

# Aplicación del sistema GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias.  
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD



# Aplicación del sistema GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias.  
Osteba

## INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2014

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la red *Bibliotekak* del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: 1.ª noviembre 2014

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
C/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

NIPO: 680-15-086-0



Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (Osteba), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

**Ibargoyen-Roteta N, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Aldasoro-Arias A, Callén-Blecua M, Elorz-Lambarri JJ, Etxeberria-Agirre A, Galardi-Andonegui E, Lizarraga-Azparren MA, Rotaecche-del-Campo R, Villar-Alvarez M, Zaragoza-Gaynor G y Carrasco-Gimeno JM.** Aplicación del sistema GRADE en la GPC sobre asma infantil. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2014. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.**



## Índice de autores

**Nora Ibagoyen Roteta.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/ Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

**Itziar Etxeandia Ikobaltzeta.** Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/ Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

**Ane Aldasoro Ruiz.** Hospital Donostia. Sección de Neumología Infantil. Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Donostia (Gipuzkoa).

**Maite Callén Blecu.** Centro de Salud Bidebieta (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Bidebieta (Gipuzkoa).

**J. Javier Elorz Lambarri.** Hospital de Basurto. Servicio de Pediatría. Sección de Neumología Infantil. Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Bilbao (Bizkaia).

**Arritxu Etxeberria Agirre.** Centro de Salud Hernani (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Hernani (Gipuzkoa).

**Elena Galardi Andonegui.** Centro de Salud Bidebieta (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Bidebieta (Gipuzkoa).

**Miguel Ángel Lizarraga Azparren.** Centro de Salud Erandio (Comarca Uribe). Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Erandio (Bizkaia).

**Rafa Rotaeche del Campo.** Centro de Salud Alza (Comarca Gipuzkoa Ekialde). Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Alza (Gipuzkoa).

**Marian Villar Álvarez.** Hospital de Basurto. Servicio de Pediatría. Sección de Neumología Infantil. Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Bilbao (Bizkaia). Gustavo Zaragoza Gaynor. Sociólogo. Asesor de la salud pública y bienestar social.

**José Miguel Carrasco Gimeno.** Sociólogo. Asesor de la salud pública y bienestar social.

## Revisión externa

La revisión externa de este informe ha sido realizada por:

**Dra. Romina Brignardello Petersen.** Docente Facultad de Odontología, Universidad de Chile. Santiago de Chile (Chile). Estudiante de doctorado del Instituto de políticas, manejo y evaluación en salud, Universidad de Toronto. Toronto (Canadá).

**Dra. Flavia Salcedo Fernández.** Técnico de Área de Medicina Basada en la Evidencia. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). Secretaría de GuíaSalud - Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. (Zaragoza).

**Dr. Pablo Alonso Coello.** Médico de familia. Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica (IIB-Sant Pau), Barcelona.

**Dr. David Rigau Comás.** Médico especialista en farmacología clínica. Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica (IIB-Sant Pau), Barcelona.

**Dr. Iván Solá Arnau.** Coordinador Área de Documentación Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica (IIB-Sant Pau), Barcelona.

**Nota:** aunque se han incorporado gran parte de los comentarios de los revisores externos el contenido final del documento no refleja necesariamente la opinión o punto de vista de dichos revisores.

## Agradecimientos

Queremos agradecer a Rosana Fuentes su ayuda en el proceso de revisión y edición de la guía, y a Mainer Mateos en la resolución de las dificultades metodológicas y estadísticas encontradas en la elaboración de la GPC sobre asma infantil.

Queremos también agradecer a los familiares y cuidadores de niños asmáticos su participación en la evaluación de los desenlaces sobre asma infantil y en el grupo focal realizado para la elaboración de la guía-

## Declaración de conflictos de interés

Los y las autoras de este informe declaran no tener conflictos de interés.

## Coordinación del proyecto

**Desarrollo científico y coordinación técnica:** Nora Ibargoyen Roteta e Itziar Etxeandia Ikobaltzeta (Osteba).

**Coordinación y Gestión administrativa:** Rosana Fuentes Gutiérrez (Osteba).

**Edición y difusión:** Asun Gutiérrez Iglesias, Ana Belén Arcellares Díez e Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea (Osteba).

