exposició, temps considerable per a una malaltia d'evolució crònica.

És important en la gestió correcta dels recursos sanitaris valorar l'efectivitat de diferents estratègies terapèutiques en funció dels seus costos. Per als fàrmacs vasodilatadors utilitzats en el tractament de la claudicació intermitent a la MAP les dades disponibles en aquesta àrea han augmentat en els últims anys. A més dels estudis esmentats, s'han identificat altres estudis publicats en els dos últims anys que orienten a un baix perfil de cost-efectivitat de la pentoxifil·lina comparat amb altres fàrmacs vasoactius indicats en la malaltia.

El primer, un estudi de cost-efectivitat comparant naftidrofuril, cilostazol i pentoxifil·lina en el tractament de la claudicació intermitent de pacients amb MAP, també es reflexa el millor perfil de cost-efectivitat del naftidrofuril respecte a cilostazol i pentoxifil·lina. L'estudi estimà un cost per any de vida guanyat ajustat per qualitat d'aproximadament 6.070 £ comparat amb no

prendre fàrmacs vasoactius, basant-se en dades d'evidència d'efectivitat d'una metanàlisi, i va considerar el naftidrofuril com l'únic fàrmac vasoactiu cost-efectiu, amb una major eficàcia i menys costs, en el tractament de la MAP.(163)

La segona publicació, de l'*Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* americana, que va dur a terme una revisió sistemàtica amb metanàlisi de dades. Va incloure 27 assaigs clínics i 8 estudis observacionals per valorar l'eficàcia comparativa de cilostazol, pentoxifil·lina, teràpia amb exercici, revascularització endovascular o revascularització quirúrgica, en pacients amb claudicació intermitent. Malgrat evidenciar que les dades eren encara massa escasses per decantar-se definitivament per quin tractament és més eficaç, es va concloure un efecte de millora sobre l'estat funcional i la qualitat de vida per a tres intervencions, l'exercici, el cilostazol i la intervenció endovascular, posant de manifest una incertesa sobre l'efecte d'aquestes teràpies sobre els esdeveniments cardiovasculars i la mortalitat, ja que cap dels tractaments va tenir un efecte estadísticament significatiu en la mortalitat de qualsevol causa. Per a la pentoxifil·lina es va concloure que la força de l'evidència era insuficient degut a estudis amb resultats imprecisos i inconsistents.(164)

Cal afegir a aquestes dades heterogènies i d'escàs benefici de salut més recents per a la pentoxifil·lina, el fet que hi ha alguna GPC internacional que considera, ja abans de la publicació de les últimes dades de cost-efectivitat, que no hi ha suficient evidència per a recomanar el seu ús (*Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease working group (TASC II)*)(105) o bé fa una recomanació específicament en contra de la seva utilització (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*)(104) i *American College of Chest Physicians (CHEST)*)(103)).

Pentoxifil·lina. Seguretat amb el seu ús

Per a una correcta avaluació del benefici-risc dels fàrmacs utilitzats en el tractament de les malalties no només s'han de tenir en compte dades d'eficàcia dels mateixos, si no també dades referents a la seguretat amb el seu ús. Diferents revisions sistemàtiques de dades provinents d'assaigs clínics consideren la pentoxifil·lina un fàrmac segur.(156)(157)

En la nostra sèries de pacients inclosos al registre FRENA tractats amb pentoxifil·lina no s'han observat diferències en la taxa d'esdeveniments isquèmics subseqüents, sagnat major, i específicament els pacients amb estadi de Fontaine II de la malaltia van presentar un risc més baix de sagnat major, i els d'estadi de Fontaine IV un risc menor d'ictus isquèmic. No hi va haver diferències en les morts cardiovasculars o la mortalitat global entre els dos grups de pacients. A la mortalitat de causa no vascular, al grup de pacients amb pentoxifil·lina es van produir més morts per càncer disseminat, però ja inicialment el grup tenia més antecedents de càncer, i per causa desconeguda no vascular.

Ens trobem així en un escenari d'incertesa o de molt baixa evidència de coneixement per recomanar la pentoxifil·lina com a tractament dels símptomes en pacients amb claudicació intermitent, encara que les dades de seguretat clàssiques apuntin a que és un fàrmac segur a llarg termini en aquest grup de pacients i dades obtingudes en la nostra sèrie de pacients no demostrin un pitjor perfil de seguretat cardiovascular, de mortalitat o de sagnat per a pacients que estan tractats amb el fàrmac.

La pentoxifil·lina, té un mecanisme d'acció inhibitor inespecífic sobre la fosfodiesterasa 3, activitat que comparteix amb el cilostazol i una bona part dels metabòlits d'aquest últim. És aquesta inhibició la que provoca l'efecte antiagregant plaquetari del cilostazol i l'efecte inotrópic positiu de fàrmacs com amrinona i milrinona, fàrmacs aquests últims als què s'ha associat un efecte advers d'augment de la mortalitat en pacients amb insuficiència cardíaca de classe III-IV de la New York Heart Association (NYHA). L'agència americana *Food and Drug Administration* (FDA) ha establert una alerta prohibint l'ús de cilostazol en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva. L'alerta no especifica la classificació o el grau de severitat de la insuficiència a la què es limita l'ús del cilostazol.(27)(165)

L'efecte sobre la mortalitat de la milrinona utilitzada per via oral de forma crònica en pacients amb insuficiència cardíaca es va valorar en l'assaig clínic PROMISE, que va incloure 1.088 pacients amb classe funcional III-IV de la NYHA comparant milrinona vs placebo i amb una mitjana de seguiment de 6 mesos. Es va observar un augment del 28% en la mortalitat de qualsevol causa (IC 95% 1-61%) i un augment del 34% de la mortalitat cardiovascular (IC 95% 6-69) pels pacients aleatoritzats a milrinona malgrat a les seves accions hemodinàmiques beneficioses.(166)

Malgrat els estudis demostrant un augment de mortalitat en pacients amb insuficiència cardíaca amb altres inhibidors de la fosfodiesterasa 3, la pentoxifil·lina ha demostrat en una metanàlisi recent publicat al 2014, comparat amb placebo, disminuir gairebé quatre vegades la mortalitat global de qualsevol causa en pacients amb insuficiència cardíaca. L'estudi va incloure dades de 221 pacients en 6 assaigs clínics, amb fracció d'ejecció de ventricle esquerre < 40%, i va

descriure una reducció de la mortalitat de 5,4 % vs 18,3%, amb una OR de 0,29 i IC 95% 0,12-0,74.(167)

A les dades de la nostra sèrie de pacients, tot i partir d'un grup de pacients tractats amb pentoxifil·lina amb menor incidència d'insuficiència cardíaca crònica (6,7% al grup de pentoxifil·lina vs 9,8% al grup de pacients no tractats amb el fàrmac), no s'ha observat diferència de mortalitat per aquesta causa(0,36% vs 0,51%, OR 0,71 amb IC 95% 0,14-3.52), encara que sí s'ha descrit la insuficiència cardíaca crònica com a predictor de mortalitat en l'anàlisi multivariant (HR 1,64, amb IC95% 1,02-2,64).

Variables d'eficàcia utilitzades en assaigs clínics

La major part d'estudis utilitzats per a valorar l'eficàcia dels fàrmacs vasoactius, inclòs la pentoxifil·lina, han utilitzat com a variable d'eficàcia la distància màxima caminada i/o la distància màxima caminada sense dolor. Es pot considerar que la distància màxima caminada utilitzada en els estudis publicats és una variable que es correlaciona poc amb la qualitat de vida relacionada amb la salut, i que per tant podria ser poc vàlida per a mesurar millores en pacients tractats amb diferents fàrmacs per a la claudicació intermitent a la MAP.(168)

Malgrat això, com ja apunten autors que han dut a terme revisions sistemàtiques per valorar l'eficàcia del tractament amb vasodilatadors en la millora de la MAP, pot ser aquesta premissa és certa, però és la variable principal recomanada pel Comitè d'Especialitats Farmacèutiques de l'Agència Europea del Medicament (CPMP. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note

for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease) quan es duen a terme assaigs clínics amb pacients amb MAP en classe de II de Fontaine per considerar-la un mètode reproducible i estandarditzat, preferiblement mesurada a través d'una cinta rodant.(169)(170)

Naftidrofuril

És de destacar que el naftidrofuril, el fàrmac recomanat en la GPC més recent i valorada com la de millor qualitat metodològica en aquest treball (GPC NICE(96)) i que s'ha identificat com el més cost-efectiu per al tractament simptomàtic de la MAP en diferents estudis esmentats(155)(162)(163) no es contempla com a tractament en el nostre àmbit, amb cap pacient tractat amb naftidrofuril al registre FRENA tot i estar comercialitzat al nostre país i estar aprovat el seu ús per aquesta indicació.

Altres fàrmacs al registre FRENA

Els resultats en l'anàlisi multivariant mostrant una associació entre de beta-blocadors, insulina i anticoagulants amb un risc augmentat d'esdeveniments isquèmic subseqüents podria estar relacionat amb el fet que la MAP és un predictor de morbi-mortalitat cardiovascular.

Molts pacients inclosos al registre FRENA poden estar tractats amb de beta-blocadors i/o anticoagulants per les seves patologies de base, com ara cardiopatia isquèmica, o accident vascular cerebral, manifestacions clíniques aquestes d'arteriosclerosi també en altres territoris diferents a les extremitats inferiors. La insulina, tractament específic de la diabetis mellitus, pot ser un predictor de mal pronòstic en aquests pacients no tant pel fàrmac sinó per la malaltia per la qual s'utilitza, amb un elevat risc cardiovascular.

L'associació observada entre anticoagulants i mortalitat ja havia estat publicada en una anàlisi prèvia en el registre, i reflexa tant el perfil de seguretat d'aquests fàrmacs, com que el registre inclou pacients d'un elevat risc potencial.(138)

Al registre es va associar l'ús d'estatines a una menor mortalitat de pacients amb MAP (HR 0,42 amb IC 95% 0,29-0,62), reflexant que les estatines son intervencions farmacològiques reconegudes per a reduir els esdeveniments cardiovasculars.(171) Recentment a més s'ha descrit amb el seu ús en pacients amb MAP per anàlisi d'un registre de gairebé 5.900 pacients, una reducció de la taxa d'esdeveniments adversos a l'extremitat inferior (incloent empitjorament de símptomes, revascularització perifèrica i amputacions isquèmiques) de fins a un 18%.(172)

6. IMPLICACIONS PER A LA PRÀCTICA CLÍNICA

Gairebé una tercera part de pacients amb claudicació intermitent estan utilitzant un fàrmac clàssic com la pentoxifil·lina, del què no disposem d'una clara evidència científica d'eficàcia y pel què d'altra banda sí disposem d'evidència d'un cost-efectivitat escàs, o si mes no d'un mal perfil de cost-efectivitat comparat amb altres fàrmacs possibles per a l'alleujament dels símptomes.

No sembla que això suposi posar en risc als pacients tractats amb pentoxifil·lina en termes d'esdeveniments cardiovasculars, mortalitat o reaccions adverses greus com el risc de sagnat major, per dades de seguiment prospectiu.

En absència d'assaigs clínics respecte el seu efecte a llarg termini per la manca de dades de qualitat, els estudis de cohorts son la única eina per valorar les variables clíniques d'evolució amb l'ús d'un tractament.

7. FORTALESES I LIMITACIONS

Fortaleses

- Malgrat el caràcter observacional de l'estudi, el fet de participar molts centres nacionals en la recollida de les dades de salut permet obtenir informació de riscos en les condicions reals d'ús dels fàrmacs, i procedents de diferents àrees geogràfiques, i especialitats, cosa que fa els resultats més extrapolables a qualsevol pacient.
- El nombre elevat de pacients inclosos i el llarg temps de seguiment
- No s'han exclòs pacients amb malalties greus com ara el càncer o la insuficiència cardíaca crònica, com acostuma a passar en els assaigs clínics amb criteris d'inclusió i exclusió més estrictes, i s'han recollit dades de tots els estadis de la malaltia, proporcionant una visió més real de la història natural de la mateixa.

Limitacions

- El registre FRENA proporciona dades observacionals d'evolució dels pacients, que en l'escala de gradació de l'evidència científica son de menor qualitat que les proporcionades per assaigs clínics aleatoritzats. Les dades obtingudes d'eficàcia i seguretat caldria validar-les amb estudis d'intervenció ben dissenyats i amb seguiment a llarg termini.
- Dintre del grup de pacients no tractats amb pentoxifil·lina no s'han diferenciat els pacients tractats amb cilostazol. No es va realitzar una anàlisi de grups de pacients

tractat només amb pentoxifil·lina *versus* només amb cilostazol o *versus* no tractats ni amb pentoxifil·lina ni amb cilostazol.

- No s'han recollit dades de variables de qualitat de vida o millora de la distància màxima caminada o de la distància caminada sense dolor.

CONCLUSIONS

1. Les GPC sobre el maneig farmacològic de la claudicació intermitent avaluades s'han publicat entre els anys 2006 i 2012, el 57% han estat elaborades per països Europeus i el 43% promogudes únicament pel sistema nacional de salut.
2. La qualitat metodològica d'aquestes guies, avaluada amb l'instrument AGREE, és molt variable. Les guies han obtingut puntuacions mitjanes entre 45 i 72%, i s'han considerat de qualitat moderada o acceptable.
3. Els dominis de les guies amb puntuacions més altes van ser "Claredat en la presentació", que indica que les recomanacions de les guies són clares i s'identifiquen sense problemes, i "Independència editorial", que indica que es declaren els conflictes d'interès i el finançament de les guies.
4. El domini amb menor puntuació va ser "Aplicabilitat" que indica que no es van tenir en compte les possibles barreres ni els factors facilitadors per implementar la guia.
5. S'ha identificat un altre domini susceptible de milloria com el "Rigor en l'elaboració", molt rellevant per la seva correlació directa amb la qualitat global de la guia.
6. La guia NICE és la GPC sobre el maneig farmacològic de la claudicació intermitent de millor qualitat, ja que ha obtingut la major puntuació mitjana de l'AGREE (72%), la major puntuació en l'avaluació global (6 punts), i ha estat l'única guia recomanada sense modificacions.
7. La metodologia utilitzada per fer la gradació de l'evidència i per determinar la força de les recomanacions ha estat molt heterogènia entre les diferents guies.

8. Les recomanacions sobre el tractament dels factors de risc són similars entre les guies, mentre que les recomanacions sobre el tractament farmacològic de la claudicació intermitent varien segons les guies
9. El cilostazol és el fàrmac de primera línia més recomanat per les guies (71,4%), tot i les incerteses en el seu balanç benefici-risc; mentre que el naftidrofuril només el recomana la guia NICE com de primera línia (28,6%). La pentoxifil·lina, quan es recomana, és de segona línia (28,6%).
10. El 32% dels pacients amb malaltia arterial perifèrica inclosos en el registre nacional FRENA estan tractats amb pentoxifil·lina, tot i ser un fàrmac de segona línia (per la seva escassa evidència d'eficàcia i de cost-efectivitat). Cap dels pacients rep tractament amb naftidrofuril i el 19,6 % rep cilostazol.
11. L'ús de pentoxifil·lina en aquests pacients no s'ha associat a un major risc d'esdeveniments cardiovasculars, de sagnat major o de mortalitat global, en comparació amb els qui no el rebien.

BIBLIOGRAFIA

1. Aslam F, Haque A, Foody J, Lee LV. Peripheral arterial disease: current perspectives and new trends in management. *South Med J*. 2009;102(11):1141-9.
2. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet*. 2001;358(9289):1257-64.
3. Gandhi S, Weinberg I, Margey R, Jaff MR. Comprehensive medical management of peripheral arterial disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54(1):2-13.
4. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ*. 2003;326(7389):584-8.
5. Soor G, Vukin I, Leong S, Oreopoulos G, Butany J. Peripheral vascular disease: who gets it and why? A histomorphological analysis of 261 arterial segments from 58 cases. *Pathology [Internet]*. 2008;40(4):385-91. Recuperat de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18446629>
6. Weinberg I, Jaff MR. Nonatherosclerotic arterial disorders of the lower extremities. *Circulation*. 2012;126(2):213-22.
7. Abramson B, Huckell V, Anand S, Forbes T, Gupta A, Harris K. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference: peripheral arterial disease - executive summary. *Can J Cardiol*. 2005;21(12):997-1006.
8. Criqui M, Langer R, Fronek A, Feigelson H, Klauber M, McCann T, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326(6):381-6.
9. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-206.
10. Bhatt D, Steg P, Ohman E, Hirsch A, Ikeda Y, Mas J, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9.

11. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* [Internet]. 10 agosto 2004 [citado 1 setiembre 2014];110(6):738-43. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15262830>
12. Hiatt W, Hoag S, Hamman R. Effect of Diagnostic Criteria on the Prevalence of Peripheral Arterial Disease The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* [Internet]. 1995;91(5):1472. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/91/5/1472.abstract>
13. Criqui M, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber M, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* [Internet]. 1985;71(3):510-5. Recuperado de: <http://circ.ahajournals.org/content/71/3/510.short>
14. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45(6):1185-91.
15. Kröger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2006;21(4):279-85. Recuperado de: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10654-006-0015-9#page-2>
16. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40.
17. Ramos R, Sala J, Vila J. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(3):305-11.
18. Vallina-Vázquez M, Vaquero-Lorenzo F, Álvarez-Salgado A, Ramos-Gallo M, Vicente-Santiago M, García J, et al. Estudio de prevalencia de isquemia crónica de miembros inferiores y de aneurisma de aorta abdominal en mayores de 65 años. *Angiología*. 2007;59(3):225-35.
19. Florés R, Alzamora M, Baena J, Pera G, Torán P, Ingla J. Infradiagnóstico de la arteriopatía periférica en la población española. Estudio ARTPER. *Med Clin*. 2010;135(7):306-9.
20. Suárez C, Manzano L, Mostaza J, Cairols M, Palma J, García I, et al. Prevalencia de enfermedad arterial periférica estimada mediante el índice tobillo-brazo en pacientes con síndrome metabólico. Estudio MERITO I. *Rev Clin Esp*. 2007;207:228-33.

21. Alvarez-Sabin J, Gil-Nunez A, Quintana M, Barbera G. Prevalence of asymptomatic peripheral artery disease in patients with non-cardioembolic ischemic stroke. *Neurología*. 2009;24:366-72.
22. Bertomeu V, Morillas P, Gonzalez-Juanatey J, Quiles J, Guindo J, Soria F, et al. Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients ≥ 40 years old admitted into hospital following an acute coronary event. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36:189-96.
23. Kannel W, McGee D. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(1):13-8.
24. Fowkes FG, Housley E, Cawood E, Macintayre C, Ruckley C, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991;20(2):384-92.
25. Baena-Díez JM, Vidal-Solsona M, Byram AO, González-Casafont I, Ledesma-Ulloa G, Martí-Sans N. The epidemiology of cardiovascular disease in primary care. The Zona Franca Cohort study in Barcelona, Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(11):1261-9.
26. Criqui MH. Peripheral arterial disease - epidemiological aspects. *Vasc Med*. 2001;6(1 suppl):3-7.
27. Agrawal K, Eberhardt RT. Contemporary Medical Management of Peripheral Arterial Disease. *Cardiol Clin*. Elsevier Inc; 2015;33(1):111-37.
28. Price JF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 1999;20:344-53.
29. Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink M-L, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1158-65.
30. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2004;5(4):189-93.
31. Criqui M, Denenberg J, Langer R, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: Importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*. 1997;2(3):221-6.

32. Ingolfsson IÖ, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in icelandic men 1968–1986: A strong relationship to smoking and serum cholesterol—The Reykjavik study. *J Clin Epidemiol*. Elsevier; 1 octubre 2015;47(11):1237-43.
33. Ridker P, Stampher M, Rifai N. Novel risk factors for atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285(19):2481-5.
34. Murabito J, D'Agostino R, Silbershatz H, Wilson W. Intermittent Claudication A Risk Profile From The Framingham Heart Study. *Circulation* [Internet]. 1997;96(1):44-9. Recuperat de: <http://circ.ahajournals.org/content/96/1/44.long>
35. Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, Van Ree JW, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease*. *Scand J Prim Health Care*. 1998;16(3):177-82.
36. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015;351:h4865.
37. Selvin E, Erlinger T. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
38. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SLR, Mosley TH, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med*. 2003;8:237-42.
39. White C. Intermittent Claudication. *N Engl J Med*. 2007;356(12):1241-50.
40. Wennberg P. Approach to the Patient With Peripheral Arterial Disease. *Circulation* [Internet]. 2013;128(20):2241-50. Recuperat de: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.000502>
41. McDermott M, Greenland P, Liu K, Guralnik J, Criqui M, Dolan N, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286(13):1599-606.
42. Olin J, Sealove B. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(7):678-92.

