

¿QUÉ CONDICIONES DEBEN REUNIR LAS GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PARA SER VERDADERAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA EVIDENCIA?

MARTA ZERGA

Dirección del Área Médica, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Marta Zerga, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Av. San Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina

E-mail: melizerga@hotmail.com

Recibido: 15-XI-2023

Aceptado: 18-I-2024

Resumen

Las guías de diagnóstico y tratamiento elaboradas por las sociedades científicas médicas, constituyen una herramienta muy útil para el ejercicio profesional de la especialidad. Sustentadas en bibliografía actualizada, representan un material de enorme valor con recomendaciones de los expertos en los diversos temas de la especialidad.

En el presente artículo se intenta determinar si las mismas podrían ser diseñadas acercándolas lo más estrechamente posible al formato de las Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia (GPC-BE), para lo cual se revisan las etapas en su elaboración y los requisitos que deberían cumplir para ser consideradas como tales.

Las GPC-BE son un “conjunto de recomendaciones elaboradas de forma sistemática para ayudar a los profesionales y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, seleccionando las opciones diagnósticas y/o terapéuticas más adecuadas en el abordaje de un problema de salud o una condición clínica específica”. Su objetivo es mejorar la efectividad, la eficiencia y la seguridad de las decisiones clínicas, y pueden servir de base para la elaboración de políticas de salud.

La elaboración de las GPC representa un proceso complejo, que requiere conocimientos, experiencia y recursos tanto en tiempo como en dinero. Su robustez no depende de quienes la realizan, sino de cómo es realiza-

da. Ello implica la participación de técnicos que aporten la evaluación de la evidencia por el método GRADE, y la consideración de aspectos de costo-efectividad.

Palabras clave: guías de práctica clínica, guías basadas en evidencia, guías con metodología GRADE

Abstract

What conditions should the diagnosis and treatment guidelines meet, to be true clinical practice guidelines based on evidence?

The guides for diagnosis and treatment prepared by scientific medical societies constitute a very useful tool for the professional practice of the specialty. Supported by an updated bibliography, they represent material of enormous value with recommendations from experts on the various topics of the specialty.

This article attempts to determine if they could be designed as “Evidence - Based Clinical Practice Guidelines” (CPG BE), for which the stages in their development and the requirements that they reviewed.

The CPG BE are a “set of recommendations prepared systematically to help professionals and patients in making decisions about the most appropriate health care, selecting the most appropriate diagnostic and/or therapeutic options to address a problem of health or a specific clinical condition”. Their objective is to improve

the effectiveness, efficiency and safety of clinical decisions, and they can serve a basis for the development of health policies.

The preparation of CPGs represents a complex process, which requires knowledge, experience and resources, both in time and money. Its robustness does not depend on who does it, but on how it is done. This implies the participation of technicians who provide the evaluation of the evidence using the GRADE method and the consideration of cost-effectiveness aspects.

Key words: clinical practice guidelines, evidence-based guidelines, guides with GRADE methodology

PUNTOS CLAVE

- Las guías de diagnóstico y tratamiento elaboradas por las sociedades científicas médicas, constituyen una herramienta muy útil para el ejercicio profesional de la especialidad al incluir recomendaciones de expertos en los diversos temas.
- No obstante, no suelen ser diseñadas siguiendo el formato de las Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia (GPC-BE), las cuales constituyen recomendaciones elaboradas en forma sistemática para ayudar en la toma de decisiones en salud, a fin de mejorar la efectividad, la eficiencia y la seguridad en las decisiones clínicas, pudiendo incluso servir de base para la elaboración de políticas de salud.
- El presente artículo revisa las etapas en su elaboración y enfatiza los requisitos que las guías deberían cumplir para ser consideradas verdaderas GPC-BE.