## Autora para correspondencia

Nora Ibargoyen Roteta: [n-ibargoyen@ej-gv.es](mailto:n-ibargoyen@ej-gv.es)

# Índice

<b>Abreviaturas</b>	13
<b>Resumen estructurado</b>	15
<b>Laburpen egituratua</b>	21
<b>Structured summary</b>	27
<b>I. Introducción</b>	33
I.1. Qué es una Guía de Práctica Clínica	33
I.2. Métodos de elaboración de GPC: el sistema GRADE	33
I.3. Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud	39
I.4. Justificación del informe	39
<b>II. Objetivos</b>	41
II.1. Objetivo general	41
II.2. Objetivos específicos	41
<b>III. Metodología</b>	43
III.1. Elaboración de la GPC sobre asma infantil	43
III.1.1. Constitución del grupo elaborador	43
III.1.2. Definición de las preguntas clínicas y búsqueda de la evidencia disponible	43
III.1.3. Selección y evaluación de la calidad de GPC, RS y estudios individuales	44
III.1.4. Aplicación del sistema GRADE	45
III.1.5. Revisión externa de la GPC	45
III.2. Identificación de los retos metodológicos encontrados al aplicar el sistema GRADE	45
III.3. Consulta de la opinión de los profesionales sanitarios que han participado en la elaboración de la guía	46
III.4. Debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades de la implementación del sistema GRADE en nuestro contexto	47
<b>IV. Resultados</b>	49
IV.1. Retos metodológicos identificados al aplicar el sistema GRADE	49

IV.1.1.	Utilización de una guía base elaborada con metodología SIGN	49
IV.1.2.	Aspectos generales relacionados con la elaboración de las tablas GRADE de perfil de evidencia	50
IV.1.2.1.	Selección de la fuente de información para obtener los datos de los desenlaces de interés	50
IV.1.2.2.	Número de perfiles de evidencia GRADE para cada pregunta	52
IV.1.2.3.	Presentación de datos cuando sólo se tienen comparaciones indirectas	52
IV.1.2.4.	Presentación de estimadores globales del efecto	53
IV.1.2.5.	Valoración de la imprecisión de la estimación global del efecto	56
IV.1.3.	Aspectos generales relacionados con la EtR y la formulación de recomendaciones	56
IV.1.4.	Aplicación del sistema GRADE para preguntas que no son de tipo tratamiento	59
IV.1.4.1.	Preguntas sobre prevención primaria y secundaria	59
IV.1.4.2.	Preguntas sobre pruebas diagnósticas	61
IV.1.4.3.	Preguntas sobre factores pronósticos	65
IV.1.4.4.	Preguntas sobre índices de predicción clínica	67
IV.1.5.	Inclusión de la opinión de pacientes	70
IV.1.5.1.	Valoración de la importancia de los desenlaces por madres y padres de niños con asma	70
IV.1.5.2.	Estudio cualitativo sobre valores y preferencias de madres y padres de niños con asma	72
IV.1.6.	Utilidad de la aplicación GRADE-pro	76
IV.1.7.	Mantenimiento de la evidencia actualizada durante la elaboración de la guía	77
IV.2.	Opinión de los profesionales sanitarios que han participado en la elaboración de la guía	77
IV.2.1.	Opinión sobre las tablas de evidencia GRADE	77
IV.2.2.	Opinión sobre la tabla de EtR para formular las recomendaciones	79
IV.2.3.	Ventajas y desventajas del sistema GRADE frente a otros sistemas para la elaboración de guías	80

IV.3.	Debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades de la implementación del sistema GRADE en nuestro contexto	82
<b>V.</b>	<b>Discusión</b>	85
V.1.	Sobre los retos metodológicos identificados al aplicar el sistema GRADE	85
V.1.1.	Utilización de una guía base elaborada con SIGN	85
V.1.2.	Aspectos generales relacionados con la elaboración de los perfiles de evidencia GRADE	86
V.1.3.	Aspectos generales relacionados con la EtR y la formulación de recomendaciones	88
V.1.4.	Aplicación del sistema GRADE para preguntas que no son tipo tratamiento	90
V.1.5.	Inclusión de la opinión de pacientes	92
V.1.6.	Utilidad de la aplicación GRADE-pro	95
V.1.7.	Mantenimiento de la evidencia actualizada durante la elaboración de la guía	96
V.2.	Sobre la opinión de los profesionales sanitarios y las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades de la implementación del sistema GRADE en nuestro contexto	96
<b>VI.</b>	<b>Conclusiones</b>	101
<b>VII.</b>	<b>Referencias</b>	103
<b>VIII.</b>	<b>Anexos</b>	111
Anexo VIII.1.	Preguntas clínicas abordadas en la GPC sobre asma infantil	113
Anexo VIII.2.	Estrategia de búsqueda de estudios cualitativos sobre valores y preferencias	115
Anexo VIII.3.	Cuestionario dirigido a madres y padres de niños con asma	116
Anexo VIII.4.	Guión del desarrollo del estudio cualitativo para la identificación y evaluación de valores y preferencias de madres de niños con asma	118
Anexo VIII.5.	Cuestionario para la valoración de la opinión de los profesionales sanitarios	122