43. Hennion D, Siano K. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *Am Fam Physician*. 2013;88(5):306-10.
44. Hooi J, Kester A, Stoffers H, Rinkens P, Knottnerus J, Van Ree J. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(3):294-300.
45. Heald C, Fowkes F, Murray G, Price J, Collaboration ABI. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:61-9.
46. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014;(7):Art. No.:CD000990. Recuperat de: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=25037027>
47. Lyu X, Li S, Peng S, Cai H, Liu G, Ran X. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2015;(May 5. doi: 10.1111/1753-0407.12304. [Epub ahead of print]).
48. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Clinician's Corner. Peripheral Arterial Disease. *JAMA*. 2006;295(5):547-53.
49. Suarez C, Lozano F, Coordinadores, Bellmunt S, Camafort M, Díaz S, et al. Documento de consenso multidisciplinar entorno a la Enfermedad Arterial Periférica de extremidades inferiores. 1ª ed. Luzán 5 S, Editor. Madrid;2012.
50. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106.
51. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
52. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.

53. MUH (FV) 08/2013. Nota informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cilostazol (Ekistol, Pletal): Finalización de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo y restricciones de uso [Internet]. Recuperat de http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_08-2013-cilostazol.htm
54. MUH (FV) 14/2013. Nota informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cilostazol (Ekistol, Pletal): Calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario:1-3. [Internet]. Recuperat de http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_14-2013-cilostazol.htm.
55. Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-platelet therapy: Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(4):634-46.
56. AEMPS. Ficha técnica Ekistol (cilostazol) [Internet]. Recuperat de: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70125/FT_70125.pdf
57. Woo S, Kang W, Kwon K. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(4):246-52.
58. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference, 37th Edition. London: Pharmaceutical Press; 2011.
59. Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): Finalización de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo y restricciones de uso. Alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios nº 2013034. MUH (FV) 08/2013 [Internet]. Recuperat de: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_08-2013-cilostazol.htm
60. González GJ. Pentoxifilina: Revision de sus características farmacológicas y utilización en la práctica clínica. *Flebol y Linfología / Lect Vasc*. 2007;2(4):157-220.
61. AEMPS. Ficha técnica Elorgan (pentoxifilina) [Internet]. Recuperat de: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/54635/FT_54635.pdf
62. Le Dévéhat C, Khodabandehlou T, Mosnier M. Effect of naftidrofuryl on platelet aggregation in plasma from aspirin treated patients: an in vitro study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;22(3):197-204. 2000;22(3):197-204.

63. Lartigue-Mattei C, D'Athis P, Lhoste F, Tillement J. Pharmacokinetics and bioavailability of naftidrofuryl capsules in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1978;16(11):536-9.
64. Merck Serono. Praxilene Summary of Product Characteristics [Internet]. 2015. p. 1-4. Recuperat de: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1046>
65. Field M, Lohr K, Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, editors. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program.* Washington (DC): National Academy Press; 1990.
66. National Institute for Health and Clinical Excellence (November 2012) *The guidelines manual.* London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk [Internet]. Recuperat de: <http://publications.nice.org.uk/pmg6>
67. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *SIGN 50: a guideline developer's handbook.* Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. 2014;
68. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999;318(7182):527-30.
69. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ.* 1999;318(7183):593-6.
70. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply?». *Lancet.* 2005;365(9453):82-93.
71. Leach MJ, Segal L. Patient attributes warranting consideration in clinical practice guidelines, health workforce planning and policy. *BMC Health Serv Res.* 2011;11(1):221.
72. Van Wersch A, Eccles M. Involvement of consumers in the development of evidence based clinical guidelines: Practical experiences from the North of England evidence based guideline development programme. *Qual Heal Care.* 2001;10(1):10-6.
73. Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess (Rockv).* 2001;5(16):1-69.
74. Raine R, Sanderson C, Black N. Developing clinical guidelines: a challenge to current methods. *BMJ.* 2005;331(7517):631-3.

75. Levin A, Wheeler DC. A Fine Balance: Developing Clinical Practice Guidelines in Areas Where Evidence is Lacking. *Semin Dial.* 2015;(1):doi: 10.1111/sdi.12414. [Epub ahead of print].
76. Farquhar CM, Kofa EW, Slutsky JR. Clinicians' attitudes to clinical practice guidelines: a systematic review. *Med J Aust.* 2002;177(9):502-6.
77. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, et al. Adaptation of clinical guidelines: Literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Heal Care.* 2006;18(3):167-76.
78. ADAPTE Manual for Guideline Adaptation Version 1.0 [Internet]. 2007. Recuperat de: <http://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-manual-for-guideline.pdf>
79. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from: <http://www.g-i-n.net>.
80. Fervers B, Burgers J, Voellinger R, Brouwers M, Browman G, et al. ADAPTE Collaboration. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf.* 2011;20(3):228-36.
81. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490-4.
82. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to rate the strength of scientific evidence. *Evid Report/Technology Assess No 47* (Prepared by Res Triangle Institute–University North Carolina Evidence-based Pract Cent under Contract No 290-97-0011) AHRQ Publ No 02-E016 Rockville, MD. :Agency for Healthcare Research and Quality. April 2.
83. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Heal Serv Res.* 2004;4(1):38.
84. Baker A, Potter J, Young K, Madan I. The applicability of grading systems for guidelines. *J Eval Clin Pract.* 2011;17(4):758-62.
85. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6.

86. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE: What is «Quality of evidence» and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336(7651):995-8.
87. Cassar K. Peripheral arterial disease. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:211-85.
88. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist G, Liberati A, et al. GRADE : going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51.
89. The 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;12(1):18-23.
90. The AGREE Collaboration. The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument, 2001. London: The AGREE Research Trust. Recuperat de: www.agreetrust.org
91. 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. *J Clin Epidemiol*. desembre 2010;63(12):1308-11.
92. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J*. 2010;182:E839-42.
93. AGREE Next Steps Consortium (2009). El Instrumento AGREE II Versió electrònica. Consultat al febrer de 2013 de <http://www.agreetrust.org>; Versión en español: <http://www.guiasalud.es>;
94. Burls A. AGREE II-improving the quality of clinical care. *Lancet*. 2010;376(9747):1128-9.
95. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The Prisma Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (Reprinted from *Annals of Internal Medicine*). *Phys Ther*. 2009;89(9):873-80.
96. NICE Clinical Guideline 147. Lower limb peripheral arterial disease. Diagnosis and management. [Internet]. 2012. p. 1-299. Recuperat de: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg147>
97. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. NICE technology appraisal guidance 223. May 2011. [Internet]. 2011. Recuperat de: www.nice.org.uk/guidance/TA223

98. Haute Autorité de Santé. Arteriopathie oblitérante des membres inférieurs - mars 2007. Guide - Affection de longue durée. *J Mal Vasc.* 2008;33(2):79-88.
99. Haute Autorité de Santé. HAS 2006 Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs. *J Mal Vasc.* 2006;31(4):206-17.
100. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman J a, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelin. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):2020-45.
101. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery,Soci. *J Am Coll Cardiol.*2006;47(6):e1-192.
102. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatm. *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851-906.
103. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e669S - 90S.
104. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of peripheral arterial disease. (SIGN Guideline No 89). 2006;(October). Recuperat de: <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/89/index.html>
105. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S(Tasc II):S5-67.
106. American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Methodology Manual and Policies From the ACCF / AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol Circ.* 2010;(June):1-88.

107. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):53S - 70S.
108. Nouyrigat E, Laurence M. Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Décembre 2010 [Internet]. Recupérat de: www.has-sante.fr.
109. NICE Clinical Guideline 127. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. 2011;(August):1-36. Recupérat de: <http://www.nice.org.uk/CG127>
110. NICE Clinical Guideline 87. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. 2010;(May 2009):1-49. Recupérat de: <http://www.nice.org.uk/cg87>
111. NICE Clinical Guideline 67. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and. 2010;(March):1-43. Recupérat de: <http://www.nice.org.uk/cg67>
112. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes (SIGN Guidelines N° 116). 2010;2-17. Recupérat de: www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf
113. Acuña-Izcaray A, Sánchez-Angarita E, Plaza V, Rodrigo G, De Oca MM, Gich I, et al. Quality assessment of asthma clinical practice guidelines: A systematic appraisal. *Chest*. 2013;144(2):390-7.
114. Rohde A, Worrall L, Le Dorze G. Systematic review of the quality of clinical guidelines for aphasia in stroke management. *J Eval Clin Pract*. 2013;19(6):994-1003.
115. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(6):e58.
116. Knai C, Brusamento S, Legido-Quigley H, Saliba V, Panteli D, Turk E, et al. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy (New York)*. 2012;107(2-3):157-67.
117. Hazlewood GS, Akhavan P, Schieir O, Marshall D, Tomlinson G, Bykerk V, et al. Adding a «GRADE» to the quality appraisal of rheumatoid arthritis guidelines identifies limitations beyond AGREE-II. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(11):1274-85.

118. Alarcon JD, Rubiano AM, Chirinos MS, Valderrama A, Gich I, Bonfill X, et al. Clinical practice guidelines for the care of patients with severe traumatic brain injury: a systematic evaluation of their quality. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(2):311-9.
119. Polus S, Lerberg P, Vogel J, Watananirun K, Souza JP, Mathai M, et al. Appraisal of WHO guidelines in maternal health using the AGREE II assessment tool. *PLoS One.* 2012;7(8):8-12.
120. Corriere MA, Avise JA, Peterson LA, Stafford JM, Easterling D, Boone DS, et al. Exploring patient involvement in decision making for vascular procedures. *J Vasc Surg.* Elsevier; 30 juny 2015;
121. Ferket BS, Spronk S, Colkesen EB, Hunink MGM. Systematic review of guidelines on peripheral artery disease screening. *Am J Med.* 2012;125(2):198-208.e3.
122. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM, et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA.* 2001;286(12):1461-7.
123. Rios LP, Ye C, Thabane L. Association between framing of the research question using the PICOT format and reporting quality of randomized controlled trials. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:11.
124. Thabane L, Thomas T, Ye C, Paul J. Posing the research question: Not so simple. *Can J Anesth.* 2009;56(1):71-9.
125. Brian Haynes R. Forming research questions. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(9):881-6.
126. Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Heal Serv Res.* 2005;5(1):25.
127. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med.* 2013;6(1):50-4.
128. Shaneyfelt T, Mayo-smith MF, Rothwangl J. Are Guidelines Following Guidelines ? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA.* 1999;281(20):1900-5.
129. Mendelson TB, Meltzer M, Campbell EG, Caplan AL, Kirkpatrick JN. Conflicts of interest in cardiovascular clinical practice guidelines. *Arch Intern Med.* 2011;171(6):577-84.

130. Lo B. Serving two masters_conflicts of interest in academic medicine. *N Engl J Med.* 2010;362(8):669-71.
131. Perez P, Esteban C, Sauquillo JC, Yeste M, Manzano L, Mujal A, et al. Cilostazol and outcome in outpatients with peripheral artery disease. *Thromb Res.* Elsevier Ltd; 2014;134(2):331-5.
132. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines. EMA/98571/2013. [Internet]. 2013. Recuperat de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/03/WC500140672.pdf
133. MUH (FV) 09/2011. Nota informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): Reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo. [Internet]. Recuperat de:http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_09-2011.htm
134. Monreal M, Alvarez L, Vilaseca B, Coll R, Suárez C, Toril J, et al. Clinical outcome in patients with peripheral artery disease. Results from a prospective registry (FRENA). *Eur J Intern Med.* maig 2008;19(3):192-7.
135. Aguilar E, García-Díaz AM, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Álvarez LR, Piedecausa M, Arnedo G, et al. Clinical outcome of stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease, and atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2012;130(3):390-5.
136. Roa L, Monreal M, Carmona J, Aguilar E, Coll R, Suárez C, et al. Treatment inertia in secondary prevention of cardiovascular disease. FRENA registry. *Med Clin.* 2010;134(2):57-63.
137. López-Jiménez L, Camafort M, Tiberio G, Carmona J, Guijarro C, Martínez-Peñalver F, et al. Secondary prevention of arterial disease in very elderly people: results from a prospective registry (FRENA). *Angiology.* 2008;59(4):427-34.
138. Gadelha T, Bisbe J, Toril J, Alcalá J, Monreal M, FRENA Investigators. Major bleeding events in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease: findings from the FRENA registry. *J Thromb Haemost.* 2009;7(8):1414-6.
139. Suriñach JM, Álvarez LR, Coll R, Carmona JA, Sanclemente C, Aguilar E, et al. Differences in cardiovascular mortality in smokers, past-smokers and non-smokers. Findings from the FRENA registry. *Eur J Intern Med.* European Federation of Internal Medicine; 2009;20(5):522-6.

140. Alvarez LR, Balibrea JM, Suriñach JM, Coll R, Pascual MT, Toril J, et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;20(3):486-95.
141. Barba R, Bisbe J, Pedrajas JNA, Toril J, Monte R, Muñoz-Torrero JFS, et al. Body mass index and outcome in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease: findings from the FRENA registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(4):457-63.
142. Muñoz-Torrero J, Escudero D, Suárez C, Sanclemente C, Pascual M, Zamorano J, et al. Concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease in the factores de Riesgo y Enfermedad Arterial (FRENA) registry. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57(1):13-9.
143. Garcia-Diaz AM, Marchena PJ, Toril J, Arnedo G, Muñoz-Torrero JFS, Yeste M, et al. Alcohol consumption and outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg. Elsevier Inc.;* 2011;54(4):1081-7.
144. Camafort M, Álvarez-Rodríguez LR, Muñoz-Torrero JFS, Sahuquillo JC, López-Jiménez L, Coll R, et al. Glucose control and outcome in patients with stable diabetes and previous coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease. Findings from the FRENA Registry. *Diabet Med.* 2011;28(1):73-80.
145. Sanclemente C, Yeste M, Carmen S, Coll R, Aguilar E, Sahuquillo JC. Predictors of outcome in stable outpatients with peripheral artery disease. *Intern Emerg Med.* 2014;9(1):69-77.
146. Nenci GG, Gesele P, Agnelli G, Ballatori E. Effect of pentoxifylline on platelet aggregation. *Pharmatherapeutica. ENGLAND;* 1981;2(8):532-8.
147. Johnsson R, Harjola P, Siltanen P. Effect of pentoxifylline on red cell flexibility in arteriosclerotic patients and in patients with heart valve prosthesis. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1981;(156):297-300.
148. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. *Gen Pharmacol.* 1997;29(2):181-96.
149. Aviado D, Porter J. Pentoxifylline: a new drug for the treatment of intermittent claudication. Mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy.* 1984;4(6):297-307.
150. Słoczyńska K, Kózka M, Pękała E, Marchewka A, Marona H. In vitro effect of pentoxifylline and lisofylline on deformability and aggregation of red blood cells from healthy subjects and patients with chronic venous disease. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(1):129-35.

151. Osadchii O. Myocardial phosphodiesterases and regulation of cardiac contractility in health and cardiac disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(3):171-94.
152. AEMPS. Ficha técnica Hemovas (pentoxifilina) [Internet]. Recuperat de: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63374/FT_63374.pdf
153. AEMPS. Ficha técnica Nelorpin (pentoxifilina) [Internet]. Recuperat de: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64265/FT_64265.pdf
154. AEMPS. Ficha técnica Pentoxifilina Alter [Internet]. Recuperat de: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64745/FT_64745.pdf
155. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg.* 2012;99(12):1630-8.
156. Salhiyyah K, Forster R, Senanayak E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels J. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD005262.
157. Salhiyyah K, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels J. Pentoxifylline for intermittent claudication. A critical review. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;(1):Art. No.: CD005262. DOI: 10.1002/14651858.CD005262. Recuperat de: <http://www.bibliotecacochrane.com/PDF/CD005262.pdf>
158. Yan C, Miller C, Abe J. Regulation of phosphodiesterase 3 and inducible cAMP early repressor in the heart. *Circ Res.* 2007;100(4):489-501.
159. Teerlink J, Metra M, Zacà V, Sabbah H, Cotter G, Gheorghide M, et al. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes . Traditional agents and beyond. *Hear Fail Rev.* 2009;14(4):243-53.
160. Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, Boissel J, Nony P. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005;(1):Art. No.: CD002230. DOI: 10.1002/14651858.CD002230. Recuperat de: <http://www.bibliotecacochrane.com/control.php?URL=/PDF/CD002230.pdf>
161. Gillings D. Pentoxifylline and Intermittent Claudication: Review of Clinical Trials and Cost-Effectiveness Analyses. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25(Suppl. 2):S44-50.

162. Squires H, Simpson E, Meng Y, Harnan S, Stevens JW, Wong R, et al. A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011;15(40).
163. Meng Y, Squires H, Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Thomas S, et al. Cost-Effectiveness of Cilostazol, Naftidrofuryl Oxalate, and Pentoxifylline for the Treatment of Intermittent Claudication in People With Peripheral Arterial Disease. *Angiology*. 2014;65(3):190-7.
164. Jones W, Schmit K, Vemulapalli S, Subherwal S, Patel M, Hasselblad V, et al. Treatment Strategies for Patients With Peripheral Artery Disease. Comparative Effectiveness Review No. 118. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007- 10066-I.) AHRQ Publication No. 13-EHC090-EF. Rockville, MD. :Agency Healthcare Research and Quality; May 2013. Recuperat de: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
165. Chi Y-W, Lavie CJ, Milani R V, White CJ. Safety and efficacy of cilostazol in the management of intermittent claudication. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1197-203.
166. Packer M, Carver J, Rodeheffer R, Ivanhoe R, DiBianco R, Zeldis S, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991;325(21):1468-75.
167. Champion S, Lapidus N, Cherié G, Spagnoli V, Oliary J, Solal A. Pentoxifylline in heart failure: a meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(4):159-62.
168. Roset P. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication (*Br J Surg* 2012; 99: 1630-1638). *Br J Surg*. 2013;100(13):1838.
169. Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, et al. Authors' reply: systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication (*Br J Surg* 2012; 99: 1630-1638). *Br J Surg*. 2013;100(13):1838-9.
170. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease. CPMP/EWP/714/98 rev 1. 2002; Recuperat de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003341.pdf

171. Baigent C, Keech A, Kearney P, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
172. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Goto S, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J*. 2014;1-9.

ANNEXES

- 1. Col·laboració ADAPTE: Eines**
- 2. Instrument AGREE II**
- 3. Seven point AGREE-II Score calculator**

ANNEX 1.

COL·LABORACIÓ ADAPTE: EINES

Guideline Adaptation: A Resource Toolkit



| Prepared by the ADAPTE Collaboration 2009
| (www.adapte.org)
| Version 2.0

Copyright

The ADAPTE Manual and Resource Toolkit should be referenced as follows:

The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from: <http://www.g-i-n.net>.

For other intended uses (reproduction, publication, translation), please contact the G-I-N Office (office@g-i-n.net).

© Copyright 2010 Guideline International Network

The ADAPTE Collaboration

The ADAPTE Collaboration is an international collaboration of researchers, guideline developers, and guideline implementers who aim to promote the development and use of clinical practice guidelines through the adaptation of existing guidelines. The group's main endeavour is to develop and validate a generic adaptation process that will foster valid and high-quality adapted guidelines as well as the users' sense of ownership towards of the adapted guideline.

A more detailed history of the ADAPTE collaboration is provided at the end of the document.

Following the finalization of the ADAPTE Manual and Resource Toolkit and their evaluation, the ADAPTE Collaboration dissolved and transferred the ADAPTE process and its resources to the Guidelines International Network (G-I-N) to facilitate its dissemination.

As of February 2010, G-I-N (www.g-i-n.net) will make this version of the ADAPTE Manual and Resource Toolkit (version 2.0) available for free on its website. G-I-N will establish an Adaptation working group to support groups undertaking or planning to undertake guideline adaptation and to handle further developments and refinements of the ADAPTE Manual and Resource.