Las guías de diagnóstico y tratamiento elaboradas y regularmente actualizadas en el seno de las sociedades médicas, constituyen por lo general una herramienta de suma utilidad para el ejercicio profesional de los miembros de dichas asociaciones profesionales. Dada la participación de destacados profesionales, expertos en diversas áreas de la especialidad, las mismas constituyen una orientación de alta calidad, actualizada, y de consulta casi obligatoria para el profesional, tanto en instancias de diagnóstico como de tratamiento. Asimismo, muchas veces son utilizadas

por financiadores del sistema público y privado (Obras Sociales y Empresas de Medicina Prepaga) e incluso por organismos oficiales (ejemplo Superintendencia de Seguros de Salud o el Instituto Nacional del Cáncer, entre otros). Sustentadas en la bibliografía más actualizada, constituyen un material de enorme valor, con el formato de recomendaciones de expertos¹⁻³.

¿Es posible repensar el diseño de las Guías de las Sociedades Científicas para acercarlas lo más estrechamente posible al formato de las Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia? Para ello resulta fundamental explicar cuáles son las características y los requisitos que se deben cumplir para que una guía sea considerada una Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia.

Guías de práctica clínica basadas en la evidencia

Las guías de práctica clínica basadas en la evidencia (GPC-BE) son un “conjunto de recomendaciones elaboradas de forma sistemática para ayudar a los profesionales y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, seleccionando las opciones diagnósticas y/o terapéuticas más adecuadas en el abordaje de un problema de salud o una condición clínica específica”¹⁻³. Pretenden mejorar la efectividad, la eficiencia y la seguridad de las decisiones clínicas, y pueden servir de base para la elaboración de políticas de salud.

Se reconocen una serie de etapas en el proceso secuencial de elaboración de las GPC-BE¹⁻³. Estas son:

1. Seleccionar el tema objeto de las GPC. Delimitación del alcance y de los objetivos.
2. Conformación del grupo elaborador de la GPC
3. Formulación de las preguntas clínicas.
4. Búsqueda y selección de la evidencia.
5. Evaluación y síntesis de la evidencia.
6. Formulación de las recomendaciones
7. Revisión externa
8. Edición de las GPC-BE
9. Actualización de las GPC-BE.

Se analizan a continuación las características de cada una de estas etapas.

1. Selección de la condición clínica/problema de salud objeto de las GPC

La decisión de realizar una GPC sobre un determinado tema puede responder a varios motivos:

- Existencia de diversas opciones lo cual genera áreas de incertidumbre en la toma de decisiones.
- Prevalencia de la enfermedad, lo cual determina que se trate de un problema de salud importante con impacto en la morbilidad.
- Aparición de técnicas diagnósticas y/o tratamientos novedosos.
- Necesidad percibida.

En esta etapa también es importante definir el ámbito de aplicación de la GPC, sus objetivos y usuarios. Se recomienda una búsqueda preliminar sobre el tema para definir el volumen de la literatura disponible para dimensionar el trabajo. Asimismo, es importante el abordaje de la comorbilidad, de modo de identificar recomendaciones para una enfermedad en los diferentes grupos de riesgo (pacientes de edad avanzada, portadores de comorbilidades, etc.)

2. Conformación del grupo elaborador de las GPC-BE

Se recomienda un perfil multidisciplinario, tendiente a asegurar que estén representadas todas las especialidades involucradas, de modo de lograr una evaluación integral de toda la evidencia disponible. Ello facilita la aceptación del documento final, así como la identificación de las barreras para la futura implementación de las GPC, y la mejor forma de superar dichas barreras.

El grupo elaborador, bajo la figura de un coordinador, deberá estar compuesto por tres tipos de participantes:

- Clínicos: deben estar representadas todas las especialidades implicadas. Teniendo en cuenta las comorbilidades, ello puede implicar la participación de otras especialidades como geriatría, farmacia, enfermería. Es recomendable que el equipo clínico reciba algún grado de entrenamiento previo sobre el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁴
- Pacientes: se recomienda la visión de los pacientes. De acuerdo a la experiencia previa,

pueden participar de diversas maneras: en una revisión bibliográfica específica sobre la visión de los pacientes sobre el problema, incorporar a los pacientes o a sus representantes en el grupo elaborador, o una vez formuladas las recomendaciones, recoger la visión de los pacientes mediante técnicas cualitativas apropiadas.