# Abreviaturas

<b>ACCP:</b>	American College of Chest Physicians
<b>AGREE II:</b>	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
<b>AMSTAR:</b>	Assessment of Multiple Systematic Reviews
<b>ANHMRC:</b>	Australian National Health and Medical Research Council
<b>BALD:</b>	Beta-antagonistas de larga duración
<b>CRD:</b>	Centre for Reviews and Disseminations
<b>DAFO:</b>	Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades
<b>DE:</b>	Desviación Estandar
<b>DECIDE:</b>	Developing and Evaluating Communication strategies to support informed Decisions and practice based on Evidence
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>ECA:</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>EPOC:</b>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>EtR:</b>	from Evidence to Recommendation
<b>ETS:</b>	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
<b>FeNO:</b>	Fracción exhalada de óxido nítrico
<b>FN:</b>	Falsos Negativos
<b>FP:</b>	Falsos Positivos
<b>GCI:</b>	Glucocorticoides inhalados
<b>GDT:</b>	Guideline Development Tool
<b>GEG:</b>	Grupo Elaborador de la Guía
<b>GFMSM:</b>	Global Forum on MSM and HIV
<b>GIN:</b>	Guideline International Network
<b>GPC:</b>	Guía de Práctica Clínica
<b>GRADE:</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>IC95%:</b>	Intervalo de Confianza al 95%
<b>IgE:</b>	Inmunoglobulina-E
<b>IPA:</b>	Indice Predictivo de Asma
<b>MSM:</b>	Men who have Sex with men
<b>NHMRC:</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NGC:</b>	National Guideline Clearinghouse
<b>NICE:</b>	National Institute for Clinical Excellence
<b>NOS:</b>	Newcastle-Ottawa Scale

<b>NSF-LTC:</b>	National Service Framework for long-term neurological conditions critical appraisal tool
<b>OCEBM:</b>	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
<b>OSTEBA:</b>	Osasun Teknologien Ebaluazio Agentzia – Servicio Evaluación de Tecnologías del País Vasco
<b>OR:</b>	Odd Ratio
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PICO:</b>	Patients, Intervention, Comparison, Outcomes
<b>RASH:</b>	Eflorescencia (dermatología). cambio en la epidermis, que puede afectar a su color, apariencia o textura.
<b>RR:</b>	Riesgo Relativo, Razón de riesgo
<b>PEFR:</b>	Peak Expiratory Flow Rate
<b>PICO:</b>	acronimo de Paciente/ Intervención/Comparación/Outcomes
<b>QUADAS:</b>	QUality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
<b>RS:</b>	Revisión Sistemática
<b>RSS:</b>	Really Simple Syndication
<b>SIGN:</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SEPAR:</b>	Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica
<b>SEMFYC:</b>	Sociedad Española de Médicos de Familia y Comunitaria de España
<b>SMART:</b>	Single maintenance and reliever therapy
<b>SNS:</b>	Sistema Nacional de Salud
<b>USPSTF:</b>	US Preventive Services Task Force
<b>USTFCPS:</b>	US Task Force on Community Preventive Services
<b>VIH:</b>	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
<b>VN:</b>	Verdadero Negativo
<b>VP:</b>	Verdadero Positivo
<b>VPN:</b>	Valor Predictivo Negativo
<b>VPP:</b>	Valor Predictivo Positivo
<b>WP1:</b>	Work Package 1

# Resumen estructurado

**Título:** Aplicación del sistema GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil.

**Autores:** Ibargoyen N, Etxeandía I, Aldasoro A, Callén M, Elorz J, Arritxu A, Galardi E, Lizarraga JM Á, Rotaecche R, Villar M, Zaragoza-Gaynor G, Carrasco-Gimeno JM.