Individuals interested in participating in the activities of the adaptation working group should contact the G-I-N Office.

Disclaimer

The ADAPTE process has been thoroughly developed and care has been taken in the preparation of the information contained in this document. Nonetheless, any person seeking to apply or consult this resource toolkit is expected to use independent judgment in his own context. The ADAPTE Collaboration makes no representation or warranties of any kind whatsoever regarding the content or use or application of the ADAPTE process and disclaims any responsibility for the application or use of the manual or resource toolkit in any way.

Contributors to the ADAPTE Manual and Resource Toolkit

In alphabetical order:

Melissa Brouwers, PhD	Program in Evidence-based Care - Cancer Care Ontario, McMaster University, Hamilton, Canada; Cancer Guidelines Action Group - Canadian Partnership Against Cancer
George Browman, MD	British Columbia Cancer Agency, Victoria, Canada; Cancer Guidelines Action Group - Canadian Partnership Against Cancer
Jako Burgers, MD, PhD	Dutch Institute for Healthcare Improvement, CBO – Utrecht, The Netherlands
Bernard Burnand, MD, MPH	Health Care Evaluation Unit and Clinical Epidemiology Centre, IUMSP; DUMSC Hospices, CHUV and Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne – Lausanne, Switzerland
Martin Coulombe, MSc, MAP	Direction de la lutte contre le cancer, Ministère de la santé et des services sociaux – Québec, Canada
Béatrice Fervers, MD, MSc	Centre Léon Bérard – Lyon, France
Ian D. Graham, PhD	School of Nursing, University of Ottawa; Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Canada; Cancer Guidelines Action Group - Canadian Partnership Against Cancer
Margaret B. Harrison, RN, PhD	School of Nursing, Queen’s University, Kingston, Canada; Cancer Guidelines Action Group – Canadian Partnership Against Cancer
Margaret Haugh, PhD	Fédération des centres de lutte contre le cancer; Centre Léon Bérard – Lyon, France
Jean Latreille, MDCM, FRCP(C)	Direction de la lutte contre le cancer, Ministère de la santé et des services sociaux, Québec; Centre intégré de lutte contre le cancer, Hôpital Charles Lemoyne; Université de Sherbrooke; Canadian Partnership Against Cancer
Najoua Mlika-Cabanne, MD, PhD	Haute autorité de santé, Service des Recommandations Professionnelles – Paris, France
Louise Paquet, MSc	Direction de la lutte contre le cancer; Ministère de la santé et des services sociaux, Québec
Mireille Poirier, BPharm, MSc	Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire de Québec – Québec, Canada
Raghu Rajan	McGill University Hospital Centre, Comité d’évolution de la pratique en oncologie – Montréal, Canada
Magali Remy Stockinger	Guidelines International Network
Sarah Rosen	Fédération des centres de lutte contre le cancer; Centre Léon Bérard – Lyon, France
Anita Simon	Alberta Cancer Board, Knowledge Management Team – Calgary, Canada
Joan Van den Hock	CAN-ADAPTE project - Canadian Partnership Against Cancer
Joan Vlayen	Catholic University of Leuven – Leuven, Belgium
Louise Zitzelsberger, PhD	Cancer Guidelines Action Group - Canadian Partnership Against Cancer

Table of Contents

ADAPTE Methodology – Recommendations For Use.....	6
Executive Summary	7
Summary of the ADAPTE process.....	8
Introduction	9
PHASE ONE – SET-UP.....	12
1.1 Preparation Module	12
Step 1. Establish an organizing committee.....	12
Step 2. Select a guideline topic.....	12
Step 3. Check whether adaptation is feasible	13
Step 4. Identify necessary resources and skills.....	13
Step 5. Complete tasks for the set-up phase.....	14
Step 6. Write adaptation plan	15
PHASE TWO – ADAPTATION.....	17
2.1 Scope and Purpose Module.....	17
Step 7. Determine the health questions	17
2.2 Search and Screen Module	19
Step 8. Search for guidelines and other relevant documents.....	19
Step 9. Screen retrieved guidelines	20
Step 10. Reduce a large number of retrieved guidelines.....	21
2.3 Assessment Module	23
Step 11. Assess guideline quality	23
Step 12. Assess guideline currency.....	25
Step 13. Assess guideline content.....	26
Step 14. Assess guideline consistency.....	30
Step 15. Assess acceptability and applicability of the recommendations	31
2.4 Decision and Selection Module	33
Step 16. Review assessments	33
Step 17. Select between guidelines and recommendations to create an adapted guideline	34
2.5 Customization Module.....	37
Step 18. Prepare draft adapted guideline	37
PHASE THREE - FINALIZATION	39
3.1 External Review and Acknowledgement Module.....	39
Step 19. External review - target audience of the guideline	39
Step 20. Consult with endorsement bodies.....	40
Step 21. Consult with source guideline developers	40
Step 22. Acknowledge source documents	40
3.2 Aftercare Planning Module.....	42
Step 23. Plan for aftercare of the adapted guideline	42
3.3 Final Production Module.....	44
Step 24. Produce final guidance document.....	44

Glossary	45
Detailed History of the ADAPTE Collaboration.....	49
References	52
Tool 1: Guideline Development and Implementation Resources.....	54
Tool 2: Search Sources and Strategies	55
Tool 3: Sample Declaration of Conflict of Interest	58
Tool 4: Consensus Process Resources	62
Tool 5: Example of Work Plan – Cervical Cancer Screening Guidelines Panel.....	63
Tool 6: PIPOH	66
Tool 7: Table for Summarizing Guideline Characteristics.....	71
Tool 8: Table for Summarizing Guideline Content.....	72
Tool 9: AGREE Instrument	73
Tool 10: AGREE Inter-rater Agreement Spreadsheet and AGREE Score Calculation Spreadsheet	75
Tool 11: Sample Currency Survey of Guideline Developers.....	76
Tool 12: Sample Recommendation Matrix.....	77
Tool 13: Evaluation Sheet – Search and Selection of Evidence.....	85
Tool 14: Evaluation Sheet – Scientific Validity of Guidelines (Consistency between Evidence, Its Interpretation and Recommendations)	87
Tool 15: Evaluation sheet – Acceptability/Applicability	89
Tool 16: Checklist of Adapted Guideline Content.....	90
Tool 17: Sample External Review Surveys.....	91
Tool 18: Table for Reporting on Results of Update Process	95

ADAPTE Methodology – Recommendations for Use

December 2009

The following recommendations for use of the ADAPTE methodology and resource are based on the results of an evaluation conducted on the draft manual and toolkit. The evaluation consisted of a two part survey: upon requesting the ADAPTE resource, potential users were sent the short version and a survey asking their impressions of the resource, and the proposed process. Upon receipt of the survey by the evaluation team, users were then sent the full resource and another survey. Feedback on the methodology and toolkit was largely positive – potential users felt the process, the modules and the toolkit were clearly laid out and comprehensive¹. The following are in response to complexity of the process as identified by users:

- **Learning Curve:** efficient use of any new methodology requires the user to invest time and energy in learning the process until it becomes familiar. Even for guideline developers who will be conversant with many of the steps in this methodology, there are new processes to consider and learn. The first use of the methodology will likely not result in any time savings with respect to overall development time.
- **Additional Resources:** while the manual describes the adaptation process in some detail, some users, especially those with little guideline development expertise, may wish to consult additional resources. Tool 1 provides a listing of resources that users may find helpful. Users may also consider contacting the G-I-N office to be guided towards other resources.
- **Dedicated Project Coordinator:** like with de novo guideline development, there is a significant amount of work involved in managing the guideline adaptation process especially for small groups or those with little experience in guideline development. An individual should be identified as responsible for organizing meetings, managing documents, recording decisions and ongoing communication with the panel on the status of the project and remaining work.
- **Context of Use – Development versus Implementation:** the ADAPTE methodology presented in this manual facilitates the development of a guideline; only a small section towards the end of the manual deals with implementation issues. Thus, use of the ADAPTE methodology outside of a guideline development organization will require early consideration of issues around implementation and adoption of the final product, e.g., available human and material resources, barriers assessments, and strategies for uptake of the new guideline.

Executive Summary

The development and updating of high-quality practice guidelines require substantial resources, and most organisations are under pressure to produce more guidelines in a shorter time with increasingly limited resources. In order to take advantage of existing guidelines and reduce the duplication of effort, guideline adaptation has been proposed as an option for guideline development.

The **ADAPTE process** provides a systematic approach to adapting guidelines produced in one setting for use in a different cultural and organizational context. The process has been designed to ensure that the adapted guideline not only addresses specific health questions relevant to the context of use but also is suited to the needs, priorities, legislation, policies, and resources in the targeted setting. The ADAPTE process has been developed to meet the needs of different user groups, including guideline developers, health care providers, and policy makers at the local, national, and international level, as well as groups with lesser or greater resources interested in developing or implementing guidelines. The process is designed to be flexible, depending on the application. The transparent and explicit reporting of the adaptation process followed will enhance the quality and validity of the adapted guideline.

The adaptation process consists of three main phases (Set-up Phase, Adaptation Phase, and Finalization Phase), each with a set of modules (see Figure on next page).

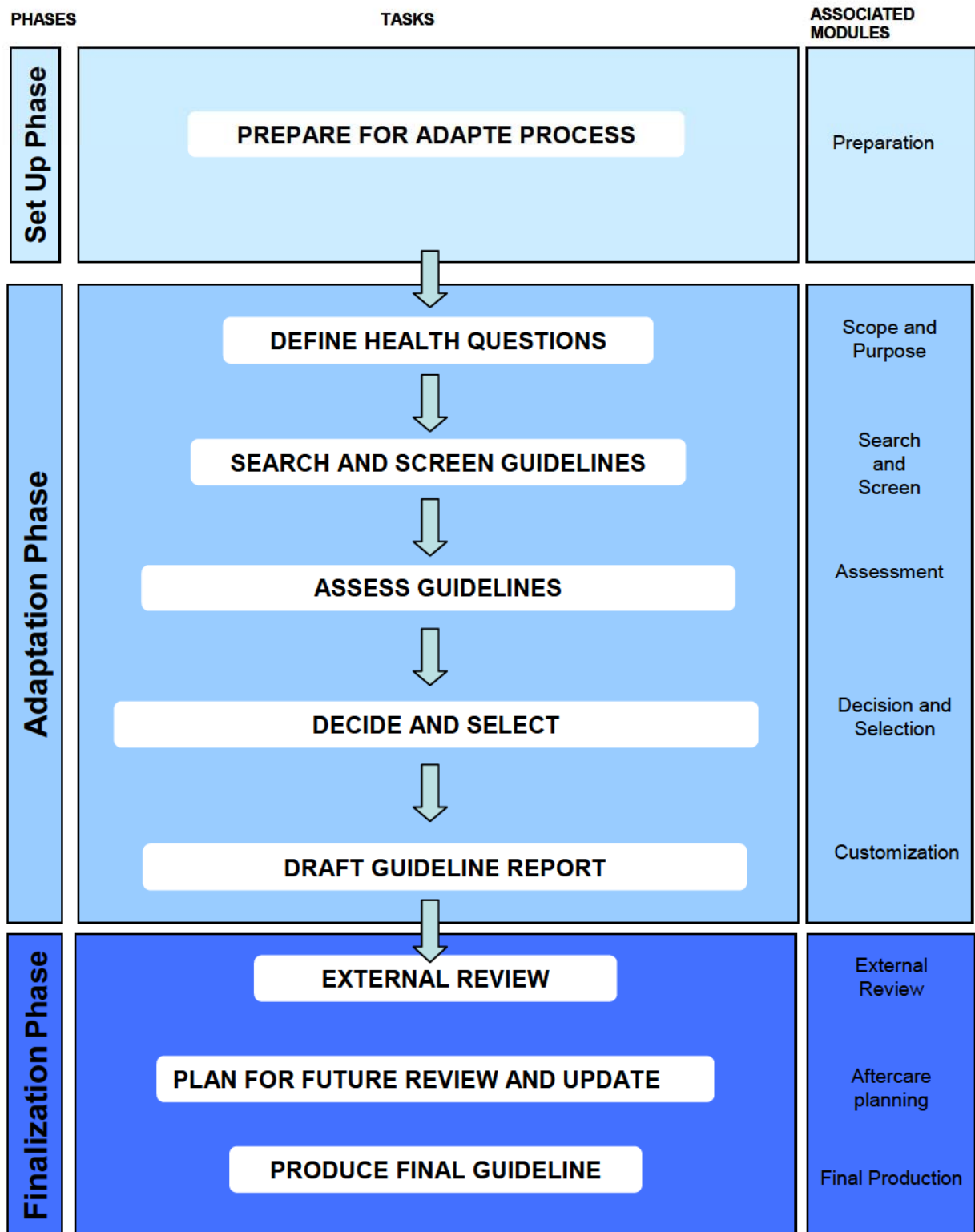
Set-up Phase: Outlines the necessary tasks to be completed prior to beginning the adaptation process (e.g., identifying necessary skills and resources).

Adaptation Phase: Assists users through the process of selecting a topic to identifying specific health questions; searching for and retrieving guidelines; assessing the consistency of the evidence and the guideline quality, currency, content, and applicability; decision making around adaptation; and preparing the draft adapted guideline.

Final Phase: Guides the user through the process of obtaining feedback on the document from stakeholders impacted by the guideline, consulting with the developers of source guidelines used in the adaptation process, establishing a process for the review and updating of the adapted guideline, and creating a final document.

The ADAPTE process is supported by resources, in particular the present resource toolkit and related tools, to facilitate its application. Each module of the resource toolkit provides a detailed description of the steps, the products and deliverables, and the skills and organizational requirements. An example, the adaptation of guidelines for cervical cancer screening, is provided throughout the modules.

Summary of the ADAPTE process



SET UP PHASE

Preparation Module

Tool 1: Guideline Development and Implementation Resources

Organization Name	URL	Resources/References
National Health and Medical Research Council (Australia)	http://www.nhmrc.gov.au	Handbook series on preparing clinical practice guidelines – 6 toolkits
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	http://www.sign.ac.uk	SIGN Guideline Development Handbook: SIGN 50
National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)	http://www.nice.org.uk	“Using guidance” – section on implementation How we work – Developing NICE clinical guidelines
French National Authority for Health (HAS)	http://has-sante.fr	Les Recommandations pour la pratique clinique - Bases méthodologiques pour leur réalisation en France Efficacité des méthodes de mise en oeuvre des recommandations médicales
Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)	http://www.gradeworkinggroup.org	See the GRADE website for a list of publications and a toolbox
New Zealand Guideline Group	http://www.nzgg.org.nz	Evidence Resources section has resources on developing guidelines, assessing guidelines and tools
Joanna Briggs Institute (JBI)	http://joannabriggs.edu.au/pubs/	FAME system for assigning a level of evidence to conclusions in JBI systematic reviews.
Registered Nurses Association of Ontario	http://www.mao.org	Registered Nurses Association of Ontario. Toolkit: implementation of clinical practice guidelines. Toronto, Canada: Registered Nurses Association of Ontario; 2002.
NHS Centre for Reviews and Dissemination (UK)	http://www.york.ac.uk/inst/crd/	NHS Centre for Reviews and Dissemination. Getting evidence into practice. <i>Eff Health Care</i> 1999;5 (1):1-16.
DSI Institut for Sundhedsvaesen (Denmark)	http://www.dsi.dk	Thorsen T, Makela M. editors Changing professional practice: theory and practice of clinical guidelines implementation. DSI rapport 99.05. Copenhagen, Denmark: Danish Institute for Health Services Research and Development; 1999.
Veterans Health Administration (USA)	http://www1.va.gov/health/	Veterans Health Administration. Putting clinical practice guidelines to work in the Department of Veterans Affairs: A guide for action.
Yale University School of Medicine (USA)	http://www.biomedcentral.com/1472-6947/5/23	Shiffman R, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, Hsiao A, Michel G, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline development. <i>BMC Med Inform Decis Mak.</i> 2005;5:23.

SET UP PHASE

Preparation Module

Tool 2: Search Sources and Strategies

Sources for existing guidelines

Guideline sources include both print publications and Web sites such as those for guideline clearinghouses and known developers as well as electronic databases, the reference lists in retrieved guidelines (hand searches), and panel members' recommendations.

Increasingly, guideline developers are posting their guidelines directly on the Web. This avoids delays in waiting for journals to publish guidelines, permits the rapid updating of guidelines, and reduces dissemination costs. However, when guidelines are posted directly to the Web, there is a greater chance that they may not be indexed in commonly consulted databases such as MEDLINE.

Guideline clearinghouses and sources for systematic reviews and health technology assessments (list is not exhaustive)

Guideline Internet Sites	URL
National Guidelines Clearinghouse (NGC)	http://www.guideline.gov/
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/
Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines	http://www.gacguidelines.ca
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	http://www.icsi.org/knowledge/
National Institute for Clinical Evidence (NICE)	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=ourguidance
New Zealand Guidelines Group	http://www.nzgg.org.nz
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	http://www.cadth.ca/
Canadian Medical Association Infobase	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
The Cochrane library	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME
Food and Drug Administration	http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm
Centre for Reviews and Dissemination Health Technology Assessment Database	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#HTA
Directory of evidence-based information Web sites	http://132.203.128.28/medecine/repertoire/repertoire.asp
Haute Autorité de Santé (HAS)	http://has-sante.fr/anaes/anaesparametrage.nsf/Page?ReadForm&Section=/anaes/SiteWeb.nsf/wRubriquesID/APEH-3YTFUH?OpenDocument&Default=y&

SET UP PHASE

Preparation Module

Guideline Internet Sites	URL
CHU de Rouen - Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)	http://doccismef.chu-rouen.fr/servlets/Simple?Mot=recommandations+professionnelles&aff=4&tri=50&datt=1&debut=0&rechercher.x=29&rechercher.y=18
Bibliothèque médicale AF Lemanissier	http://www.bmlweb.org/consensus.html
Direction de la lutte contre le cancer - Ministère de la santé et des services sociaux du Québec	http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/index.php?id=76,105,0,0,1,0
SOR :Standards, Options et Recommandations	http://www.fnclcc.fr/-sci/sor/index.htm
Registered Nurses Association of Ontario	http://www.mao.org
Agency for Quality in Medicine	http://www.aeqz.de
Finnish Medical Society Duodecim	http://www.kaypahoito.fi
American Society of Clinical Oncology	http://www.asco.org
Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative	http://cancercare.on.ca
National Cancer Institute	http://www.cancer.gov
National Comprehensive Cancer Network	http://www.nccn.org
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)	http://afssaps.sante.fr

Retrieved references can be saved directly into reference software. The search strategy used (e.g., list of sources and terms) and the original locations and/or sources of the guidelines should all be documented.

Choosing inclusion/exclusion criteria for guideline selection

The chair or the panel will need to decide on some initial inclusion/exclusion criteria that will assist in the search and retrieval of guidelines. Some of the criteria that might be used include:

- Selecting only evidence-based guidelines (guideline must include a report on systematic literature searches and explicit links between individual recommendations and their supporting evidence)
- Selecting only national and/or international guidelines
- Specifying a range of dates for publication
- Selecting only those published since an important review was published

SET UP PHASE

Preparation Module

- Selecting peer reviewed publications only
- Selecting guidelines written in a particular language
- Excluding guidelines written by a single author not on behalf of an organization – in order to be valid and comprehensive, a guideline ideally requires multidisciplinary input
- Excluding guidelines published without references – as the panel needs to know whether a thorough literature review was conducted and whether current evidence was used in the preparation of the recommendations

SET UP PHASE Preparation Module

Tool 3: Sample Declaration of Conflict of Interest

CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURE DECLARATION

NAME _____

NAME OF PANEL _____

DATE _____

The following questions are designed to allow participants in the guideline appraisal group to disclose any real or apparent conflict(s) of interest with respect to their activities in guideline development. Conflicts of interest include the appraisers' participation in the development or endorsement of any of the guidelines that are being reviewed for the purpose of this project. They may also involve relationships with pharmaceutical companies or other corporations whose products or services are related to the guideline topics. Financial interests or relationships requiring disclosure include but are not limited to honoraria, consultancies, employment, or stock ownership.

The intent of the disclosure declaration is to have the participants in guideline appraisal identify any potential conflict(s) in relation to any of the guidelines that are under consideration in order that appraisal group members can form their own judgments, while taking the conflict(s) of interest of other group members into consideration.