- Equipo técnico (documentalistas, expertos en epidemiología clínica, economistas, etc.): son los que aportan su experiencia en la búsqueda y evaluación de la evidencia. También se pueden incorporar expertos en economía de la salud.

La distribución de las tareas recomendada para cada perfil se observa en la Tabla 1.

Se sugiere un número de 10 a 12 integrantes con un coordinador y soporte administrativo.

Todos los autores individuales de las guías deben transparentar sus relaciones con la industria farmacéutica, a fin de garantizar la independencia y transparencia de los contenidos⁵. Existen evidencias que los conflictos de interés de los autores de las GPC pueden influir en sus recomendaciones⁶. Por ello todos los miembros y revisores deben hacer una declaración sobre la existencia o no de conflictos de intereses antes de su incorporación al grupo de trabajo⁷.

Si un autor posee conflictos de interés con un aspecto concreto de la GPC, no podrá participar en la redacción de las recomendaciones sobre ese tema. En ese caso, se recomienda aclarar específicamente cómo se ha resuelto ese tema. Si es necesario, es recomendable actualizar periódicamente las declaraciones por posibles cambios.

El tiempo medido necesario para el desarrollo de una guía es de 18 a 24 meses.

En la Tabla 2 se detalla la distribución de los tiempos, según las tareas, que ha sido propuesta por algunos autores²⁻³.

Formulación de las preguntas clínicas

Probablemente es uno de los aspectos más importantes en el diseño de las GPC-BE. Para ello se debe comenzar definiendo el algoritmo de decisiones para el manejo del problema clínico en cuestión, de modo de resumir los diversos aspectos de la atención de la enfermedad.

En cada paso de dicho algoritmo se pueden identificar preguntas genéricas a fin de responder las diversas cuestiones en la toma de deci-

Tabla 1 | Distribución de las tareas para cada perfil (clínicos, equipo técnico, pacientes)

Fase de elaboración de la GPC	Clínicos	Equipo técnico	Pacientes
Preguntas clínicas. Importancia de las variables de resultado	+++	+++	+++
Búsqueda de la evidencia científica	+	+++	+
Lectura crítica	+ / ++	+++	-
Elaboración de tablas de resumen de evidencia	+	+++	-
Elaboración de recomendaciones	+++	+ / ++	++ / +++

Tabla 2 | Propuesta de distribución de los tiempos según las tareas

Fase	Contenido	Meses
1. Establecer el grupo y distribuir las tareas	Definir objetivos Realizar las tareas de formación necesarias Elaborar las preguntas PICO Priorizar las variables de resultado Identificar el método de búsqueda bibliográfica Homologar criterios para la revisión sistemática de la literatura	1 a 2
2. Búsqueda y evaluación de la literatura	Realizar la búsqueda bibliográfica Selección de los artículos que se incluirán en la revisión Definir criterios de inclusión y exclusión de los trabajos Revisión de la literatura y gradación de la evidencia	10 a 12
3. Redacción de la guía	Formulación de las recomendaciones	2-4
4. Revisión externa	Evaluación y revisión externa	1
5. Revisión final	Incorporación de los aportes de los revisores externos Revisión por el grupo editorial Publicación y diseminación	1

siones. Como resultante de esta etapa, se obtendrá un conjunto de preguntas que constituirán la estructura básica del contenido de la guía y que deberán comprender todos los aspectos clínicos que se han decidido tratar en dicha GPC. Las preguntas clínicas podrán contemplar aspectos vinculados con el diagnóstico, pronóstico, tratamiento, prevención, etc. de la enfermedad en cuestión.

La elaboración de las preguntas PICO constituye el paso previo para la revisión sistemática de la literatura, porque constituye una guía para la revisión y la elaboración de las recomendaciones.

El número de preguntas clínicas debe ser un número factible para el grupo elaborador de la guía, en el tiempo determinado y con los recursos disponibles. El NICE (*National Institute for Cli-*

nical Excellence) estima que, para una duración de trabajo de 10 a 18 meses, el número de preguntas a responder debe ser de 15 a 20.