**Palabras clave MeSH:** GRADE, GPC, asma infantil, metodología

**Fecha:** octubre 2014

**Páginas:** 124

**Referencias:** 85

**Lenguaje:** castellano y resumen en castellano, euskera e inglés

## Introducción

Las organizaciones que elaboran Guías de Práctica Clínica (GPC) han utilizado numerosos sistemas diferentes para determinar los niveles y grados de evidencia de los estudios en los que se apoyan sus recomendaciones, lo que hace difícil su interpretación y comparación entre guías que abordan las mismas condiciones clínicas.

En el año 2000, la iniciativa del grupo GRADE (*Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations*) surgió para elaborar un sistema que abordara las limitaciones de los sistemas previos y permitiera comunicar de forma clara, rápida, concisa y transparente el grado de confianza que se tienen en las recomendaciones que se formulan, así como la evidencia que las sustenta.

En la actualidad, un amplio número de organizaciones internacionales elaboradoras de guías ya han comenzado a utilizar el sistema GRADE. En España, el Programa de elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud (SNS) ha decidido implantar de forma progresiva dicho sistema para el desarrollo de sus GPC. Sin embargo, en nuestro contexto todavía son pocas las experiencias que existen en relación a la utilización de GRADE en la elaboración de GPC.

## Objetivos

Describir cómo se ha aplicado la metodología GRADE en el contexto real de elaboración de una GPC del Programa en el SNS, y de forma específica;

a) los retos metodológicos identificados y cómo se han resuelto b) la opinión de los clínicos del GEG sobre la utilización del sistema GRADE y c) las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades para la implementación de GRADE en nuestro contexto.

## Metodología

Para la elaboración de la GPC sobre asma infantil se ha utilizado como base la guía sobre asma de Osakidetza de 2005. El GEG, constituido por siete profesionales sanitarios y dos metodólogas, seleccionó 20 preguntas clínicas para las que se realizaron búsquedas específicas. Tras seleccionar y valorar la calidad de los estudios, se elaboraron los perfiles de evidencia GRADE. A continuación, para cada pregunta se realizó el paso de la evidencia a la recomendación, valorando la calidad global de la evidencia y el balance entre beneficios y riesgos, así como otros factores propuestos por GRADE.

Cada pregunta fue revisada externamente por pares, y posteriormente la GPC completa fue revisada por expertos de las diferentes especialidades y Sociedades Científicas.

La identificación de los retos metodológicos la realizaron las dos metodólogas del GEG mediante discusión.

Para conocer la opinión de los profesionales sanitarios del GEG se diseñó un cuestionario con el formulario de google que abordaba, entre otros aspectos, la comprensión de los criterios de calidad GRADE y de la valoración global de la evidencia para cada desenlace. El link al cuestionario fue enviado vía email. Los resultados fueron recogidos online y se realizó un análisis descriptivo de los mismos.

Al final del proceso, las dos metodólogas realizaron un análisis DAFO para identificar las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades a la hora de implementar el sistema GRADE en la elaboración de GPC en nuestro contexto.

**Análisis económico:** SI ☒ NO      **Opinión de Expertos:** ☒ SI NO

## Resultados

Entre los retos identificados por las dos metodólogas, los más destacados fueron las dificultades encontradas a la hora de elaborar las tablas de perfil de evidencia GRADE, tanto en relación al cálculo y a la presentación de los estimadores globales del efecto, como en la valoración de los criterios de calidad de la evidencia y la necesidad de realizar aproximaciones metodoló-

gicas a la hora de aplicar el sistema GRADE para preguntas que no eran de tipo tratamiento.

Otro de los retos identificados fue la incorporación de los valores y preferencias de los pacientes en la formulación de las recomendaciones, puesto que no sólo se pretendió incorporar su opinión sobre la importancia asignada a los desenlaces de interés, sino también sobre otros aspectos relacionados con los valores y preferencias de los pacientes que influyen en la elección de las intervenciones abordadas en las preguntas de la guía. Para ello se realizaron dos estudios ad hoc: un cuestionario de valoración de la importancia de los desenlaces para madres y padres de niños con asma, y un estudio cualitativo para identificar sus valores y preferencias en relación a las preguntas abordadas.