Please answer each of the following questions by circling either "NO" or "YES". If you answer "YES" to any question, please describe the nature of the interest and/or relationship, and identify the relevant commercial entity.

1. PARTICIPATION IN GUIDELINE DEVELOPMENT

Have you been involved in the development on any of the guidelines under review (e.g., a member of the guideline development committee)?

NO YES

If YES, please identify the guideline and describe your involvement:

Title of the guideline:

2. GUIDELINE ENDORSEMENT

Have you directly participated in any processes to formally endorse any of the guidelines under review?

SET UP PHASE

Preparation Module

NO YES

If YES, please identify the guideline and describe your involvement:

Title of the guideline:

3. EMPLOYMENT

Are you or have you been employed by a guideline developer or an entity having a commercial interest in any of the guidelines under consideration?

NO YES

If YES, please describe:

4. CONSULTANCY

Have you served as a consultant for any guideline developer or an entity having a commercial interest in any of the guidelines under consideration?

NO YES

If YES, please describe:

5. OWNERSHIP INTERESTS – PART A

Do you have any ownership interests (including stock options) in any entity, the stock of which is not publicly traded, which has a commercial interest in any of guidelines under consideration?

NO YES

If YES, please describe:

SET UP PHASE
Preparation Module

6. OWNERSHIP INTERESTS – PART B

Do you have any ownership interests (including stock options but excluding indirect investments through mutual funds and the like) valued at \$1500 or more in any entity that has a commercial interest in any of the guidelines under consideration?

NO YES

If YES, please describe:

7. RESEARCH FUNDING

Are you currently receiving or have you received research funding from any entity that has a commercial interest in any of the guidelines under consideration?

NO YES

If YES, please describe:

8. HONORARIA

Have you been paid honoraria or received gifts of value equal to or greater than \$3500 per year or \$7500 over a three-year period from a guideline developer or an entity having a commercial interest in any of the guidelines under consideration or from the developers of any of the guidelines under consideration?

NO YES

If YES, please describe:

SET UP PHASE
Preparation Module

9. OTHER POTENTIAL CONFLICT(S) OF INTEREST

SIGNATURE _____

DATE (Please print) _____

SET UP PHASE

Preparation Module

Tool 4: Consensus Process Resources

References

Pagliari C, Grimshaw J. Impact of group structure and process on multidisciplinary evidence-based guideline development: an observational study. *J Eval Clin Pract.* 2002;8(2):145-53.

Raine R, Sanderson C, Hutchings A, Carter S, Larkin K, Black N. An experimental study of determinants of group judgments in clinical guideline development. *Lancet.* 2004;364(9432):429-37.

Hutchings A, Raine R. A systematic review of factors affecting the judgments produced by formal consensus development methods in health care. *J Health Serv Res Policy.* 2006;11(3):172-9.

SET UP PHASE

Preparation Module

Tool 5: Example of Work Plan – Cervical Cancer Screening Guidelines Panel

Guideline Phases		Tasks	Assigned To	Corresponding Modules	Timeline
Preliminary Phase		<ul style="list-style-type: none"> Decide on broad topic area Assess feasibility of adaptation Identify needed resources Establish multidisciplinary panel Write protocol Identify endorsing body Discuss authorship and accountability Discuss dissemination and implementation 	<ul style="list-style-type: none"> Organizing committee 	Preparation Module	Month 1
Adaptation Phase	Initial Meeting (or conference call)	<ul style="list-style-type: none"> Decide on terms of reference/consensus process Establish guideline inclusion/exclusion criteria Help identify key search terms Help identify key documents/ sources 	<ul style="list-style-type: none"> Organizing committee Organizing committee Resource team Resource team 	Preparation Module	
		<ul style="list-style-type: none"> Refine topic area 	<ul style="list-style-type: none"> Panel 	Scope and Purpose Module	
		<ul style="list-style-type: none"> Complete guideline search Narrow list of CPGs (if needed) 	<ul style="list-style-type: none"> Resource team Organizing committee/ resource team 	Search and Screen Module	

SET UP PHASE

Preparation Module

Guideline Phases		Tasks	Assigned To	Corresponding Modules	Timeline
		<ul style="list-style-type: none"> Complete AGREE appraisal Assess guideline currency Complete evaluations (literature search and evidence, consistency of evidence and conclusions, conclusions and recommendations) for all recommendations (optional) Prepare recommendations matrix Assess acceptability 	<ul style="list-style-type: none"> Panel Resource team Panel member(s) Resource team plus 1 clinician to review Panel 	Assessment Module	
	Second meeting (face-to-face)	<ul style="list-style-type: none"> Review all data Decide on recommendations for adapted guideline 	<ul style="list-style-type: none"> Panel 	Decision and Selection Module	
Finalization Phase		<ul style="list-style-type: none"> Write 1st draft of CPG and/or report on process 	<ul style="list-style-type: none"> Chair 	Customization Module	
	Third meeting (or conference call)	<ul style="list-style-type: none"> Approve 1st draft by panel 	<ul style="list-style-type: none"> Panel 		
		<ul style="list-style-type: none"> Send for external review and consultation Get formal endorsement 	<ul style="list-style-type: none"> Resource team Chair and designated panel member from professional society 	External Review Module	
	Fourth meeting (or conference call)	<ul style="list-style-type: none"> Discuss feedback from review and consultation 	<ul style="list-style-type: none"> Panel 		
		<ul style="list-style-type: none"> Decide on update process 	<ul style="list-style-type: none"> Panel 	Aftercare planning Module	
		<ul style="list-style-type: none"> Create final adapted guideline 	<ul style="list-style-type: none"> Designated author 	Final Production Module	

SET UP PHASE
Preparation Module

Guideline Phases		Tasks	Assigned To	Corresponding Modules	Timeline
Implementation Phase		<ul style="list-style-type: none"> Consider implementation issues and develop implementation plan 	<ul style="list-style-type: none"> Panel or implementation group 		

ADAPTATION PHASE

Search and Screen Module

Tool 6: PIPOH

(NOTE: This tool was developed specifically for use in the adaptation of oncology guidelines. However, there will be many subtopics within each main item that are relevant to other topics. A generic PIPOH is being developed)

The PIPOH items are:

- **P**atient population (including disease characteristics)
- **I**ntervention (s) of interest
- **P**rofessionals/patients (audience for whom the guideline is prepared)
- **O**utcomes to be taken into consideration (purpose of the guideline)
- **H**ealthcare setting and context

and their parameters, are to be used as prompts in the framing of the topic and health questions to be included or excluded from the guideline project.

For example, guideline developers and/or adapters might decide that a guideline on the general topic of “management of breast cancer” is to be developed. They then have to describe the **p**opulation that the guideline is to discuss, e.g., which cancer stages, age groups, clinical circumstances, genetic considerations, and so forth, are to be included or excluded.

The kind of **i**nterventions to include or exclude are also to be decided, considering the following: Is prevention part of the guideline? Screening? Or should the guideline development team only consider curative and palliative treatments, leaving aside, for other guidelines to discuss, prevention, promotion, diagnosis, and end of life care.

The scope of the guideline also includes other considerations that guideline developers/adapters might want to discuss, including the following: Who is the intended audience of the guideline, **p**rofessional specialties and/or **p**atients? As well, the purpose of the guideline should be defined, asking the question: What **o**utcomes are expected from publishing the guideline? Ideally, outcomes should be defined in a way that provides benchmarks against which the impact of the guideline can be evaluated. Finally, the **h**ealth care setting(s) where the guideline is to be implemented or exert its effects are to be described.

Framing the scope of the guideline as precisely as possible and as early as possible in the process of guideline development or adaptation facilitates the management of the project. The PIPOH checklist has been devised for such a purpose in the field of oncology.

ADAPTATION PHASE

Search and Screen Module

The PIPOH check list for oncology

Each PIPOH item, unless self explanatory, is followed by a brief tutorial.

		Include	Exclude	Details
Population (disease and patients characteristics)	Site	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				The majority of guidelines in the cancer field deal with at least one site (breast, colon, lung, etc..). However, guidelines can be produced that concern, for example, supportive treatments, where no specific site needs to be defined.
	Stage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				Cancer stages can be described using a systematic terminology like that of the AJCC : Cancer Staging Resource toolkit. Sixth edition. American Joint Committee on Cancer, Greene F.L. <i>et al.</i> Eds., Springer – Verlag, New-York, 2002 Some stages could be specifically excluded. For example <i>in situ</i> breast cancer
	Histology.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				Reference: Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S, editors. International classification of diseases for oncology. 3rd ed.. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
	Gender	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Age	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
				Clinically relevant examples for oncology : <input type="checkbox"/> 0 – 19 <input type="checkbox"/> 20 – 49 <input type="checkbox"/> 50 – 74 <input type="checkbox"/> 75+ <input type="checkbox"/> premenopausal <input type="checkbox"/> postmenopausal
	Clinical circumstances	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			Relevant examples for oncology: <input type="checkbox"/> treatment naive <input type="checkbox"/> refractory <input type="checkbox"/> optimal debulking or not <input type="checkbox"/> special physiological status like pregnancy <input type="checkbox"/> risk-modifying therapies (e.g., HRT) <input type="checkbox"/> high cancer risk group <input type="checkbox"/> performance status <input type="checkbox"/> comorbidity <input type="checkbox"/> neutropenia <input type="checkbox"/> hypercalcemia <input type="checkbox"/> diagnosis basis (e.g., clinical examination or tests) <input type="checkbox"/> previous cancer <input type="checkbox"/> complications <input type="checkbox"/> study protocol <input type="checkbox"/> surgically removable tumour <input type="checkbox"/> immunosuppression	
Genetics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			Special genotypes (BRCA1 & 2, amplified HER2/ <i>neu</i>) or phenotypes	
Psychosocial/cultural	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
			For recommendations concerning, for example: targeted supportive interventions screening in specific professional groups populations with a higher risk of cancer (Kaposi) or recommendations in which self-reported symptoms are necessary (e.g., language barriers or education)	

ADAPTATION PHASE

Search and Screen Module

Interventions	Prevention-promotion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Interventions that aim at modifying risks factors, risk evaluation included. Examples of prevention interventions: <input type="checkbox"/> Individual preventive measures <input type="checkbox"/> Public health interventions (e.g., health education or preventive health services) <input type="checkbox"/> Environmental interventions <input type="checkbox"/> Worksite interventions <input type="checkbox"/> Interventions aimed at the organisation of health services			
	Screening	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Cancer detection in the population, genetic screening, screening processes, mass screening, early diagnosis, etc.			
	Diagnosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Examples: <input type="checkbox"/> First evaluation <input type="checkbox"/> Physical examination <input type="checkbox"/> Tests <input type="checkbox"/> Surgery for diagnosis			
	Prognosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	E.g., markers			
	Treatment(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Examples of treatment topics in oncology: <input type="checkbox"/> Sequence of treatments <input type="checkbox"/> Curative/palliative radiotherapy <input type="checkbox"/> Curative/palliative surgery <input type="checkbox"/> Curative/palliative hormone treatment <input type="checkbox"/> Adjuvant/neo-adjuvant/palliative chemotherapy <input type="checkbox"/> Single/multi agent chemotherapy <input type="checkbox"/> Chemotherapy + radiotherapy <input type="checkbox"/> Prophylactic radiotherapy <input type="checkbox"/> Immunotherapy <input type="checkbox"/> Novel agents <input type="checkbox"/> Treatment choice (comparison) <input type="checkbox"/> Treatment duration <input type="checkbox"/> Treatment delay			
	Line of treatment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> Neo-adjuvant <input type="checkbox"/> 1 st treatment of a local recurrence <input type="checkbox"/> Metastatic 1 st line <input type="checkbox"/> Metastatic after the 1 st line <input type="checkbox"/> Induction <input type="checkbox"/> Continuance Example of a guideline that concerns a specific line of treatment: "First-line chemotherapy for postoperative patients with stage II, III or IV epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer, or primary peritoneal cancer," Cancer Care Ontario				
Response evaluation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Examples: <input type="checkbox"/> Physical examination <input type="checkbox"/> Imaging <input type="checkbox"/> Tests <input type="checkbox"/> Pathology <input type="checkbox"/> Surgery				
Supportive care	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Examples: <input type="checkbox"/> Symptoms management: nausea/vomiting, fever and chills, bone marrow depression, eye problems, fatigue, hot flushes, neurological problems, stomatitis, pain, distress, etc. <input type="checkbox"/> Psychosocial support <input type="checkbox"/> Reconstructive surgery <input type="checkbox"/> Nursing evaluation <input type="checkbox"/> Nursing interventions <input type="checkbox"/> Complementary and alternative medicine				
Follow up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Rehabilitation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
End of life care	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Genetic counselling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Interventions on organisations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

ADAPTATION PHASE

Search and Screen Module

Examples: <input type="checkbox"/> Introducing new processes (ex. decision aids, standards) <input type="checkbox"/> Interdisciplinarity <input type="checkbox"/> New management approaches <input type="checkbox"/> Information technology				
		Include	Exclude	Details
Professionals/Patients: targeted users	Providers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Hematologists-oncologists <input type="checkbox"/> Surgeons- oncologists <input type="checkbox"/> Gynecologists-oncologists <input type="checkbox"/> Surgeons <input type="checkbox"/> Radiation oncologists <input type="checkbox"/> Pathologists <input type="checkbox"/> General practitioners <input type="checkbox"/> Pharmacists <input type="checkbox"/> Nurses <input type="checkbox"/> Social workers <input type="checkbox"/> Physiotherapists <input type="checkbox"/> Dentists <input type="checkbox"/> Dieticians <input type="checkbox"/> Psychologists <input type="checkbox"/> Orthodontists			
	Stakeholders	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Hospital directors <input type="checkbox"/> Head nurses <input type="checkbox"/> Public health departments <input type="checkbox"/> Government <input type="checkbox"/> Other organisations			
	Patients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Should the guideline explicitly take into account patient preferences, opinions, expectations, and needs (reflected in the composition of the guideline development team)?			
Outcome – purpose of the guideline	Patients outcomes			
	<input type="checkbox"/> Tumour response <input type="checkbox"/> Survival <input type="checkbox"/> Disease-free survival <input type="checkbox"/> Quality of life (e.g., pain control, psychological well being, performance status) <input type="checkbox"/> Innocuity <input type="checkbox"/> Test precision and reliability <input type="checkbox"/> Treatment compliance			
	System outcomes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Costs <input type="checkbox"/> Decrease in practice variation <input type="checkbox"/> Decrease in care system use <input type="checkbox"/> Improvements in quality of care indicators (e.g., appropriateness, optimized use, access, efficiency, timeliness, safety, continuity, etc.)			
	Public health outcomes			
	<input type="checkbox"/> Morbidity <input type="checkbox"/> Mortality <input type="checkbox"/> Incidence <input type="checkbox"/> Prevalence			
Health care setting	Organisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ADAPTATION PHASE
Search and Screen Module

	<input type="checkbox"/> Community hospital <input type="checkbox"/> University hospital <input type="checkbox"/> In-bed patient <input type="checkbox"/> Ambulatory care <input type="checkbox"/> Intensive care <input type="checkbox"/> Emergency <input type="checkbox"/> Cancer center <input type="checkbox"/> Primary care <input type="checkbox"/> Doctor's office <input type="checkbox"/> Community care center <input type="checkbox"/> Palliative care <input type="checkbox"/> Home care <input type="checkbox"/> Long-term care hospital <input type="checkbox"/> Local context <input type="checkbox"/> Regional context <input type="checkbox"/> National context
--	--

Other comments

**ADAPTATION PHASE
Search and Screen Module**

Tool 7: Table for Summarizing Guideline Characteristics

Title	Publisher	Country, language	Publication date	End of search date	Comments
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					
.....					

ADAPTATION PHASE Search and Screen Module

Tool 8: Table for Summarizing Guideline Content

	Actual content of guidelines (CPG) (indicate with <input checked="" type="checkbox"/> if included in guideline)			
	CPG #1	CPG #2	CPG #3	CPG #4
Health question #1				
Health question #2				
Health question #3				
Health question #4				
Health question #5				
Health question #6				
Population	Insert definition here			
Intervention(s)	Insert definition here			
Professionals/patients	Insert definition here			
Outcome	Insert definition here			
Healthcare setting	Insert definition here			

Population: describe, if not adequately described in any health question discussed in the retrieved guidelines, the characteristics of the disease and patients for which there is to be some discussion (not necessarily a recommendation) in the guideline

Intervention: describe, if not adequately described in any health question discussed in the retrieved guidelines, the intervention(s) to be discussed

Professionals/patients: describe the targeted users of the guideline, e.g., specialists, professionals, and/or patients

Outcome: describe the purpose of the guideline and its objectives and outcome(s) against which an impact can be measured

Healthcare setting: describe the health care setting(s) in which the guideline is to be implemented

ADAPTATION PHASE

Search and Screen Module/ Assessment Module

Tool 9: AGREE Instrument

Available free of charge for download at www.agreetrust.org

The AGREE Instrument - short appraisal form

SCOPE AND PURPOSE

1. The overall objective(s) of the guideline is(are) specifically described.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
2. The clinical question(s) covered by the guideline is(are) specifically described.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
3. The patients to whom the guideline is meant to apply are specifically described.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree

STAKEHOLDER INVOLVEMENT

4. The guideline development group includes individuals from all the relevant disciplines or stakeholders.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
5. The patients' views and preferences have been sought.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
6. The target users of the guideline are clearly defined.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
7. The guideline has been piloted among target users.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree

METHODOLOGY

8. Systematic methods were used to search for evidence.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
9. The criteria for selecting the evidence are clearly described.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
10. The methods used for formulating the recommendations are clearly described.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
11. The health benefits, side effects and risks have been considered in formulating the recommendations.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree
13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to publication.	Strongly Agree	4	3	2	1	Strongly Disagree

ADAPTATION PHASE

Search and Screen Module/ Assessment Module

14. A procedure for updating the guideline is provided. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

CLARITY AND PRESENTATION

15. The recommendations are specific and unambiguous. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

16. The different options for management of the condition are clearly presented. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

17. Key recommendations are easily identifiable. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

18. The guideline is supported with tools for application. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

APPLICABILITY

19. The potential organisational barriers in applying the guideline have been discussed. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

20. The potential costs implications of applying the recommendations have been considered. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

21. The guideline presents key review criteria for monitoring and/or audit purposes. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

METHODOLOGY

22. The guideline is editorially independent from the funding body. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

23. Conflicts of interest of guideline development members have been recorded. Strongly Agree

4	3	2	1
---	---	---	---

 Strongly Disagree

OVERALL ASSESSMENT

Would you recommend this guideline for use in practice?

Strongly recommend

Recommend (with provisos or alterations)

Would not recommend

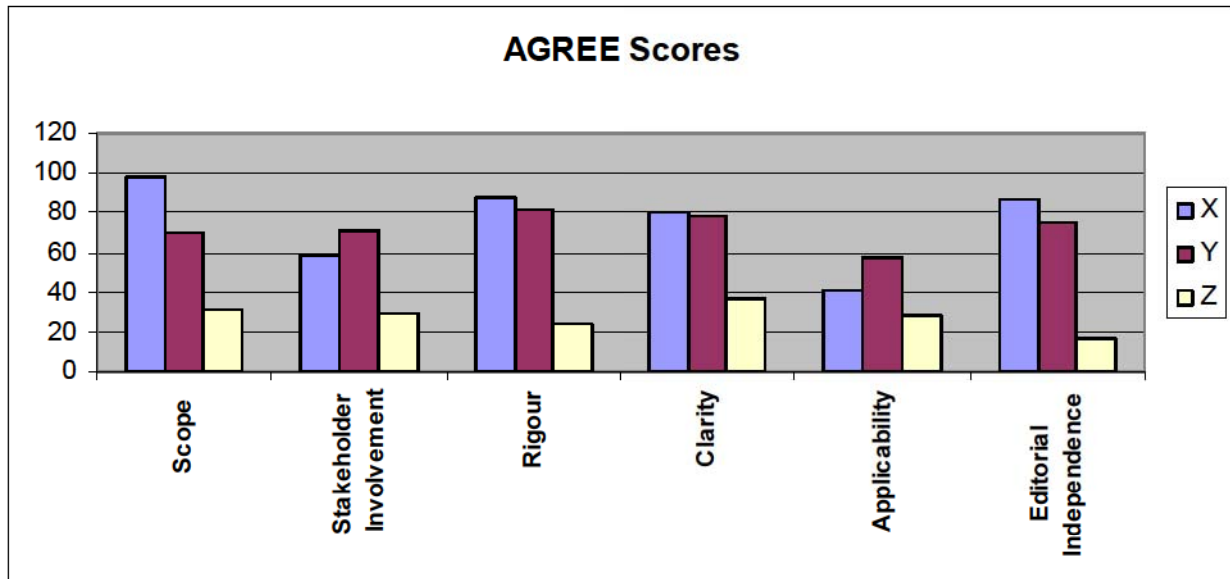
Unsure

ADAPTATION PHASE

Search and Screen Module/ Assessment Module

Tool 10: AGREE Inter-rater Agreement Spreadsheet and AGREE Score Calculation Spreadsheet

Excel sheets will eventually be made available on the ADAPTE Web site at www.adapte.org. Meanwhile, here is an example of a graph produced from the results of the assessment of three guidelines (X, Y, and Z) by six assessors, using the AGREE instrument, and entered into a Microsoft® Excel* spreadsheet.