La elaboración de las preguntas debe realizarse siguiendo la estructura conocida como PICO (acrónimo del inglés: Población, Intervención, Comparación y Desenlace o *Outcome*).

- Paciente: grupos de edad, estadio de la enfermedad, comorbilidades.

- Intervención: podrá corresponder a un tratamiento, factor pronóstico, agente etiológico, test diagnóstico, etc.

- Comparador: es la alternativa a la intervención en estudio (tratamiento estándar, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón de referencia en el caso de una prueba diagnóstica).

- Resultados: variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, estimadores de validez diagnóstica (especificidad, sensibilidad, valores predictivos, etc.) en el caso de pruebas diagnósticas.

El sistema GRADE utiliza una escala de 1 a 9 para clasificar la relevancia de las variables de resultado.

- Críticas o clave para la toma de decisiones (7 a 9 puntos). Ejemplo: mortalidad, eventos adversos graves.

- Importantes, pero no clave para la toma de decisiones (4 a 6 puntos). Ejemplo: calidad de vida, efectos secundarios no graves.

- Poco importantes (1 a 3 puntos).

El sistema GRADE propone que las variables críticas o clave sean las únicas que se tomen en cuenta para evaluar la calidad de forma global

4. Búsqueda y selección de la evidencia

Las preguntas PICO constituyen la base de la revisión bibliográfica.

El equipo elaborador deberá definir de forma muy precisa los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios.

Podrán considerarse Páginas de Grupos Desarrolladores de Guías (ejemplo: *National Institute for Clinical Excellence* o NICE; Base Internacional de Guías GRADE de la OPS, etc.), Repositorios (*Epistemonikos*, *Cochrane Library*, etc.) y Bases de datos (*Medline*, *Up To Date*, etc.).

Resulta esencial considerar cuales son las variables de resultado importantes para clínicos y pacientes y de esta forma seleccionar el diseño de estudio más adecuado en función de la pregunta que se debe responder, lo cual se detalla en la Tabla 3.

Se recomienda realizar una búsqueda preliminar de la bibliografía para definir los aspectos que abarcará la guía, el volumen de la literatura y el trabajo que puede generar la revisión.

En general se sugiere priorizar la búsqueda de revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica.

5. Evaluación y síntesis de la evidencia y 6. Formulación de las recomendaciones

La evaluación y síntesis de la evidencia, además de la formulación de las recomendaciones se realiza según los preceptos de la Medicina Basada en la Evidencia.

Tabla 3 | Tipos de estudios recomendados en función de la pregunta que se debe responder

Tema de la pregunta	Tipo de estudio
Pronóstico	Cohorte
Tratamiento	Ensayo clínico Revisión sistemática
Diagnóstico	Validez de pruebas diagnósticas
Etiología	Casos-control Cohortes

Quando se utilizan como base otras Guías de Práctica Clínica, se recomienda usar como instrumento de evaluación el AGREE-REX (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation-Recommendation Excellence*), el cual sirve para examinar el tema de la variabilidad en la calidad de las guías. AGREE-REX es un instrumento que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la que se evalúa una guía^{8,9}.

En los ensayos clínicos, el cuerpo de la evidencia y la valoración de la certeza de la misma se realiza aplicando los perfiles de evidencia según GRADE (alta, moderada, baja y muy baja). En ensayos clínicos controlados la calidad de evidencia se asume como “alta”, pero la confianza puede disminuir por diversas razones (riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, precisión de los resultados, sesgo de publicación).

En síntesis, para la evaluación de la evidencia y la formulación de recomendaciones, el sistema GRADE propone una serie de juicios secuenciales en la formulación de recomendaciones, incorporando además de la calidad de la evidencia, el balance entre riesgos y beneficios, las creencias de los pacientes y el costo económico.

En los pacientes con comorbilidades, la esperanza de vida, las preferencias de la familia y cuidadores son importantes a la hora de priorizar y graduar la fuerza de las recomendaciones. También puede haber recomendaciones diferentes de acuerdo al estado funcional del paciente, su nivel de dependencia y esperanza de vida.