Los cinco profesionales sanitarios que cumplimentaron el cuestionario (el 71,5%), habían participado previamente en la elaboración de al menos una guía con SIGN. Los dos criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia que más difíciles les resultó comprender fueron la valoración de la imprecisión y la gradación de la evidencia para cada desenlace de interés. Por otro lado, la tabla de la EtR fue considerada por todos como «medianamente» o «bastante útil», tanto para formular las recomendaciones como para ayudar a pensar en los aspectos a tener en cuenta en el proceso de formulación de recomendaciones. Además, aunque la mayoría señalaban que GRADE es un método «más» o «mucho más difícil» que otros sistemas, también indicaban que esto puede deberse a la novedad.

Entre las debilidades del sistema GRADE se ha identificado la mayor necesidad de tiempo y recursos requerido, por tener que sintetizar la evidencia disponible por desenlace de interés y no por estudio, como se hacía con métodos anteriores. Por otro lado, entre las fortalezas del método se ha señalado que la síntesis de la evidencia por desenlace permite una mayor transparencia a la hora de valorar la evidencia disponible. En cuanto a las amenazas a la hora de implementar este sistema en la elaboración de guías se encuentra, por ejemplo, la posible resistencia de los profesionales sanitarios y metodólogos a utilizar dicho sistema en nuestro contexto. Sin embargo, su implementación también ofrece oportunidades, como la de formar parte de la comunidad internacional que ya utiliza el sistema GRADE para elaborar GPC, como es el caso de NICE y SIGN.

## **Discusión**

Se trata de la primera experiencia de Osteba en elaborar una GCP siguiendo el sistema GRADE. Por lo tanto, las conclusiones que se derivan de este informe deberían de ser contrastadas con la opinión y experiencia de otros grupos elaboradores de guías.

En relación a los retos metodológicos identificados en la elaboración de la GPC sobre asma infantil, cabe señalar que las aproximaciones realizadas para abordar dichos retos pueden verse modificadas una vez que el grupo GRADE vaya publicando sus propuestas metodológicas con respecto al abordaje de preguntas con comparaciones múltiples, la presentación de resultados cuando no se puede contar con estimadores globales del efecto ni el rango en el que éste oscila, así como los problemas de valorar el criterio de la imprecisión en esos casos, y los pasos a seguir en el abordaje de preguntas que no son de tipo intervención, incluidas las de tipo diagnóstico para las que todavía faltan algunas pautas por señalar.

En cuanto a la realización de estudios que permitan conocer e incorporar los valores y preferencias de los pacientes en la formulación de recomendaciones, pensamos que una estrategia que podría dar mejores resultados que los obtenidos en esta experiencia sería realizar estudios que permitieran conocer la opción que elegirían los pacientes y su variabilidad. Para ello, habría que esperar a tener elaboradas las tablas de perfil de evidencia GRADE y el balance entre los beneficios y riesgos. Así, se podría conocer en condiciones más reales cuál sería la opción elegida por los pacientes de nuestro contexto y la existencia o no de variabilidad. Asimismo, se les podría preguntar acerca de las causas que les llevan a inclinarse por una u otra opción, con lo que también se podrían investigar qué otros valores, además del balance entre los beneficios y riesgos, llevan al paciente a tomar una decisión concreta.

En relación a la opinión de los profesionales sanitarios sobre el uso de GRADE, los resultados que se han obtenido en este estudio van en la misma dirección que los resultados de otros estudios internacionales, por lo que se confirma que, en general, los profesionales sanitarios que conocen otros sistemas de elaboración de GPC piensan que GRADE es el sistema más complejo.

Ante la posible resistencia de profesionales sanitarios y metodólogos a utilizar GRADE para la elaboración de las GPC, se podría plantear como posible estrategia la aplicación de una versión menos exhaustiva de GRADE, aunque sería deseable que para ello, fuera el propio grupo quien lo propusiera y definiera los mínimos metodológicos que deberían de cumplirse en estos casos.

Tras la discusión sobre las posibles amenazas y oportunidades que tendría una organización que se plantea utilizar el sistema GRADE para la elaboración de todas sus GPC, se ha considerado que las estrategias para afrontar dichos retos podrían ser las siguientes: 1) fomentar la difusión de este sistema como método de elaboración de guías; 2) realizar programas de

formación continuada tanto para los profesionales clínicos como para los metodólogos que participen en la elaboración de las guías; 3) difundir las experiencias propias de nuestro contexto, así como las internacionales, en las que se haya utilizado el sistema GRADE para la elaboración de guías; 4) tener en cuenta la mayor carga de trabajo y el mayor número de recursos necesarios a la hora de planificar el alcance y los objetivos de las guías que se quieran elaborar y 5) facilitar la búsqueda de alianzas de colaboración entre grupos nacionales e internacionales para el intercambio en el desarrollo e investigación común en este ámbito.