* Microsoft is a registered trademark of Microsoft Corporation in the United States and/or other countries.

ADAPTATION PHASE
Search and Screen Module/ Assessment Module

Tool 11: Sample Currency Survey of Guideline Developers

<p>Are you aware of any new evidence relevant to this clinical practice guidelines statement?</p>	Yes	No
<p>If so, please provide a reference for this new evidence.</p>		
<p>Is there any new evidence to invalidate any of the recommendations comprising the guideline?</p>	Yes	No
<p>If so, please indicate which recommendation(s) are in need of updating, and provide the reference for this new evidence.</p>		
<p>Are there any plans to update the guideline in the near future?</p>	Yes	No
<p>If so, when?</p>		
<p>When was the clinical practice guideline last updated?</p> <p>What is the citation for the latest version?</p>		

ADAPTATION PHASE Assessment Module

Tool 12: Sample Recommendation Matrix

The following is an example of a recommendation matrix created for the creation of a guideline on systemic therapy for recurrent ovarian cancer using the adaptation process.

ADAPTATION PHASE Assessment Module

Recommendations Matrix – Recurrent Ovarian Cancer – Systemic Therapy

	CCO Recurrent Ovarian* (Draft guideline)	SIGN Epithelial Ovarian (Guideline)	BC Cancer (Management guidelines)	NHMRC (Guideline)	NICE (Technology Appraisal)
Context:					
Clinical trials	<i>The body of evidence that informs clinical recommendations is sparse and incomplete; thus, all pts with recurrences are encouraged to participate in clinical trials. (Level 3, Recommendation C)</i>	<i>Pt care should be discussed within the multidisciplinary team, and where possible, pts should be entered into appropriate clinical trials. (Good practice point)</i>			<i>*Note: the tech appraisal only reviewed paclitaxel, PLDH, and topotecan</i>
Individual assessment	<i>Each pt needs to be assessed individually to determine optimal therapy for her in terms of recurrence, sensitivity to platinum, and toxicity. (Level 3, Recommendation C)</i>				<i>Within the recommendations, the choice of trt for second-line or subsequent chemotherapy should be made after discussion between the responsible clinician and the pt about the risks and benefits of the options available</i>
Role of chemotherapy	<i>Women may repeatedly be considered platinum-sensitive and may benefit from more than one line of therapy. (Level 2, Recommendation B)</i>	Chemotherapy for recurrent ovarian cancer should be regarded as palliative in intent and should be reserved for symptomatic recurrence of disease. (B)			
Quality of life		Women should be given accurate information on their likely response to chemotherapy, including adverse effects, so that they can make an informed decision about whether or not to proceed with trt. (D)			
		The impact of chemotherapy toxicities on patients' QOL must be balanced against their anticipated response to trt. (D)			

Regular text = Recommendation in guideline

Italicized text = qualifying statement or trt option in a document other than a CPG

CCO	SIGN	BC Cancer	NHMRC	NICE	NCCN	NCI PDQ
<p>Patients with platinum-sensitive recurrences</p> <p>Combination therapy</p> <p>Combination chemotherapy is preferred over single-agent chemotherapy. Either paclitaxel/carboplatin or gemcitabine/carboplatin is favoured over carboplatin alone in terms of overall survival and response rate. (Level 1, Recommendation A)</p>	<p>Symptomatic platinum-sensitive cancer recurrence can be treated with further platinum and paclitaxel. (B)</p> <p><i>Cautious clinical judgement should be used when considering the use of platinum and paclitaxel in pts with symptomatic platinum-sensitive cancer recurrence after a trt-free interval of 6-12 mths. (gd practice pt)</i></p>			<p>Paclitaxel in combination with a platinum-based compound (carboplatin or cisplatin) is recommended as an option for second-line (or subsequent) trt of women with platinum-sensitive or partially platinum-sensitive advanced cancer, except in women allergic to platinum-based compounds.</p>	<p>Recent evidence suggests that combination chemotherapy may be superior to single-agent therapy in this situation, although sequential therapy may provide the same results. Alternatively, pts can be treated with single agent taxane or platinum and then crossed over to the other agent as dictated by clinical response.</p>	<p>Carboplatin + paclitaxel resulted in progression-free survival (Level of evidence IIIA)</p>

CCO	SIGN	BC Cancer	NHMRC	NICE	NCCN	NCI PDQ
<p>Patients with platinum-sensitive recurrences</p>		<p>If pts have shown a high-quality and long-lasting response to initial platinum-based trt, then carboplatin can be used with a good chance of secondary response.</p>	<p>Retreat with carboplatin (Level of evidence IV). Principle of therapy for relapsed disease should be that the potential utility of single agent carboplatin should be exhausted before moving on to other agents.</p>	<p>PLDH is recommended as an option for the second line (or subsequent) trt of women with partially platinum-resistant or platinum-refractory advanced cancer and for women who are allergic to platinum-based compounds.</p>	<p>For stage III and IV patients with partial responses, recurrence regimens include single-agent therapy or a combination of a taxane and a platinum, recurrence chemotherapy, or IP therapy.</p>	<p>Retreatment with cisplatin or carboplatin should be considered.</p>
<p>Single-agent recommendations (platinum compound)</p>	<p>If combination therapy is not indicated, it is the opinion of the Gynecology Cancer DSG that a single platinum compound (i.e., carboplatin) is preferred over a non-platinum compound. (Level 3, Recommendation B)</p>					
<p>Other agent recommendations</p>	<p>If a platinum compound is not indicated, then it is the opinion of the Gynecology Cancer DSG that trt decisions should be based on toxicity and ease of administration information. (Level 3, Recommendation C)</p> <p>Only one comparative randomized trial in the sensitive group has compared two non-platinum compounds (PLD vs. topotecan). Neither compound has been compared to carboplatin. (Level 1, Recommendation B)</p>					

	CCO	SIGN	BC Cancer	NHMRC	NICE	NCCN	NCI
Patients with platinum-resistant recurrences							
Paclitaxel	There is no evidence to support or refute the use of more than one line of chemotherapy in patients with platinum-resistant recurrences. (Level 3, Recommendation C)	<i>The optimal agents in platinum-resistant disease have yet to be defined, and trt should be based on specialist judgement. (gd practice pt)</i>	Pts with progressive platinum-refractory ovarian cancer may benefit from taxol if this agent was not a component of primary trt.	<i>An argument can be made for not considering further treatment. In patients with relapsed ovarian cancer, QOL must be a major component of assessment.</i>	Single-agent paclitaxel is recommended as an option for the second line (or subsequent) trt of women with platinum-refractory or platinum-resistant advanced cancer or for women who are allergic to platinum-based compounds. PLDH(see above)	Supportive care OR recurrence regimen (see next page)	Trt with paclitaxel should be considered
Topotecan	Options include non-platinum drugs such as topotecan and doxorubicin. (Level 3, Recommendation B)				Topotecan is recommended as an option for second-line (or subsequent) trt only for those women with platinum-refractory or platinum-resistant advanced cancer or those who are allergic to platinum-based compounds for whom PLDH and single-agent paclitaxel are considered inappropriate.		

CCO	SIGN	BC Cancer	NHMRC	NICE	NCCN	NCI
Salvage chemotherapy and other options	Tamoxifen should be considered in pts for whom chemotherapy is not appropriate. (C)	Taxol is not indicated for those with asymptomatic and/or non-progressive disease following conventional therapy or those with bowel obstructions or a marked impairment of performance status. Other drugs potentially effective in this situation are oral etoposide, gemcitabine, topotecan, and vinorelbine.	In trt of ovarian cancer no longer sensitive to platinum, topotecan and PLDH have some efficacy in terms of response rate and survival times. Tamoxifen can be considered where chemotherapy is inappropriate		Acceptable recurrence modalities: tamoxifen oral etoposide vinorelbine paclitaxel docetaxel topotecan altretamine PLDH carboplatin cisplatin oxaliplatin gemcitabine cyclophosphamide melphalan radiation therapy Pts who progress on 2 consecutive single-agent regimens without evidence of clinical benefit are unlikely to benefit from additional chemotherapy and may be offered best supportive care or clinical trial.	PLD, topotecan, PLD and topotecan, gemcitabine, fluorouracil and leucovorin, tamoxifen, etoposide, ifosfamide, HMM, capecitabine – all have shown activity in refractory ovarian cancer Secondary cytoreduction – no studies to show survival advantage. Surgical intervention may improve QOL when disease-related symptoms can be abrogated.

Abbreviations: BC Cancer = British Columbia Cancer Agency; CCO = Cancer Care Ontario; Chemo = chemotherapy; CPG = clinical practice guideline; DSG=disease site group; Gd practice pt = good practice point; HMM = Altretamine; IP = intraperitoneal; Mths = months; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NCI = National Cancer Institute; NHMRC = National Health and Medical Research Council; NICE = National Institute for Clinical Evidence; PLDH=pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride; Pts=patients; QOL=quality of life; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Tech = technical; Trt = treatment; Vs, = versus.

Recommendations Matrix – Recurrent Ovarian Cancer

Definitions of Platinum Sensitive and Platinum Resistant as used in the resources

Platinum Sensitive

CCO – relapse after 6 months

SIGN – relapse after 6 months

BC Cancer Agency – relapse after 12 months

NHMRC – relapse after 6 months

NICE – relapse after 6+ months

NCI – relapse after 5-12 months minimum

NCCN – complete remission and relapse 6+ months after starting chemo

Platinum Resistant

CCO – no response to initial platinum-based chemo, complete or partial response followed by progression while still on chemo, response then relapse 6 months after stop of chemo

SIGN – treatment-free interval less than 6 months

BC Cancer – less than complete clinical response, 6 months or less interval between treatment and relapse

NHMRC – patients who do not respond to initial therapy or who progress during initial chemo

NICE – Resistant = relapse within 6 months of completion of initial platinum-based chemo/
Refractory = no response to initial platinum-based chemo

NCI – progression of disease while on platinum-based regimen or recurrence shortly after completion of regimen

NCCN – progression or stable disease on primary chemo or complete remission and relapse less than 6 months after stopping chemo

References

Fung Kee Fung M, Elit L, Hirte H, Rosen B, Chambers A; members of the Gynecology Cancer Disease Site Group. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer [monograph on the Internet]. Practice Guideline Report #4-3 (version 2.2004). Available from: <http://www.cancercare.on.ca>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Epithelial ovarian cancer: a national clinical guideline [monograph on the Internet]. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2003 Oct. Guideline No.: 75. Available from: <http://www.sign.ac.uk>

British Columbia Cancer Agency. Cancer management guidelines: ovary-epithelial carcinoma [monograph on the Internet]. Available from: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gynecology/OvaryEpithelial/default.htm>

Australian Cancer Network; National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management of women with epithelial ovarian cancer [monograph on the Internet]. Camperdown, Australia: National Breast Cancer Centre; 2004 Mar 18. Available from: <http://www.nhmrc.gov.au/publications>

National Institute for Health and Clinical Excellence. Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer. Review of technology appraisal guidance 28, 45 and 55. [monograph on the Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005 May. Technology Appraisal No.: 91. Available from: <http://www.nice.org.uk/TA091>

National Cancer Institute, US National Institutes of Health. Ovarian epithelial cancer (PDQ) treatment [monograph on the Internet]. [Cited 2005 Jun 16]. Available from: <http://www.cancer.gov/>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer version 1.2005 [monograph on the Internet]. 2004. Available from: <http://www.nccn.org/>

MD Anderson Cancer Center, University of Texas. Epithelial ovarian cancer [monograph on the Internet]. 1999. Available from: <http://www.mdanderson.org/>

ADAPTATION PHASE Customization Module

Tool 13: Evaluation Sheet – Search and Selection of Evidence

	Guideline #1			Guideline #2		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, was the search for evidence comprehensive?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The authors had a clearly focused question (population, intervention, outcome)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Appropriate databases were searched for source guidelines	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Internet sites were searched for source guidelines	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Years covered in search	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Languages covered in search	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Keywords used	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Combinations of keywords	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Detailed search strategies are provided with the guideline	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Snowball methods were used	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A hand search of the reference lists was completed	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Local experts and/or societies were asked for guideline recommendations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ADAPTATION PHASE Customization Module

	Guideline #1			Guideline #2		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, was bias in the selection of articles avoided?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inclusion and exclusion criteria reported	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The number of persons who selected and analysed the data is documented	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The procedure to solve disagreement is described	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The number of references analysed is documented	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The number of excluded references is documented	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The reasons for excluding references are given	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The criteria for inclusion and exclusion are clinically and methodologically valid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The reasons for exclusion conform to the selection and exclusion criteria	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The process for selection of evidence is adequately described	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Comments			Comments		

ADAPTATION PHASE Customization Module

Tool 14: Evaluation Sheet – Scientific Validity of Guidelines (Consistency between Evidence, Its Interpretation and Recommendations)

Health question 1	Guideline #1			Guideline #2		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, the evidence was valid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Given the search strategy, the risk that relevant evidence has been missed is low	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The criteria for selecting the evidence is explicit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Settings and protocols of selected studies fit with the health question	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outcomes were clinically sound (e.g., duration of disease-free survival might be considered too weak as evidence compared to overall survival)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The criteria used for assessing the quality and validity of the selected studies are adequately reported (type of studies, randomization methods, patient retention in groups etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The risk that biased evidence has been reported is low	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The outcomes were considered clinically sound (e.g., duration of disease free survival might be considered too weak as evidence compared to overall survival)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
When a meta-analysis was performed, statistical analyses were appropriate. Sensitivity analysis and test of heterogeneity was performed	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

ADAPTATION PHASE Customization Module

Health question 1	Guideline #1			Guideline #2		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Coherence between the evidence and recommendations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The evidence was direct. Patients and interventions included in the studies were comparable to those targeted by the recommendation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Conclusions were supported by data and/or the analysis; results were consistent from study to study. When inconsistencies existed in data, considered judgment was applied and reported.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The conclusions are clinically relevant. (Statistical significance is not always equal to clinical significance)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The conclusions derived from data point to effectiveness/ineffectiveness of the intervention and the recommendation is written accordingly	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
There is some justification to recommend/not recommend the intervention even though the evidence is weak	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The hierarchy of strength of evidence is adequately described	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Overall, the scientific quality of this recommendation does not present risks of bias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The strength of evidence attributed to the recommendation is adequately described and justified	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risks and benefits have been weighed	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Comments			Comments		

(Process is repeated as needed for additional health questions)

ADAPTATION PHASE Customization Module

Tool 15: Evaluation sheet – Acceptability/Applicability

Health question 1	Guideline #1			Guideline #2		
	Yes	Unsure	No	Yes	Unsure	No
Overall, the recommendation is acceptable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The strength of evidence and the magnitude of effect adequately support the grade of the recommendation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
There is sufficient benefit of the intervention, compared with other available management	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The recommendation is compatible with the culture and values in the setting where it is to be used	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Comments			Comments		
Overall, the recommendation is applicable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The intervention is applicable to the patients in the context of use	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The intervention/equipment is available in the context of use	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The necessary expertise is available in the context of use	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
There are no constraints, legislation, policies, or resources in the health care setting of use that would impede the implementation of the recommendation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Comments			Comments		

(Process is repeated as needed for additional health questions)

ADAPTATION PHASE

Customization Module

Tool 16: Checklist of Adapted Guideline Content

Guideline section	When to be completed/ Completed
1. Overview material <ul style="list-style-type: none"> • Structured abstract including: <ul style="list-style-type: none"> ○ Guideline’s release date ○ Status (original, adapted, revised, updated) ○ Print and electronic sources • Adapter and source guideline developer 	
2. Introduction and background	
3. Scope and purpose	
4. Target audience of the guideline	
5. Health questions	
6. Recommendations <ul style="list-style-type: none"> • Risks and benefits associated with the recommendations • Specific circumstances under which to perform the recommendation • Strength of recommendation (if assigned) 	
7. Supporting evidence and information for the recommendations <ul style="list-style-type: none"> • Panel rationale behind the recommendations • Presentation of additional evidence • How and why existing recommendations were modified 	
8. External review and consultation process <ul style="list-style-type: none"> • Who was asked to review the guideline • What process was followed • Discussion of feedback • Feedback incorporated into the final document 	
9. Plan for scheduled review and update	
10. Algorithm or summary document	
11. Implementation considerations	
12. Glossary (for unfamiliar terms)	
13. References of all material used in creating the guideline	
14. Acknowledgment of source guideline developers and permission granted (where necessary)	
15. List of panel members and their credentials, declaration of conflicts of interest	
16. List of funding sources	
17. Appendix describing adaptation process including: <ul style="list-style-type: none"> • Guideline search and retrieval including list of guidelines and whether they were included/excluded, with rationale • Guideline assessments including a summary of results for each assessment (including AGREE domain scores) • Decision process followed by panel • Results and decisions of each evaluation 	

FINALIZATION PHASE

External Review and Acknowledgement Module

Tool 17: Sample External Review Surveys

The following are examples of external review surveys used to gather feedback from practitioners on an adapted guideline.

**Cervical Cancer Screening Guidelines Appraisal Project
Family Physician (FP) Survey**

Yrs as a FP/GP: _____ **Gender:** F M
Practice setting: Rural Urban Group Individual

Which cervical cancer screening guideline do you currently follow:

Health Canada Canadian Task Force on Preventive Health Care
 American Cancer Society US Preventive Services Task Force
 Other Please indicate which: _____
 Provincial guidelines Please indicate which: _____
 Not Sure

For each item, please check off the box that most adequately reflects your opinion.	Strongly Agree			Strongly Disagree	
Current use of clinical practice guidelines (CPGs)	1	2	3	4	5
I receive CPGs on cervical screening from a variety of sources	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
I receive CPGs on cervical screening that contradict one another	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Contradictory CPGs make it difficult to decide which to use	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Panel process and consensus statement					
The cervical cancer screening panel is credible	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The consensus statement made by the panel is reasonable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The consensus statement may have been influenced by vested interests	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The process used by the panel to come to consensus is credible	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If I agreed with the recommendations, I would use a guideline that was developed outside of Canada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
The consensus statement is applicable to the majority of female patients in my practice	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Following this consensus statement would not require major changes to my practice	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
This consensus statement is likely to be used by most of my colleagues	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
This consensus statement is flexible enough to allow for clinical judgment	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If the Canadian College of Family Physicians endorsed this consensus statement, I would be more likely to follow it	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
If the Canadian Strategy for Cancer Control endorsed this consensus statement, I would be more likely to follow it	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
I would find it useful to have access to quality systematic appraisals of existing CPGs for topics related to family practice	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

I would *accept* the consensus statement made by this expert panel:

Absolutely With modifications I reject the consensus statement

I would *follow* the consensus statement made by this expert panel:

Very likely Somewhat likely Not at all likely

Comments:

All information you provide will remain CONFIDENTIAL. Results of the survey will only be presented in aggregate form and your name will not appear on any reports.

FINALIZATION PHASE
Aftercare Planning Module
Practitioner Feedback Survey

PRACTICE GUIDELINES INITIATIVE
CANCER CARE ONTARIO'S PROGRAM IN EVIDENCE-BASED CARE
PRACTITIONER FEEDBACK
<http://www.cancercare.on.ca/ccopgi/>

DRAFT PRACTICE GUIDELINE REPORT #

For each item, please check off the box that most adequately reflects your opinion.