La graduación de la fuerza y la dirección de cada recomendación se determinan en función de los siguientes factores:

- Efectos de la intervención, calidad y certeza de la evidencia científica.
- Balance entre beneficios y riesgos.

- Valores y preferencias (las preferencias de los pacientes deben ser tenidas en cuenta por su importancia en la adherencia a los tratamientos).

- Costos. Este aspecto es específico de cada contexto en donde se implementará la guía. Dadas las dificultades para la sustentabilidad del sistema de salud frente al costo creciente de las nuevas tecnologías, se recomienda incorporar aspectos de costo-efectividad. Las personas idóneas dentro del grupo de trabajo para abordar estos aspectos son los técnicos en economía de la salud. Para ello, es necesario que incorporen el análisis de costo efectividad en la selección de las preguntas clínicas, la búsqueda bibliográfica y en las recomendaciones¹⁰.

Dependiendo del contexto y los objetivos de la guía, se podrán considerar otros aspectos como aceptabilidad, factibilidad y equidad.

Considerando todos los factores mencionados, se determina la fuerza de cada recomendación (fuerte o débil/condicional), como se observa en la Tabla 4.

Se deberán presentar las recomendaciones de forma progresiva, diferenciando claramente las que están basadas en la evidencia científica de las formuladas mediante el consenso de personas expertas.

Las recomendaciones deberán ser formuladas de forma precisa, evitando ambigüedades, con enunciados específicos que faciliten la utilización por el médico.

El documento final debería incluir gráficos y algoritmos de orientación para las decisiones, así como un resumen de las recomendaciones.

Se recomienda que la redacción de la guía sea hecha en un estilo que pueda ser entendido por personas no expertas, y que su formato resulte atractivo.

6. Revisión externa

Una vez redactada, la GPC deber ser sometida a una revisión externa, que garantice la validez, la claridad y la aplicabilidad de los contenidos. La revisión externa debe ser multidisciplinaria, realizada por expertos independientes tanto en el área clínica como en los aspectos metodológicos y también por representantes de la población objeto de la GPC (pacientes, cuidadores u organizaciones de pacientes), que no hayan participado en la redacción de la Guía. Si bien no hay un número definido de revisores externos, se sugiere entre 10 y 12 y, dependiendo de los temas de la guía, entre 15 y 20.

7. Edición de las GPC-BE

Se recomienda una redacción con lenguaje claro, fácilmente entendible para clínicos no especialistas e incluso para pacientes con buen conocimiento sobre su enfermedad. Deben ser escritas de forma específica y no confusa. Si existieran áreas con evidencia científica insuficiente y con incertidumbre, éstas deben ser señaladas en forma clara.

Los algoritmos deben ser simples y claros. Es preferible hacer varios algoritmos, en lugar de uno solo muy complejo o con demasiada información.

Además de la versión completa, se sugiere incluir una versión resumida, una guía rápida y una versión para pacientes.

Tabla 4 | Clasificación de la fuerza de las recomendaciones

Grado	Fuerte a favor	Débil/condicional a favor	Débil/condicional en contra	Fuerte en contra
Recomendación	Definitivamente se debe usar la intervención	Probablemente se debe usar la intervención	Probablemente no se debe usar la intervención	Definitivamente no se debe usar la intervención
Balance riesgo/beneficio	Los beneficios claramente superan los riesgos	Los beneficios probablemente superan los riesgos	Los riesgos probablemente superan los beneficios	Los riesgos definitivamente superan los beneficios

8. Actualización de las GPC-BE

Se considera que las recomendaciones de una GPC pierden vigencia a los 3 años de la publicación. Puede plantearse una actualización continua (6-12 meses) o periódica (cada 3 años). Cuando se actualizan luego de períodos superiores a los 3 años, el esfuerzo resulta similar a una elaboración *de novo*.

Pueden definirse aquellos contenidos que deberán ser priorizadas en la actualización. Además, se podrán realizar actualizaciones extraordinarias, por ejemplo, por alertas farmacológicas.

Conclusión

La elaboración de las GPC representa un proceso complejo, que requiere conocimientos, experiencia y recursos tanto en tiempo como en dinero.