## **Conclusiones**

La aplicación de GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil ha supuesto una mayor necesidad de tiempo y recursos. Aspectos metodológicos como la valoración de la imprecisión, o el desarrollo de aproximaciones para abordar preguntas que no son de tipo intervención, han supuesto dificultades en el proceso de elaboración de la guía.

La realización de cuestionarios dirigidos a pacientes ha sido útil para conocer los desenlaces que éstos consideran importantes. Asimismo, la realización del grupo focal con madres de niños con asma ha ayudado a conocer sus valores y preferencias en relación a las preguntas abordadas en la guía, lo que ha permitido, en algunos casos, tenerlos en cuenta en la formulación de las recomendaciones.

Según los profesionales sanitarios que participaron en esta experiencia, la dificultad de la utilización del sistema GRADE podría disminuir a medida que su uso se normalice. Sin embargo, las organizaciones o instituciones que quieran elaborar guías con GRADE deberían tener en cuenta los recursos disponibles y la carga de trabajo adicional que supone la utilización de este nuevo sistema, reflejándose esto en la planificación del alcance y objetivos de las guías a elaborar. Asimismo, la utilización de GRADE puede facilitar el establecimiento de colaboraciones para el intercambio de recursos, desarrollo del propio sistema y la realización de investigación común en este ámbito.





# Laburpen egituratua

**Izenburua:** GRADE sistemaren erabilera haurren asmari buruzko Praktika Klinikoko Gidaren garapenean.

**Egileak:** Ibargoyen N, Etxeandia I, Aldasoro A, Callén M, Elorz J, Etxeberria A, Galardi E, Lizarraga JM Á, Rotaecche del Campo R, Villar M, Zaragoza-Gaynor G, Carrasco-Gimeno JM.

**Gako-hitzak MeSH:** GRADE, Praktika Klinikoko gida, haurren asma, metodologia

**Data:** urriak 2014

**Orriak:** 124

**Erreferentziak:** 85

**Hizkuntza:** gaztelaniaz eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez

## Sarrera

Praktika Klinikoko Gidak (PKG) egiten dituzten erakundeek beren gomendioen oinarri diren ikerketen ebidentzia-maila eta -graduak zehazteko sistema ezberdin ugari erabili dituzte Horren ondorioz, zaila da horiek interpretatzea eta baldintza kliniko berdinak lantzen dituzten giden artean konparazioak egitea.

2000. urtean, GRADE (Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations) taldea sortu zen. Bere helburua, aurretik erabiltzen ziren sistemen mugei helduko dion sistema berri bat garatzea zen, zeinek gomendioetan eta gomendio horien oinarri den ebidentziaren gaineko konfiantza-maila modu argi, bizkor, zehatz eta garden batean komunikatzea ahalbidetuko duen.

Gaur egun, gidak garatzen dituzten nazioarteko erakunde asko GRADE sistema erabiltzen ari dira dagoeneko. Espainian, Osasun Sistema Nazionaleko (OSN) PKGen Garapen Programaren barnean egindako gidetan sistema hori pixkanaka ezartzea erabaki du. Hala eta guztiz ere, gure testuinguruan PKGen garapenerako GRADEaren erabileraren inguruko esperientzia gutxi daude.

## Helburuak

OSNeko PKGen Garapen Programaren baitan egindako PKG baten benetako testuinguruan GRADE metodologia nola erabili den deskribatzea, eta

zehazki; a) identifikatu diren erronka metodologikoak, eta horiei nola egin zaien aurre, b) Gidaren garapen taldeko klinikoek GRADEaren erabilerari buruz duten iritzia, eta c) gure testuinguruan GRADE implementatzeko dauden ahuleziak, mehatxuak, indarrak eta aukerak (AMIA).