1. Are you responsible for the care of patients for whom this draft guideline report is relevant? This may include the referral, diagnosis, treatment, or follow-up of patients.	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no		<input type="checkbox"/> unsure
If you answered "No" or "Unsure", please return this questionnaire to the address on the reverse side. If you answered "Yes", please answer the questions below and return to the address on the reverse side.				
	strongly agree	neither agree or disagree	strongly disagree	
2. The rationale for developing a guideline, as stated in the "Choice of Topic" section of this draft report, is clear.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. There is a need for a guideline on this topic.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. The literature search is relevant and complete (e.g., no key trials were missed nor any included that should not have been) in this draft guideline.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. I agree with the methodology used to summarize the evidence included in this draft guideline.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. The results of the trials described in this draft guideline are interpreted according to my understanding of the data.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. The draft recommendations in this report are clear.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. I agree with the draft recommendations as stated.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. The draft recommendations are suitable for the patients for whom they are intended.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. The draft recommendations are too rigid to apply to individual patients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. When applied, the draft recommendations will produce more benefits for patients than harms.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. The draft guideline report presents options that will be acceptable to patients.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. To apply the draft recommendations will require reorganization of services/care in my practice setting.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. To apply the draft recommendations will be technically challenging.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. The draft recommendations are too expensive to apply.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. The draft recommendations are likely to be supported by a majority of my colleagues.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. If I follow the draft recommendations, the expected effects on patient outcomes will be obvious.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. The draft recommendations reflect a more effective approach for improving patient outcomes than is current usual practice. (if they are the same as current practice, please tick NA). NA <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FINALIZATION PHASE
Aftercare Planning Module

19. When applied, the draft recommendations will result in better use of resources than current usual practice (if they are the same as current practice, please tick NA). NA <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
20. I would feel comfortable if my patients received the care recommended in the draft guideline.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
21. This draft report should be approved as a practice guideline.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	not at all likely unsure very likely
22. If this draft report were to be approved as a practice guideline, how likely would you be to make use of it in your own practice?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
23. If this draft report were to be approved as a practice guideline, how likely would you be to apply the recommendations to your patients?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

COMMENTS ABOUT THE DRAFT PRACTICE GUIDELINE REPORT

Thank you for taking time to respond.
Please visit our Web site for access to the most up-to-date versions of all completed clinical practice guideline and evidence summary reports.

http://www.cancercare.on.ca/access_PEBC.htm

The Practitioner Feedback Survey is based on the following reference: Brouwers MC, Graham ID, Hanna SE, Cameron DA, Browman GP. Clinicians' assessments of practice guidelines in oncology: the CAPGO survey. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004 Fall;20(4):421-6. (Cancer Care Ontario, Hamilton, Canada. mbrouwer@mcmaster.ca)

FINALIZATION PHASE
Aftercare Planning Module

Tool 18: Table for Reporting on Results of Update Process

Health question	Recommendation in original guideline(s)	End date of literature search	New evidence (references)	Final recommendation	Comments
Q 1					
Q 2					
Q 3					
Q 4					
Q 5					
Q n					

ANNEX 2.

INSTRUMENT AGREE II

INSTRUMENTO AGREE II
INSTRUMENTO PARA LA EVALUACIÓN
DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA



Consortio AGREE
Mayo de 2009

DERECHOS DE COPIA Y REPRODUCCIÓN

Este documento es el resultado de una colaboración internacional. Puede ser reproducido y utilizado con fines educativos, por programas de garantía de calidad y para la evaluación crítica de guías de práctica clínica.

No puede ser utilizado con fines comerciales o de publicidad.

La presente versión es la edición en lengua española del instrumento AGREE II para su uso. Las ofertas de colaboración para la traducción del original a otras lenguas son bienvenidas, siempre que sean ajustadas al protocolo establecido por el AGREE Research Trust.

Límites de responsabilidad.

El Instrumento AGREE II es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a los elaboradores y usuarios de guías de práctica clínica en la evaluación de la calidad metodológica de las guías. Los autores no se hacen responsables del uso inapropiado del Instrumento AGREE II.

© The AGREE Research Trust, mayo de 2009

© de la versión en español: GuíaSalud

Para acceder a la versión en español: <http://www.guiasalud.es>. <http://www.agreetrust.org>

Financiación:

El desarrollo del Instrumento AGREE II ha sido financiado mediante una subvención de los Institutos Canadienses de Investigaciones Sanitarias (FRN77822).



Para más información con relación al instrumento en inglés, contacte con:

[AGREE II Project Office: agree@mcmaster.ca](mailto:agree@mcmaster.ca)

Para más información con relación a la versión en español, contacte con:

iacs@guiasalud.es

Nota de la traducción:

La palabra «stakeholder» no tiene término equivalente en castellano. El grupo de trabajo ha decidido por tanto, traducirlo como «implicados» o «interesados». A lo largo del texto se usa un término u otro o ambos, dependiendo del contexto en el que se encuentre.



MIEMBROS DEL AGREE NEXT STEPS CONSORTIUM

Dra. Melissa C Brouwers

Investigadora Principal. AGREE Next Steps Consortium
Universidad McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá

Miembros del Consortium

Consortium Members:

DR. GP. BROWMAN, British Columbia Cancer Agency, Vancouver Island, Canadá
DR. JS. BURGERS, Dutch Institute for Healthcare Improvement CBO, Holanda
DR. F. CLUZEAU, Chair of AGREE Research Trust; St. George's Hospital Medical School, London, RU
DR. D. DAVIS, Association of American Medical Colleges, Washington, DC, USA
DR. G. FEDER, University of Bristol, RU
DR. B. FEVERS, Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Francia
DR. I. GRAHAM, Canadian Institutes of Health Research, Ottawa, Ontario, Canadá
DR. J. GRIMSHAW, Ottawa Health Research Institute, Ontario, Canadá
DR. SE. HANNA, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá
MS. ME. KHO, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá
DR. P. LITTLEJOHNS, National Institute for Health and Clinical Excellence, London, RU
MS. J. MAKARSKI, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá
DR. L. ZITZELBERGER, Canadian Partnership Against Cancer, Ottawa, Ontario, Canadá

Grupo para la traducción de la versión al español

Coordinación:

SUSANA GARCÍA RODRÍGUEZ Y MARIA JOSÉ VICENTE EDO. GuíaSalud. I+CS. Zaragoza, España

DR. CÉSAR CÁRCAMO. Hospital Mutual. Santiago de Chile. Chile
DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ. Hospital de la Mujer/Instituto Nacional de Pediatría/Red Cochrane Mexicana. Red Cochrane Iberoamericana. México DF, Mexico
DR. IGNACIO MARÍN LEÓN. Fundación Enebro. Red IBAM-GPC. Sevilla, España
DR. JOSÉ MARIA MENGUAL GIL. Guíasalud. I+CS. Zaragoza, España
DR. RODRIGO PARDO TURRIAGO. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia
DR. ALEJANDRO PISCOYA. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC). Lima, Perú
DRA. ROSA RICO ITURRIOZ. Osteba. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz. España
DR. ALBERTO ROMERO ALONSO. Hospital Universitario Valme. Sevilla, España
DRA. MARCELA TORRES. Universidad Nacional de Colombia-Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia

La traducción de la versión al español ha sido financiada por una ayuda de GuíaSalud*.

* GuíaSalud está financiado mediante el convenio suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.



TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	7
I. Generalidades.....	7
II. Aplicación del AGREE II.....	9
III. Recursos claves y referencias	10
II. MANUAL DEL USUARIO: INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL AGREE II	12
I. Preparándose para utilizar el AGREE II	13
II. Estructura y Contenido del AGREE II	13
III. Escala de Puntuación y Secciones del Manual del Usuario.	14
IV. Puntuación del AGREE II.....	15
V. Evaluación Global.....	16
VI. Instrucciones para puntuar cada ítem	16
Dominio 1. Alcance y Objetivo.....	17
Dominio 2. Participación de los implicados.....	21
Dominio 3. Rigor en la elaboración	25
Dominio 4. Claridad de la presentación.....	34
Dominio 5. Aplicabilidad	38
Dominio 6. Independencia editorial.....	43
Evaluación global de la Guía	46
III. INSTRUMENTO AGREE II	48
Dominio 1. Alcance y Objetivo	49
Dominio 2. Participación de los implicados.....	50
Dominio 3. Rigor en la elaboración.	51
Dominio 4. Claridad de la presentación.....	53
Dominio 5. Aplicabilidad	54
Dominio 6. Independencia editorial	55
Evaluación global de la Guía	56



I. INTRODUCCIÓN

I. GENERALIDADES

i) Propósito del Instrumento AGREE II

Las guías de práctica clínica (guías) son recomendaciones elaboradas sistemáticamente para ayudar a la toma de decisiones entre profesionales de la salud y pacientes, respecto a los cuidados en salud en circunstancias clínicas específicas» (1). Además, las guías pueden jugar un papel importante en la elaboración de políticas de salud (2, 3) y han evolucionado para cubrir los temas a todo lo largo del continuum asistencial (ej. promoción de salud, cribado, diagnóstico).

Los beneficios potenciales de las guías son tan buenos como la calidad de las guías mismas. Son importantes metodologías adecuadas y estrategias rigurosas en el proceso de elaboración de la guía para una exitosa implementación de las recomendaciones resultantes (4-6). La calidad de las guías puede ser extremadamente variable y en ocasiones no satisfacen los estándares básicos (7-9).

El Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE) (10) se desarrolló para examinar el tema de la variabilidad en la calidad de las guías. Con este objetivo, el Instrumento AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía. El Instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el nuevo AGREE II, que incluye un nuevo Manual del Usuario (11).

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica para el desarrollo de guías.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada en las guías.

El AGREE II reemplaza el instrumento original como la herramienta preferida y puede utilizarse como parte de las estrategias generales de calidad destinadas a mejorar los cuidados en salud.

ii) Historia del proyecto AGREE

El Instrumento AGREE original fue publicado en 2003 por un grupo internacional de investigadores y elaboradores de guías, la Colaboración AGREE (10). El objetivo de la Colaboración fue desarrollar una herramienta para evaluar la calidad de las guías. La Colaboración AGREE definió la calidad de las guías como *la confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de guías han sido resueltos de forma adecuada y en que las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente y son aplicables a la práctica* (10). La evaluación incluye juicios acerca de los métodos utilizados en el desarrollo de las guías, el contenido de las recomendaciones finales y los factores relacionados con su adopción. El resultado del esfuerzo de la Colaboración fue el Instrumento AGREE original, una herramienta de 23 ítems incluidos en 6 dominios de calidad. El Instrumento AGREE ha sido traducido a muchos idiomas, ha sido citado en más de 100 publicaciones y está respaldado por varias organizaciones para el cuidado de la salud. Más detalles sobre el instrumento original y publicaciones relacionadas están disponibles en el sitio web del «AGREE Research Trust» (<http://www.agreetrust.org/>). La organización oficial que gestiona los intereses del Instrumento AGREE.

Como con cualquier nueva herramienta de evaluación, se reconoció que podrían ser precisos futuros desarrollos para fortalecer las propiedades métricas del instrumento y asegurar su empleo y aplicabilidad entre sus potenciales usuarios. Esto llevó a varios miembros del equipo original a formar el consorcio «AGREE Next Steps Consortium». Los objetivos del consorcio eran mejorar aún más las propiedades métricas del instrumento, incluyendo su fiabilidad y validez; refinar los ítem del instrumento para servir mejor a las necesidades de los usuarios potenciales, y mejorar la documentación de apoyo (ej. el manual de formación y guía del usuario original) para facilitar la capacidad de los usuarios para implementar el instrumento con confianza.

El resultado de estos esfuerzos es el AGREE II, el cual está compuesto por el nuevo Manual del Usuario y una herramienta de 23 ítems organizados en los seis mismos dominios, descritos aquí. El Manual del Usuario es una modificación significativa del manual de formación y guía del usuario original y proporciona información explícita para cada uno de los 23 ítem.

La tabla 1 compara los ítems del AGREE original con los ítems del AGREE II.

TABLA 1
Comparación de los ítems del AGREE original y el AGREE II

Ítem del AGREE original	Ítem del AGREE II
Dominio 1. Alcance y Objetivo	
1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	Sin cambios.
2. El (los) aspecto(s) clínico (s) cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).
3. Los pacientes a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos.	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.
Dominio 2. Participación de los implicados	
4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	Sin cambios.
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias.	Se han tenido en cuenta los puntos de vista de la población diana (pacientes, público, etc.).
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	Sin cambios.
7. La guía ha sido probada entre los usuarios diana.	Ítem suprimido. Incorporado en la descripción del ítem 19 de la guía del usuario.
Dominio 3. Rigor en la elaboración	
8. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	Sin cambios en el ítem. Renumerado como 7.
9. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.	Sin cambios en el ítem. Renumerado como 8.
	NUEVO Ítem 9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	Sin cambios.
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	Sin cambios.
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.	Sin cambios.
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.	Sin cambios.
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	Sin cambios.

Ítem del AGREE original	Ítem del AGREE II
Dominio 4. Claridad de la presentación	
15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.	Sin cambios.
16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.
17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	Sin cambios.
Dominio 5. Aplicabilidad	
18. La guía se apoya con herramientas para su aplicación.	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica. Y cambio de dominio (de Claridad de la Presentación) y renumerado como 19.
19. Se han discutido las barreras organizativas potenciales a la hora de aplicar las recomendaciones.	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación. Y cambio en el orden –renumerado como 18.
20. Han sido considerados los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.
21. La guía ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar monitorización y/o auditoría.	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.
Dominio 6. Independencia editorial	
22. La guía es editorialmente independiente de la entidad financiadora.	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.
23. Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.

II. APLICACIÓN DEL AGREE II

i) ¿Qué guías pueden ser evaluadas con el AGREE II?

Al igual que el instrumento original, el AGREE II está diseñado para evaluar guías desarrolladas por grupos locales, regionales, nacionales o internacionales, así como por organizaciones gubernamentales. Esto incluye versiones originales de guías y actualizaciones de guías existentes.

El AGREE II es genérico y puede aplicarse a guías sobre cualquier área de la enfermedad y sobre cualquier punto del continuado proceso de atención sanitaria, incluyendo las que traten sobre la promoción de la salud, salud pública, cribado, diagnóstico, tratamiento o intervenciones. Es adecuado tanto para las guías publicadas en papel como en formato electrónico. En su versión actual el AGREE II no ha sido diseñado para evaluar la calidad de las guías enfocadas a los aspectos organizativos de la atención en salud.

Su papel en la valoración de tecnologías sanitarias todavía no ha sido formalmente evaluado.

ii) ¿Quién puede utilizar el AGREE II?

Se pretende que el AGREE II pueda ser utilizado por los siguientes grupos implicados o interesados:

- Por los proveedores de cuidados o atención de la salud que deseen llevar a cabo su propia evaluación de una guía, antes de adoptar sus recomendaciones en su práctica.
- Por los elaboradores de guías para que sigan una metodología de elaboración estructurada y rigurosa, para llevar a cabo una evaluación interna que asegure la calidad de sus guías, o para evaluar guías de otros grupos para su potencial adaptación a su propio contexto.
- Por los gestores y responsables de las políticas de salud para ayudarles a decidir qué guías podrían ser recomendadas para su uso en la práctica, o para orientar decisiones en gestión o políticas de salud.
- Por educadores para ayudar a mejorar las habilidades de evaluación crítica entre profesionales de la salud y para enseñar las competencias fundamentales en el desarrollo y presentación de guías.

III. RECURSOS CLAVE Y REFERENCIAS

i) AGREE Research Trust

El «AGREE Research Trust (ART)» es una entidad independiente establecida en 2004 tras finalizar las actividades de la Colaboración AGREE original. ART respalda el AGREE II y gestiona los intereses de la iniciativa AGREE, apoya una agenda de investigación dirigida a su desarrollo y es la depositaria de los derechos de autor.

El sitio web del «AGREE Research Trust» <http://www.agreetrust.org> aporta:

- Ejemplares descargables gratuitos del AGREE II.
- Enlaces a la herramienta de formación en línea del AGREE II.
- Listas de referencias citando el AGREE II y el Instrumento AGREE original.
- Ejemplares descargables gratuitos del instrumento AGREE original.
- Información sobre proyectos AGREE, el «AGREE Next Steps Consortium» y la Colaboración AGREE original.

ii) Cómo citar el AGREE II

AGREE Next Steps Consortium (2009). El Instrumento AGREE II Versión electrónica. Consultado «día, mes, año», de <http://www.agreetrust.org>; Versión en español: <http://www.guiasalud.es>;

iii) Herramientas de formación en línea del AGREE II

Para el acceso a las herramientas de formación en línea del AGREE II, visite <http://agreetrust.org>

iv) Referencias relacionadas con el AGREE II

AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Publicación paralela en desarrollo.

v) Referencia relacionada con el Instrumento AGREE original

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.

REFERENCIAS

1. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999; 318 (7182):527-530.
2. Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines IoM. *Clinical practice guidelines: directions for a new program*. Washington: National Academy Press; 1990.
3. Browman GP, Snider A, Ellis P. Negotiating for change. The healthcare manager as catalyst for evidence-based practice: changing the healthcare environment and sharing experience. *Healthc Pap*. 2003; 3 (3):10-22.
4. Grol R. Success and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Med Care*. 2001;39 (8 Suppl 2):1146-54.
5. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practice experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157 (4):408-16.
6. Grimshaw J, Russell I. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993; 342:1317-22.
7. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999;281(20):1900-5.
8. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for critical appraisal. *Lancet*. 2000; 355:103-6.
9. Burgers JS, Fervers B, Haugh M, Brouwers M, Browman G, Phillip T, Cluzeau FA. International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2000-7.
10. 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.
11. AGREE II: Advancing the guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Parallel publications in progress.

II. MANUAL DEL USUARIO

II. MANUAL DEL USUARIO: INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL AGREE II

Este Manual del Usuario ha sido diseñado específicamente para orientar a los evaluadores en la utilización del instrumento. Sugerimos leer cuidadosamente las siguientes instrucciones antes de usar el instrumento.

I. PREPARÁNDOSE PARA UTILIZAR EL AGREE II

i) Documentos que acompañan a la Guía

Los usuarios deben leer primero y cuidadosamente el documento completo de la guía antes de comenzar a aplicar el AGREE II. Además del documento de la guía, los usuarios deberían intentar identificar toda la información acerca del proceso de desarrollo de la guía, previa a su evaluación. Esta información puede estar contenida en el mismo documento que las recomendaciones de la guía o podrá ir resumida en un informe técnico aparte, en un manual metodológico o en informes de programas para el desarrollo de guías de práctica clínica. Estos documentos de apoyo pueden estar publicados o estar disponibles al público en sitios web. Si bien es responsabilidad de los autores de las guías advertir a los lectores de la existencia y localización de la documentación técnica y de apoyo relevante, los usuarios del AGREE II deben realizar todos los esfuerzos para localizarlos e incluirlos como parte de los materiales disponibles para la evaluación de la guía.

ii) Número de evaluadores

Recomendamos que cada guía sea evaluada por, al menos 2 evaluadores y preferiblemente por 4, ya que esto incrementará la fiabilidad de la evaluación. Estudios de fiabilidad del instrumento se encuentran en desarrollo.

II. ESTRUCTURA Y CONTENIDO DEL AGREE II

El AGREE II consiste en 23 ítems claves organizados en seis dominios, seguidos de 2 ítems de puntuación global («Evaluación global»). Cada dominio abarca una dimensión única de la calidad de la guía.

Dominio 1. Alcance y Objetivo alude al propósito general de la guía, a los aspectos de salud específicos y a la población diana (ítems 1-3).

Dominio 2. Participación de los implicados se refiere al grado en el que la guía ha sido elaborada por los implicados o interesados y representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada (ítems 4-6).

Dominio 3. Rigor en la Elaboración hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas (ítems 7-14).

Dominio 4. Claridad de la Presentación tiene que ver con el lenguaje, la estructura y el formato de la guía (ítems 15-17).

Dominio 5. Aplicabilidad hace referencia a las posibles barreras y factores facilitadores para su implantación, las estrategias para mejorar su adopción y las implicaciones de la aplicación de la guía en los recursos (ítems 18-21).

Dominio 6. Independencia editorial tiene que ver con que la formulación de las recomendaciones no esté sesgada por conflictos de intereses (ítems 22-23).

La *Evaluación global* incluye una puntuación de la calidad general de la guía y sobre si la guía debe ser recomendada para su utilización en la práctica.