Encarar la metodología antes descrita en la totalidad de las guías de una especialidad, representa un esfuerzo ambicioso. No obstante, si la sociedad científica considerara relevante tomar en cuenta estos aspectos, en una primera etapa y como prueba piloto, podría definir un par de temas de diagnóstico o tratamiento, que por lo controversial o por el impacto económico que representan para el sistema de salud, justifiquen un análisis de este tipo.

Dependiendo de la especialidad, es probable que la incorporación de otras especialidades en la redacción de las guías aplique en mayor o menor medida (ejemplo: bioquímica, anatomía patológica, biología molecular, farmacología). Otras especialidades probablemente se justifi-

carían en aspectos particulares (ej.: geriatría u onco-geriatría para la toma de decisiones en la población de edad avanzada, etc.).

La robustez de una GPC no depende de quienes la realizan, sino de cómo es realizada. Es por ello que resulta fundamental incorporar la participación de técnicos que aporten la evaluación de la evidencia por el método GRADE, y la consideración de aspectos de costo-efectividad.

Estos aspectos adicionales constituyen aún una asignatura pendiente. Sin duda, poder considerarlos en próximas ediciones contribuirá a optimizar la calidad de nuestras guías.

Agradecimientos: al Dr. Esteban Lipschitz por la corrección del manuscrito y sus valiosos aportes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Contribución del artículo al conocimiento actual: La elaboración de las GPC-BE representa un proceso complejo, que requiere conocimientos, experiencia y recursos tanto en tiempo como en dinero.

Resulta un esfuerzo ambicioso para cualquier sociedad científica, de modo que ésta podría encararlo inicialmente definiendo un par de temas de diagnóstico o tratamiento que por lo controversial o por su impacto económico, justifiquen un análisis de este tipo.

La robustez de una GPC no depende de quienes la realizan, sino de cómo es realizada.

Resulta fundamental incorporar la participación de técnicos que aporten la evaluación de la evidencia por el método GRADE, y la consideración de aspectos de costo-efectividad.

Bibliografía

1. Guía para la Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Presidencia de la Nación. Argentina. Junio 2019. IF-2019-55867729-APN-DNCSSYRS#MSYDS. En: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia-adaptacion-gpc.pdf>; consultado septiembre 2023.
2. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. Madrid. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. 2016. En: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017418.pdf>; consultado septiembre 2023.
3. Arévalo Barea RA, Fonseca Garvizú G, Ortuño Benítez G, Arévalo Salazar D. Elaboración de guías de práctica clínica basado en las evidencias. Parte II. Rev Med La Paz 2012; 18: En: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582012000100013; consultado septiembre 2023.
4. GRADE Working Group (2017). Manual GRADE. Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation. Versión en español 2017 (Internet). En: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translation/es/handbook.html>; consultado septiembre 2023.

5. Institute of Medicine (IOM), Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Lo B, Field MJ, editors (2009). Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice (Internet). Washington (DC): National Academies Press (US). En: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22942>; consultado septiembre 2023.
6. Cosgrove L, Bursztajn HJ, Erlich DR, Wheeler E, Shaughnessy. Conflict of interest and the quality of recommendations in clinical guidelines. *J Eval Clin Pract* 2013; 19: 674-81.
7. Zerga M. Conflictos de interés. ¿Se pueden evitar? ¿Cómo transparentarlos? *Rev Hematología* 2020; 24: 48-50.
8. AGREE Next Steps Consortium (2009). Instrumento AGREE II (Internet) En: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guías_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf; consultado septiembre 2023.
9. Brouwers M, Spithoff K, Kerkvliet K, Florez I. Development and validity testing of the AGREE-REX, a tool to evaluate the clinical credibility and implementability of clinical practice guideline recommendations. *Cochrane Colloquium Abstracts* 2017; 9. En: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD201702>; consultado septiembre 2023.
10. Sanabria AJ, Calle JE, Briones E, Meneu R, Alonso P. Consideración el uso de recursos y costes en la elaboración de recomendaciones. En: Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. Madrid. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. 2016. En: <https://dsp.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2022/02/Anexo-1A>; consultado septiembre 2023.