III. ESCALA DE PUNTUACIÓN Y SECCIONES DEL MANUAL DEL USUARIO

Cada uno de los ítems del AGREE II y los dos ítems de la evaluación global están graduados mediante una escala de 7 puntos (desde el 1 «Muy en desacuerdo» hasta el 7 «Muy de acuerdo»). El Manual del Usuario proporciona indicaciones sobre cómo puntuar cada ítem utilizando la escala de puntuación e incluye también 3 secciones adicionales para facilitar aún más la evaluación por parte del usuario. Las secciones incluidas son Descripción del Manual del Usuario, Dónde Buscar y Cómo Puntuar.

i) Escala de puntuación

Todos los ítems del AGREE II se puntúan en la siguiente escala de 7 puntos.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Puntuación 1 («Muy en desacuerdo»). La puntuación 1 debe darse si no hay información relevante al ítem del AGREE II o si el concepto se presenta de forma muy vaga.

Puntuación 7 («Muy de acuerdo»). La puntuación 7 debe darse si la calidad de la información es excepcional y cuando todos los criterios y consideraciones definidos en el Manual del Usuario se han alcanzado por completo.

Puntuación entre 2 y 6. La puntuación entre 2 y 6 se asigna cuando la información respecto al ítem del AGREE II no cumple por completo con todos los criterios o consideraciones. La puntuación se asignará dependiendo del grado de cumplimiento o calidad de la información. La puntuación aumenta en la medida en que se cumplan más criterios y se aborden más consideraciones. La sección «Cómo Puntuar» incluye para cada ítem indicaciones sobre los criterios de evaluación y consideraciones específicas.

ii) Descripción del manual del usuario

Esta sección define en términos generales los conceptos relacionados con cada ítem y aporta ejemplos.

iii) Dónde buscar

Esta sección dirige al evaluador hacia donde la información suele encontrarse en las guías. Esta sección incluye términos que habitualmente se utilizan para nombrar secciones o capítulos en las guías. *Son tan sólo sugerencias.* Es responsabilidad del evaluador revisar la guía en su totalidad y los materiales que la acompañan para garantizar una evaluación justa.

iv) Cómo puntuar

Esta sección incluye detalles acerca de los criterios de evaluación y consideraciones específicas para cada ítem.

- Los *criterios* identifican elementos explícitos que reflejan la definición operativa del ítem. Cuantos más criterios se cumplan, mayor será la puntuación que la guía recibirá en ese ítem.
- Las *consideraciones* tienen por objeto ayudar a una evaluación informada. Como en cualquier evaluación, se requiere que los evaluadores hagan un juicio. Cuantas más consideraciones hayan sido tenidas en cuenta, mayor será la puntuación que reciba la guía en ese ítem.

Es importante resaltar que las puntuaciones de la guía requieren un nivel de juicio. Los criterios y consideraciones sirven de orientación, y no para reemplazar estos juicios.

Por tanto, ninguno de los ítems del AGREE II aporta expectativas explícitas para cada uno de los 7 puntos de la escala.

v) Otras consideraciones al utilizar el AGREE II

En ocasiones, algunos ítems del AGREE II pueden no ser aplicables a alguna guía a evaluar. Por ejemplo, las guías con un objetivo muy reducido pueden no aportar todo el rango completo de opciones para el manejo de la condición (ver ítem 16). El AGREE II no incluye una respuesta tipo «No Aplicable» en su escala. Hay diferentes estrategias para manejar esta situación que incluyen que el evaluador omita ese ítem en el proceso de evaluación o que puntue ese ítem como 1 (ausencia de información) y aportando comentarios sobre la puntuación. *Independientemente de la estrategia elegida, las decisiones deben hacerse previamente, describirse de una forma explícita y, si se omiten los ítems, deben tomarse medidas para modificar adecuadamente los cálculos de la puntuación del dominio. En principio, se desaconseja excluir ítems en el proceso de evaluación.*

IV. PUNTUANDO EL AGREE II

Para cada uno de los seis dominios del AGREE II se calcula una puntuación de calidad. Las puntuaciones de los seis dominios son independientes y no deben ser agregadas en una única puntuación de calidad.

i) Calcular la puntuación de los dominios

Las puntuaciones de los dominios se calculan sumando todos los puntos de los ítems individuales del dominio y estandarizando el total, como un porcentaje sobre la máxima puntuación posible para ese dominio.

Ejemplo: Si 4 evaluadores dan las siguientes puntuaciones para el Dominio 1 (Alcance y objetivo):

	Ítem 1	Ítem 2	Ítem 3	Total
Evaluador 1	5	6	6	17
Evaluador 2	6	6	7	19
Evaluador 3	2	4	3	9
Evaluador 4	3	3	2	8
TOTAL	16	19	18	53

Puntuación máxima posible = 7 (Muy de acuerdo) x 3 (ítems) x 4 (evaluadores) = 84

Puntuación mínima posible = 1 (Muy en desacuerdo) x 3 (ítems) x 4 (evaluadores) = 12

Puntuación estandarizada del dominio sería

$$\frac{\text{Puntuación obtenida} - \text{Puntuación mínima posible}}{\text{Puntuación máxima posible} - \text{Puntuación mínima posible}}$$

$$53 - 12 / 84 - 12 \times 100 = 41 / 72 \times 100 = 0,5694 \times 100 = 57 \%$$

Si se excluyen ítems, debe modificarse adecuadamente los cálculos de la puntuación máxima y mínima posible del dominio.

ii) Interpretar la puntuación del dominio

Aunque las puntuaciones de los dominios pueden ser útiles para comparar guías y para recomendar su empleo, el Consorcio no ha establecido puntuaciones mínimas o patrones de puntuación entre dominios que diferencien entre guías de alta y baja calidad. Estas decisiones deben hacerse por el usuario y guiadas por el contexto en el cual se utilice el AGREE II.

V. EVALUACIÓN GLOBAL

Tras completar los 23 ítems, los usuarios del AGREE II deben realizar dos evaluaciones globales de la guía. Esta evaluación global requiere del usuario un juicio sobre la calidad de la guía, teniendo en cuenta los criterios considerados en el proceso de evaluación. También se pregunta al usuario sobre si recomendaría el uso de la guía.

Las páginas siguientes incluyen, por dominios, instrucciones para puntuar cada uno de los 23 ítems del AGREE II cuando se evalúa una guía. Cada ítem incluye una descripción, sugerencias sobre donde encontrar la información del ítem, y orientación sobre cómo puntuar.

DOMINIO 1. ALCANCE Y OBJETIVO

1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).
2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).
3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.

ALCANCE Y OBJETIVO

1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Este apartado trata del potencial impacto en salud de una guía sobre la sociedad y las poblaciones de pacientes o individuos. El/los objetivo(s) general(es) de la guía debe(n) describirse en detalle y los beneficios esperados en salud de la guía deben ser específicos al problema clínico o tema sanitario. Por ejemplo, afirmaciones específicas serían:

- Prevenir complicaciones (a largo plazo) en pacientes con diabetes mellitus.
- Disminuir el riesgo de nuevos incidentes vasculares en pacientes con infarto de miocardio previo.
- Estrategias poblacionales más efectivas para cribado colorrectal.
- Proporcionar orientación sobre el tratamiento y manejo más efectivo de los pacientes con diabetes mellitus.

Dónde buscar

Examine los párrafos/capítulos iniciales para encontrar una descripción del alcance y objetivo de la guía. En algunos casos, la justificación o necesidad de elaboración de la guía se describe en un documento separado de la guía, por ejemplo en la propuesta de la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: Introducción, Alcance, Propósito, Motivos, Antecedentes, y Objetivos.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Objetivo(s) de salud (por ejemplo: prevención, cribado, diagnóstico, tratamiento, etc...).
- Beneficio o resultado esperado.
- Diana(s) (por ejemplo: población de pacientes, sociedad).

Consideraciones adicionales:

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?

ALCANCE Y OBJETIVO

2. El (los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Los aspectos de salud abordados por la guía deben estar descritos detalladamente, en particular las recomendaciones clave (ver ítem 17), aunque no necesariamente necesiten estar expresados como preguntas.

Siguiendo con los ejemplos descritos en el ítem 1:

- En pacientes con diabetes mellitus, ¿cuántas veces al año debe medirse la Hb1Ac?
- En pacientes con infarto agudo de miocardio confirmado, ¿cuál debe ser la dosis diaria de aspirina?
- El cribado colorrectal poblacional usando el test de sangre oculta en heces ¿reduce la mortalidad por cáncer colorrectal?
- ¿Es efectivo el autocontrol de la glucosa sanguínea en pacientes con diabetes tipo 2?

Dónde buscar

Examine los párrafos/capítulos iniciales para encontrar una descripción del alcance y objetivo de la guía. En algunos casos, las preguntas se describen en un documento separado de la guía, por ejemplo en la descripción de la búsqueda. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: Preguntas, Alcance, Propósito, Motivos y Antecedentes.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Población diana.
- Intervención(es) o exposición(es).
- Comparación(es) (si es el caso).
- Resultado(s).
- Ámbito o contexto de la atención en salud.

Consideraciones adicionales:

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Hay suficiente información en la(s) pregunta(s) para que cualquiera inicie el desarrollo de una guía en este mismo tema o para comprender cuáles son los pacientes/poblaciones y contextos perfilados en la guía?

ALCANCE Y OBJETIVO

3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Debe proporcionarse una descripción clara de la población diana de la guía (por ejemplo: pacientes, público, etc...). Deben proporcionarse datos sobre el rango de edad, sexo, descripción clínica y comorbilidad. Por ejemplo:

- Una guía para el manejo de la diabetes mellitus que sólo incluye pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente y excluye pacientes con comorbilidad cardiovascular.
- Una guía para el manejo de la depresión que sólo incluye pacientes con depresión mayor, de acuerdo con el criterio DSM-IV y excluye pacientes con síntomas psicóticos y a niños.
- Una guía para el cribado de cáncer de mama que sólo incluye mujeres, con edades entre 50 y 70 años, sin historia de cáncer previo y sin historia familiar de cáncer de mama.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos iniciales para encontrar una descripción de la población diana de la guía. La exclusión explícita de algunas poblaciones (por ejemplo, niños) también está cubierta en este ítem criterio. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: población de pacientes, población diana, pacientes relevantes, alcance, y propósito.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Población diana, género, y edad.
- Condición clínica (si fuese relevante).
- Severidad/estadio de la enfermedad (si fuese relevante).
- Comorbilidades (si fuese relevante).
- Poblaciones excluidas (si fuese relevante).

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Es la información sobre la población lo suficientemente específica, de forma que individuos correctos y elegibles reciban la acción recomendada en la guía?

DOMINIO 2. PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS

4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.
5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).
6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.

PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS

4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Este ítem se refiere a los profesionales que participan en alguna fase del proceso de elaboración de la guía. Aquí se pueden incluir a miembros del grupo coordinador, al grupo de investigación encargado de seleccionar y revisar/calificar la evidencia y a los individuos encargados de formular las recomendaciones finales. *Este ítem excluye a los revisores externos de la guía (ver elemento 13), y a los representantes de la población diana (ver elemento 5).* Debe facilitarse información sobre la composición, formación académica y experiencia relevante del equipo elaborador de la guía.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos iniciales, sección de agradecimientos o anexos para la composición del grupo elaborador de la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: métodos, lista de miembros del panel de la guía, agradecimientos, y anexos.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Para cada miembro del grupo elaborador de la guía, se aporta la siguiente información:
 - Nombre.
 - Disciplina/especialidad (por ejemplo, neurocirujano, metodólogo).
 - Institución (por ejemplo, Hospital San Pedro).
 - Localización geográfica (por ejemplo, Seattle, WA).
 - Una descripción del papel del miembro en el grupo elaborador de la guía.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Se ajustan de forma apropiada los miembros con el tema y alcance de la guía? Los candidatos potenciales incluyen clínicos relevantes, expertos en la materia, investigadores, planificadores sanitarios, gestores clínicos, y financiadores.
- ¿Existe al menos un experto en metodología en el grupo elaborador? (por ejemplo: un experto en revisiones sistemáticas, un epidemiólogo, un experto en estadística, un documentalista, etc...).

PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS

5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

La información sobre las experiencias de la población diana y sus expectativas acerca de la atención sanitaria deben tenerse en cuenta en el desarrollo de guías de práctica clínica. Hay varios métodos para asegurar que las perspectivas de los interesados sean tenidas en cuenta durante las diferentes fases del desarrollo de la guía. Por ejemplo, consultas formales a pacientes/público para determinar los temas prioritarios, participación de los interesados en el grupo elaborador de la guía, o en la revisión externa de los borradores de la guía. Alternativamente, se puede obtener información a través de entrevistas a los interesados, o de revisiones de la literatura acerca de los valores, preferencias o experiencias de los pacientes/público. Debe haber evidencia de que alguno de estos procesos se ha realizado y que los puntos de vista de los interesados se han considerado.

Dónde buscar

Examinar los párrafos del proceso de elaboración de la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: alcance, métodos, lista de miembros del panel de la guía, revisión externa y perspectivas de la población diana.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Mención del tipo de estrategia usada para captar los puntos de vista y las preferencias de los pacientes/público (por ejemplo, participación en el grupo elaborador de la guía, revisión bibliográfica sobre valores y preferencias).
- Métodos usados en la búsqueda de puntos de vista y preferencias (por ejemplo, evidencia obtenida de la revisión bibliográfica, encuestas, grupos focales).
- Información/resultados recogidos sobre la información de los pacientes/público.
- Descripción de cómo la información recogida fue usada durante el proceso de elaboración de la guía y/o en la formulación de las recomendaciones.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?

PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS

6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Los usuarios a los cuales se dirige la guía deben estar claramente definidos en la misma, de modo que el lector pueda determinar de inmediato si la guía es relevante para ellos. Por ejemplo, los usuarios diana de una guía sobre el dolor lumbar pueden incluir médicos generales, neurólogos, cirujanos ortopédicos, reumatólogos y fisioterapeutas.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos iniciales para una descripción de los usuarios diana de la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: usuario diana y usuario al que va dirigido.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Clara descripción de la audiencia a la que va dirigida la guía (por ejemplo, especialistas, médicos de familia, pacientes, líderes/administradores clínicos o institucionales).
- Descripción de cómo la guía puede ser usada por su audiencia diana (por ejemplo, para ayudar en la toma de decisiones clínicas, o de planificación sanitaria, para establecer estándares de cuidados).

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Son los usuarios diana apropiados para el alcance de la guía?

DOMINIO 3. RIGOR EN LA ELABORACIÓN

7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.
8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.
9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.
10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.
11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.
12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.
13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.
14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Deben aportarse los detalles de la estrategia utilizada para la búsqueda de la evidencia incluyendo los términos de búsqueda usados, las fuentes consultadas y el rango de fechas cubierto. Las fuentes pueden incluir bases de datos electrónicas (por ejemplo, MEDLINE, EMBASE, CINAHL), bases de datos de revisiones sistemáticas (por ejemplo, Cochrane Library, DARE) búsqueda manual en revistas, revisión de comunicaciones de congresos y otras guías clínicas (por ejemplo, en la US National Guideline Clearinghouse, German Guidelines Clearinghouse y en GuíaSalud [incluida en la versión traducida al español]). La estrategia de búsqueda debe ser tan exhaustiva como sea posible, debe llevarse a cabo de manera que evite posibles sesgos, y ser lo suficientemente detallada como para poder ser reproducible.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos en los que se describe el proceso de elaboración de la guía. En algunos casos las estrategias de búsqueda se describen en documentos separados o en un anexo de la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: métodos, estrategia de búsqueda bibliográfica, y anexos.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Se nombran las bases de datos electrónicas o las fuentes de evidencia donde se realizaron las búsquedas (por ejemplo, MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL).
- Los períodos de búsqueda (por ejemplo, del 1 de enero de 2004 al 31 de marzo de 2008).
- Términos de búsqueda utilizados (por ejemplo, palabras del texto, términos indexados, subencabezamientos).
- Estrategia de búsqueda completa utilizada (por ejemplo, posiblemente localizada en los anexos).

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Es la búsqueda relevante y apropiada para responder la pregunta clínica? (por ejemplo, uso de todas las bases de datos y términos de búsqueda relevantes)
- ¿Se aporta la suficiente información para que cualquiera pueda reproducir la búsqueda?

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Deben aportarse los criterios de inclusión/exclusión de la evidencias identificada mediante la búsqueda. Estos criterios deben ser descritos explícitamente y las razones para incluir y excluir las evidencias deben estar claramente establecidas. Por ejemplo, los autores de la guía pueden decidir incluir sólo evidencia de ensayos clínicos aleatorizados y excluir los estudios no escritos en inglés.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos que describen el proceso de elaboración de la guía. En algunos casos los criterios de inclusión o exclusión para seleccionar la evidencia están descritos en documentos separados o en un anexo de la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: métodos, búsqueda bibliográfica, criterios de inclusión/exclusión, y anexos.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Descripción de los criterios de inclusión, incluyendo:
 - Características de la población diana (paciente, público, etc.).
 - Diseño del estudio.
 - Comparaciones (si fuese relevante).
 - Resultados.
 - Idioma (si fuese relevante).
 - Contexto (si fuese relevante).
- Descripción de los criterios de exclusión (si fuese relevante; por ejemplo: el que aparezca el *francés solamente* en los criterios de inclusión, excluiría lógicamente el que aparezcan listados los idiomas distintos del francés en los criterios de exclusión).

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Se dan las razones por las que se eligen los criterios de inclusión/exclusión?
- ¿Son coherentes los criterios de inclusión/exclusión con las preguntas clínicas?
- ¿Hay razones para pensar que no se ha tenido en cuenta bibliografía relevante?

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Se debe proporcionar descripciones sobre las fortalezas y las limitaciones de las evidencias. Esto incluye descripciones explícitas (usando métodos / herramientas formales o informales) para evaluar y describir el riesgo de sesgos de los estudios individuales y/o de los resultados específicos y/o comentarios explícitos al conjunto de las evidencias de todos los estudios. Esto puede presentarse de diferentes maneras, por ejemplo: usando tablas donde se comentan los diferentes componentes de calidad; aplicando un instrumento o estrategia formal (por ejemplo, la escala de Jadad, el método GRADE), o realizando descripciones en el texto.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos que describen el proceso de desarrollo de la guía en busca de información aportada sobre la calidad metodológica de los estudios (por ejemplo, el riesgo de sesgos). Las tablas de evidencia se usan a menudo para presentar de forma resumida las características de calidad. Algunas guías hacen una clara distinción entre descripción e interpretación de la evidencia, por ejemplo, en el apartado de resultados y en el de discusión, respectivamente.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Descripción de cómo el cuerpo de evidencia fue evaluado en busca de sesgos y cómo fue interpretado por los miembros del grupo elaborador de la guía.
- Los aspectos sobre los que se enmarcan las descripciones incluyen:
 - Diseño(s) de los estudios incluidos en el cuerpo de evidencia.
 - Limitaciones metodológicas del estudio (muestreo, cegamiento, ocultación de la asignación, métodos de análisis).
 - Adecuación/relevancia de las variables resultado primarias y secundarias consideradas.
 - Consistencia de los resultados entre los estudios.
 - Dirección de los resultados entre los estudios.
 - Magnitud del beneficio frente a la magnitud del daño.
 - Aplicabilidad al contexto de la práctica clínica.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Son las descripciones apropiadas, neutrales, y no sesgadas? ¿Son las descripciones completas?

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Debe haber una descripción de los métodos utilizados para formular las recomendaciones y de cómo se ha llegado a las decisiones finales. Los métodos incluyen, por ejemplo, un sistema de votación, consenso informal, y técnicas formales de consenso (por ejemplo, Delphi, Glaser). Deben especificarse las áreas de desacuerdo y los métodos para resolverlas.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos en los que se describe el proceso de elaboración de la guía. En algunos casos los métodos empleados para formular las recomendaciones aparecen en documentos separados o en un anexo a la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: métodos y proceso de elaboración de la guía.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Descripción del proceso de elaboración de las recomendaciones (por ejemplo, pasos usados en la técnica Delphi modificada, procedimientos de votación que fueron considerados).
- Resultados del proceso de elaboración de las recomendaciones (por ejemplo, hasta qué punto se alcanzó consenso usando la técnica Delphi modificada, resultado del procedimiento de votación).
- Descripción de cómo el proceso influyó en las recomendaciones (por ejemplo, resultados de como la técnica Delphi influye en la recomendación final, alineación con las recomendaciones y el voto final).

Consideraciones adicionales:

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Se utilizó un proceso formal para llegar a las recomendaciones?
- ¿Fueron apropiados los métodos?

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

La guía debe considerar los beneficios en salud, efectos secundarios y riesgos cuando se formulan las recomendaciones. Por ejemplo, una guía para el manejo del cáncer de mama debe incluir una discusión sobre los efectos globales en los distintos resultados finales. Estos pueden incluir: supervivencia, calidad de vida, efectos adversos, y manejo de los síntomas o una discusión comparando una opción de tratamiento con otra. Debe presentarse evidencia de que dichos temas han sido considerados.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos que describen el proceso de elaboración de la guía para una descripción del cuerpo de evidencia, su interpretación y traslación a recomendaciones de práctica clínica. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: métodos, interpretación, discusión y recomendaciones.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Mención de los beneficios y datos que lo apoyan.
- Mención de los daños/efectos secundarios/riesgos y datos que lo apoyan.
- Mención del balance entre beneficios y daños/efectos secundarios/riesgos.
- Las recomendaciones reflejan las consideraciones tanto de los beneficios como de los daños/efectos secundarios/riesgos.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Es la discusión una parte integral del proceso de elaboración de la guía? (por ejemplo, teniendo lugar durante la formulación de la recomendación, en vez de tras ella como si de una idea de última hora se tratase).
- ¿Ha considerado el grupo elaborador de la guía los beneficios y daños por igual?

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Debe haber una relación explícita entre cada recomendación y las evidencias en las que están basadas. Los usuarios de la guía deberían ser capaces de identificar los componentes del cuerpo de evidencia, relevantes para cada recomendación.

Dónde buscar

Define y examina las recomendaciones en la guía, y el texto que describe el cuerpo de la evidencia que las respalda. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: recomendaciones y evidencia clave.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- La guía describe cómo el grupo elaborador de la guía usó y enlazó la evidencia para elaborar las recomendaciones.
- Cada recomendación está enlazada a una descripción/párrafo de evidencia clave y/o lista de referencias.
- Las recomendaciones están enlazadas a los resúmenes de evidencia, tablas de evidencia que están en la sección de resultados de la guía.

Consideraciones adicionales

- ¿Existe congruencia entre la evidencia y las recomendaciones?
- ¿La relación entre las recomendaciones y la evidencia en las que se apoya es fácil de encontrar en la guía?
- Cuando se carece de evidencia o una recomendación se realiza fundamentalmente mediante el consenso de opiniones del grupo de la guía, en vez de con la evidencia, ¿esto está claramente establecido y descrito?

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

La guía debe ser revisada externamente antes de su publicación. Los revisores no deben haber estado implicados en el grupo elaborador y deben incluir expertos en el área clínica y expertos en metodología. También pueden incluirse a los representantes de la población diana (pacientes, población). Debe presentarse una descripción de la metodología utilizada para realizar la revisión externa, la cual puede incluir una lista de los revisores y su filiación.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos en los que se describe el proceso de elaboración de la guía y la sección de reconocimientos. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: métodos, resultados, interpretación y reconocimientos.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Propósito e intención de la revisión externa (por ejemplo, mejorar la calidad, reunir opiniones sobre el borrador de las recomendaciones, evaluar aplicabilidad y viabilidad, diseminar la evidencia).
- Métodos usados para realizar la revisión externa (por ejemplo, escala de evaluación, preguntas abiertas).
- Descripción de los revisores externos (por ejemplo: número, tipo de revisores, afiliaciones).
- Resultados/información recogida de la revisión externa (por ejemplo, resumen de los hallazgos clave).
- Descripción de cómo la información recogida fue utilizada para ayudar en el proceso de elaboración de la guía y/o formulación de las recomendaciones (por ejemplo, el panel de la guía tuvo en cuenta los resultados de la revisión para elaborar las recomendaciones finales).

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Son los revisores externos relevantes y apropiados para el alcance de la guía? ¿Se dio una justificación para la elección de los revisores escogidos?
- ¿Cómo fue utilizada la información de la revisión externa por el grupo elaborador de la guía?

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Las guías deben reflejar el estado actual de la investigación. Debe proporcionarse una clara descripción del procedimiento de actualización de la guía. Por ejemplo, se incluye un cronograma o se establece un panel permanente que recibe regularmente actualizaciones de búsquedas bibliográficas y realiza los cambios requeridos.

Dónde buscar

Examinar los párrafos de introducción, los párrafos en los que se describe el proceso de elaboración de la guía y los párrafos finales. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: métodos, actualización de la guía y fecha de la guía.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Una declaración de que la guía será actualizada.
- Intervalo explícito de tiempo o criterios explícitos para guiar las decisiones sobre cuándo una actualización será llevada a cabo.
- Se aporta la metodología para el procedimiento de actualización.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Se aporta suficiente información para saber cuándo se realizará una actualización o qué criterios indicarían una actualización?

DOMINIO 4. CLARIDAD DE PRESENTACIÓN

- 15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.
- 16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.
- 17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.

CLARIDAD DE PRESENTACIÓN

15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario:

Una recomendación debe ofrecer una descripción concreta y precisa sobre qué medida es adecuada, en qué situación y en qué grupo de pacientes, sobre la base de las evidencias disponibles.

- Un ejemplo de recomendación específica sería: los antibióticos han de ser prescritos en niños de dos o más años con un diagnóstico de otitis media aguda si el dolor persiste más de tres días o si las molestias empeoran tras la consulta, a pesar de un adecuado tratamiento con analgésicos; en estos casos se debe administrar amoxicilina durante 7 días (añadiendo aquí un cuadro de dosificación).
- Un ejemplo de una recomendación ambigua sería: los antibióticos están indicados en casos de una evolución anormal o complicada.

Sin embargo, la evidencia no es siempre clara y puede haber dudas sobre la estrategia más adecuada. En este caso, la incertidumbre debe ser mencionada en la guía de forma explícita.

Dónde buscar

Definir y examinar las recomendaciones en la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: recomendaciones y resumen principal.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Mención de la acción recomendada.
- Identificación de la intención o propósito de la acción recomendada (por ejemplo, mejorar la calidad de vida, disminuir los efectos secundarios).
- Identificación de la población relevante (por ejemplo, pacientes, público).
- Advertencias o matizaciones, si fuese relevante (por ejemplo, pacientes o condiciones para los que las recomendaciones no se aplicarían).

Consideraciones adicionales

- En el caso de múltiples recomendaciones (por ejemplo, guías de manejo de un proceso), ¿está claro a quién se aplica cada recomendación?
- Si existe incertidumbre en la interpretación y discusión de la evidencia, ¿es esa incertidumbre reflejada en las recomendaciones y explícitamente mencionada?

CLARIDAD DE PRESENTACIÓN

16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Una guía dirigida al manejo de una enfermedad debe considerar las diferentes opciones para el cribado, prevención, diagnóstico o tratamiento de la condición que aborda. Estas posibles opciones deben estar claramente presentadas en la guía.

Por ejemplo, una recomendación sobre el manejo de la depresión debe incluir las siguientes alternativas:

- a. El tratamiento con antidepresivos tricíclicos.
- b. El tratamiento con ISRS.
- c. La psicoterapia.
- d. La combinación de terapias farmacológicas y psicoterapia.

Dónde buscar

Examinar las recomendaciones y la evidencia que las apoya. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: resumen principal, recomendaciones, discusión, opciones de tratamiento y alternativas de tratamiento.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Descripción de las opciones.
- Descripción de la población o de la situación clínica más apropiada para cada opción.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Pertenece a una guía de alcance amplio o estrecho? Este ítem puede ser más relevante para guías que son de amplio alcance (por ejemplo, abarcan el manejo de una condición o tema más que focalizarse en un grupo particular de intervenciones para una condición/tema específico).

CLARIDAD DE PRESENTACIÓN

17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del Manual del Usuario:

Los usuarios deben poder encontrar fácilmente las recomendaciones más relevantes. Tales recomendaciones responden a las principales preguntas clínicas abordadas en la guía. Pueden identificarse de diversas formas. Por ejemplo, pueden ser resumidas en un recuadro, escritas en negrita, subrayadas o presentadas mediante diagramas de flujo o algoritmos.

Dónde Buscar:

Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: resumen principal, conclusiones, y recomendaciones. Algunas guías incluyen aparte un resumen con las recomendaciones clave (por ejemplo: guía de referencia rápida).

Cómo Puntuar:

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Descripción de las recomendaciones en un cuadro resumen, con letra en negrita, subrayada o presentadas como diagrama de flujo o algoritmos.
- Recomendaciones específicas están agrupadas en una sección.

Consideraciones adicionales:

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Se seleccionaron de forma apropiada las recomendaciones claves y reflejan éstas los mensajes claves de la guía?
- ¿Están agrupadas las recomendaciones específicas en una sección ubicada cerca del resumen de la evidencia clave?

DOMINIO 5. APLICABILIDAD

18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.
19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.
20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.
21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.

APLICABILIDAD

18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Puede haber factores facilitadores y barreras que influyan en la aplicación de las recomendaciones de la guía. Por ejemplo:

- Una guía sobre accidentes cerebrovasculares puede recomendar que el cuidado sea coordinado a través de unidades y servicios especializados en accidentes cerebrovasculares. Puede haber un mecanismo especial de financiación en la región que permita la formación de estas unidades.
- Una guía sobre diabetes en atención primaria puede requerir que los pacientes sean atendidos y que se realice el seguimiento en unidades clínicas especializadas en diabetes. Puede ocurrir que haya un número insuficiente de médicos disponibles en una región que permita el establecimiento de estas clínicas.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos de diseminación/implementación de la guía o, si está disponible, documentos adicionales con planes o estrategias específicas para la implementación de la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: barreras, utilización de la guía e indicadores de calidad.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Identificación de los tipos de factores facilitadores y barreras que se consideraron.
- Métodos usados para buscar información sobre los factores facilitadores y barreras para implementar las recomendaciones (por ejemplo, información proveniente de participantes implicados clave, pilotaje de la guía antes de su implementación generalizada).
- Información/descripción de los tipos de factores facilitadores y barreras que surgieron de la búsqueda (por ejemplo, los médicos tienen las habilidades para proporcionar los cuidados recomendados; no se dispone de equipo suficiente para garantizar que todos los miembros elegibles de la población reciban una mamografía).
- Descripción de cómo la información influyó en el proceso de elaboración de la guía y/o en la formulación de las recomendaciones.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Sugiere la guía estrategias específicas para resolver las barreras?

APLICABILIDAD

19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Para que una guía sea efectiva necesita ser diseminada e implementada mediante materiales adicionales. Estos pueden incluir, por ejemplo, un documento resumen, una guía de consulta rápida, herramientas educativas, resultados de una prueba piloto, folletos para pacientes o soporte informático. Cualquier material adicional debe ser suministrado junto con la guía.

Dónde buscar

Examinar el párrafo de diseminación/implementación de la guía y, si están disponibles, los materiales de acompañamiento específicos que han sido elaborados para sustentar la diseminación e implementación de la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: herramientas, recursos, implementación y anexos.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Una sección de implementación en la guía.
- Herramientas y recursos para facilitar su aplicación:
 - Documentos resumidos de la guía.
 - Enlaces a listas de comprobación, algoritmos.
 - Enlaces a manuales de ayuda.
 - Soluciones vinculadas a análisis de barreras (ver ítem 18).
 - Herramientas para sacar provecho de los facilitadores de la guía (ver ítem 18).
 - Resultado del pilotaje y lecciones aprendidas.
- Indicaciones sobre cómo los usuarios pueden acceder a herramientas y recursos.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Hay información sobre el desarrollo de las herramientas de implementación y de los procedimientos de validación?

APLICABILIDAD

20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Las recomendaciones pueden requerir recursos adicionales para su aplicación. Por ejemplo, puede necesitarse más personal especializado, nuevos equipos o tratamientos farmacológicos caros. Esto puede tener implicaciones económicas sobre los presupuestos de los sistemas de salud. La guía debe recoger una discusión sobre el impacto potencial de las recomendaciones sobre los recursos.

Dónde buscar

Examinar el/los párrafo/s de diseminación/implementación de la guía o, si están disponibles, documentos adicionales con planes o estrategias específicas para la implementación de la guía. Algunas guías presentan la implicación en los costes en los párrafos en los que se discute la evidencia o las decisiones detrás de las recomendaciones. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: métodos, coste utilidad, coste efectividad, costes de adquisición e implicaciones sobre los presupuestos.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Identificación de los tipos de información sobre costes que se consideraron (por ejemplo, evaluaciones económicas, costes de adquisición de medicamentos).
- Métodos que se usaron para buscar información sobre costes (por ejemplo, un economista de la salud fue parte del panel de elaboración de la guía, uso de evaluaciones de tecnologías sanitarias para medicamentos específicos, etc...).
- Información/descripción de la información sobre costes que surgió de la búsqueda (por ejemplo: costes específicos de adquisición de medicamentos por ciclo de tratamiento individual).
- Descripción de cómo la información recogida fue utilizada para ayudar en el proceso de elaboración de la guía y/o formulación de las recomendaciones.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Hubo expertos apropiados implicados en la búsqueda y análisis de la información sobre costes?

APLICABILIDAD

21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Medir la aplicación de las recomendaciones de la guía puede facilitar su uso continuado. Esto requiere criterios claramente definidos derivados de las recomendaciones clave de la guía. Los criterios pueden incluir mediciones del proceso, mediciones de la conducta, mediciones de resultados clínicos o de salud. Ejemplos de criterios de monitorización y auditoría son:

- La HbA1c debe ser < 8,0%.
- El nivel de presión arterial diastólica debe ser < 95 mmHg.
- El 80% de la población con 50 años de edad debe recibir cribado de cáncer colorrectal mediante pruebas de sangre oculta en heces.
- Si las molestias por otitis media aguda persisten más de tres días, debe prescribirse amoxicilina.

Dónde buscar

Examinar el párrafo/capítulo de auditoría o monitorización del empleo de la guía o, si están disponibles, documentos adicionales con planes o estrategias específicos para evaluación de la guía. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: recomendaciones, indicadores de calidad y criterios de auditoría.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Identificación de criterios para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones.
- Criterios para evaluar el impacto de implementar las recomendaciones.
- Consejos sobre la frecuencia e intervalo de medición.
- Descripciones o definiciones operativas de cómo deben medirse los criterios.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Se proporciona una variedad de criterios incluyendo mediciones del proceso, de la conducta y de resultados clínicos o de salud?

DOMINIO 6. INDEPENDENCIA EDITORIAL

- 22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.
- 23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.

INDEPENDENCIA EDITORIAL

22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

Algunas guías se desarrollan con financiación externa (por ejemplo, fondos gubernamentales, asociaciones profesionales, ONGs, compañías farmacéuticas). La ayuda puede ser una contribución financiera para el desarrollo completo de la guía o para alguna de sus partes (por ejemplo, impresión de las guías). Debe haber una declaración explícita de que los puntos de vista o intereses de los financiadores no han influenciado las recomendaciones finales.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos en los que se describe el proceso de elaboración de la guía o la sección de reconocimientos. Ejemplos de secciones o capítulos de las guías donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: nota legal o exención de responsabilidades y fuente de financiación.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- El nombre de la entidad financiadora o fuente de financiación (o declaración explícita de no tener financiación).
- Declaración de que la entidad financiadora no influyó en el contenido de la guía.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Cómo abordó el grupo elaborador de la guía la influencia potencial de la entidad financiadora?

INDEPENDENCIA EDITORIAL

23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

Descripción del manual del usuario

En algunas circunstancias, los miembros del grupo elaborador pueden tener conflictos de interés. Por ejemplo, esto puede aplicarse a aquellos miembros del equipo elaborador cuya investigación sobre el tema de la guía está también financiada por una compañía farmacéutica. Debe haber una declaración explícita de que todos los miembros del grupo han declarado la existencia, o no, de algún conflicto de interés.

Dónde buscar

Examinar los párrafos/capítulos que describen el grupo elaborador de la guía o la sección de reconocimientos. Ejemplos de secciones o capítulos de la guía donde con frecuencia se puede encontrar esta información serían: métodos, conflictos de interés, panel de la guía y anexos.

Cómo puntuar

El contenido del ítem incluye los siguientes criterios:

- Descripción de los tipos de conflictos de interés considerados.
- Métodos usados para buscar los potenciales conflictos de interés.
- Descripción de los conflictos de interés.
- Descripción de cómo los conflictos de interés influyeron en el proceso de elaboración de la guía y en el desarrollo de las recomendaciones.

Consideraciones adicionales

- ¿El ítem está bien escrito? ¿Las descripciones son claras y concisas?
- ¿Es fácil de encontrar en la guía el contenido del ítem?
- ¿Qué medidas se tomaron para minimizar la influencia de los conflictos de interés en el desarrollo de la guía o la formulación de las recomendaciones?

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

Para cada pregunta, por favor elija la respuesta que mejor caracteriza la guía evaluada

1. Puntúe la calidad global de la guía.

1 La calidad más baja posible	2	3	4	5	6	7 La calidad más alta posible
----------------------------------	---	---	---	---	---	----------------------------------

2. ¿Recomendaría esta guía para su uso?

- Sí
- Sí, con modificaciones
- No

Notas:

Descripción del manual del usuario

La evaluación global requiere que el usuario del AGREE II haga un juicio de la calidad de la guía, teniendo en cuenta la calificación de los ítems considerados en el proceso de evaluación.

III. INSTRUMENTO AGREE II

DOMINIO 1. ALCANCE Y OBJETIVO

1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

2. El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

3. La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

DOMINIO 2. PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS

4 El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

5 Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

DOMINIO 3. RIGOR EN LA ELABORACIÓN

7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

DOMINIO 3. RIGOR EN LA ELABORACIÓN

11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

DOMINIO 4. CLARIDAD DE PRESENTACIÓN

15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

DOMINIO 5. APLICABILIDAD

18. La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

19. La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

20. Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

21. La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

DOMINIO 6. INDEPENDENCIA EDITORIAL

22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.

1 Muy en desacuerdo	2	3	4	5	6	7 Muy de acuerdo
------------------------	---	---	---	---	---	---------------------

Comentarios:

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA

Para cada pregunta, por favor elija la respuesta que mejor caracteriza la guía evaluada

1. Puntúe la calidad global de la guía.

1 La calidad más baja posible	2	3	4	5	6	7 La calidad más alta posible
----------------------------------	---	---	---	---	---	----------------------------------

2. ¿Recomendaría esta guía para su uso?

- Sí
- Sí, con modificaciones
- No

Notas:

Traducción y edición financiada por:



ANNEX 3.

SEVEN POINT AGREE-II SCORE CALCULATOR

Seven-point AGREE II Score Calculator

You must fill in ALL of the Question ratings from an appraiser for the Domain score to be accurate. *Note:
Please use the AGREE II User's Manual for full instructions.

Total # of Appraisers	Appraiser			
0	1	2	3	4
Domain 1 - Scope and Purpose				
Q1 - The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.				0
Q2 - The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.				0
Q3 - The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.				0
Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	0
Domain 1 Score for 0 Appraiser(s):				
Domain 2 - Stakeholder Involvement				
Q4 - The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.				0
Q5 - The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.				0
Q6 - The target users of the guideline are clearly defined.				0
Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	0
Domain 2 Score for 0 Appraiser(s):				
Domain 3 - Rigour of Development				
Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.				0
Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.				0
Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.				0
Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.				0
Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.				0
Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.				0
Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.				0
Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.				0
Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	0
Domain 3 Score for 0 Appraiser(s):				
Domain 4 - Clarity of Presentation				
Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.				0
Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.				0
Q17 - Key recommendations are easily identifiable				0
Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	0
Domain 4 Score for 0 Appraiser(s):				
Domain 5 - Applicability				
Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.				0
Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.				0
Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.				0
Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.				0
Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	0
Domain 5 Score for 0 Appraiser(s):				
Domain 6 - Editorial Independence				
Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.				0
Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.				0
Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	Caution: Empty Cells	0
Domain 6 Score for 0 Appraiser(s):				
Overall Guideline Assessment				
1. Rate the overall quality of this guideline. <i>Scoring:</i> <i>1(Least Quality) - 7(Highest Quality)</i>				
2. I would recommend this guideline for use. <i>Scoring:</i> <i>"Yes", "Yes, with modifications", "No"</i>				