## Metodologia

Haurren asmari buruzko PKG-aren garapenean oinarri gisa Osakidetza 2005ean argitaraturiko asmari buruzko gida erabili da. Gidaren Garapen Taldeak, 7 profesional sanitarioez eta 2 metodologoz osatua, 20 galdera kliniko hautatu zituen eta horientzat bilaketa espezifikoak egin ziren. Ikerketak hautatu eta horien kalitatea balioetsi ondoren, GRADEko ebidentzia-profilak landu ziren. Ondoren, galdera bakoitzarentzat ebidentziaz gomendiorako pasaera egin zen (EtR), ebidentziaren kalitate globala eta onuren eta arriskuen arteko balantzea balioetsiz, baita GRADEk proposatutako beste faktore batzuk ere.

Galdera bakoitzak bikotekako kanpo berrikusketa izan zuen, eta ondoren PKG osoa espezialitate eta Sozietate Zientifikoetako aditu ezberdinek berrikusi zuten.

Erronka metodologikoen identifikazioa gidaren garapen taldeko bi metodologoez egingo da.

Gidaren garapen taldeko profesional sanitarioen iritzia jakiteko galde-sorta bat egin zen google-eko formularioak erabiliz, eta honako alderdi hauek aztertuz besteak beste, GRADEren kalitate-irizpideen eta ondorio kliniko edo askaera bakoitzerako ebidentziaren balioespen orokorraren ulermena. . Galdesorta lotura posta elektronikoz bidali zen. Emaizak online jaso ziren eta horien analisi deskribatzailea egin zen.

Prozesuaren amaieran, bi metodologoez AMIA azterketa burutu zuten, gure testuinguruan PKG baten garapenerako GRADE sistema inplementatzerakoan dauden ahuleziak, mehatxuak, indarrak eta aukerak identifikatzeko.

**Azterketa ekonomikoa:** BAI **EZ** **Adituen iritzia:** **BAI** EZ

## Emaizak

Bi metodologoez identifikatutako erronken artean, azpimarragarrienak izan ziren GRADEko ebidentzia-profileko taulak egiteko garaian aurkitutako zailtasunak, efektuaren estimatzaile globalen kalkulu eta aurkezpenean eta ebidentziaren kalitate-irizpideen balioespenean; baita tratamendu motakoak ez ziren galderetarako GRADE sistema aplikatzerakoan hurbilketa metodologikoak proposatu behar izana.

Identifikatutako beste erronka bat gomendioen formulazioan pazienteen balioak eta lehentasunak aintzat hartzea izan zen, asmoa ez baitzen soilik intereseko ondorio kliniko edo askaerei emandako garrantziari buruz zuten iritzia kontuan hartzea, baizik eta pazienteen balio eta lehentasunei lotutako beste alderdi batzuen inguruan zuten iritzia ere txertatzea. Izan ere, pazienteen balio eta lehentasunek gidako galderetan aztertutako aukera ezberdinen hautaketan eragiten baitute. Horretarako bi ikerketa egin ziren ad hoc: asma duten haurren gurasoen ustetan askaerek duten garrantzia ezagutzeko galdesorta bat, eta gidan aztertutako galderen inguruan gurasoek dituzten balioak eta lehentasunak identifikatzeko azterketa kualitatibo bat.

Galdesorta bete zuten 5 profesional sanitarioek (% 71,5ek) gutxienenez SIGN sistemarekin garatutako gida batean parte hartu zuten aldezturik. Ulertzeko zailenak iruditu zitzaizkien ebidentziaren kalitatea balioesteko GRADEen bi irizpide izan ziren; zehaztugabetasunaren balioespina eta intereseko askaera bakoitzerako ebidentziaren graduazioa ulertzea, hain zuzen. Bestalde, EtR-aren taula erabilgarri «xamarra» edo «nahiko» erabilgarria izan zen denontzat, bai gomendioak formulatzeko eta gomendioen formulazio-prozesuan kontuan izan beharreko alderdietan pentsatzen laguntzeko ere. Gainera, gehienek GRADE metodoa beste sistema batzuk baino «zailagoa» edo «askoz zailagoa» dela esan bazuten ere, metodoa berria izateagatik gerta zitekeela adierazi zuten baita.

GRADE sistemaren ahulezien artean, denbora eta baliabide gehiagoren behar izana ikusi da, eskura dagoen ebidentzia intereseko askaeren arabera laburtu behar izateagatik eta ez ikerketen arabera, aurreko metodoekin egiten zen bezala. Bestalde, metodoaren indarren adierazgarri bezala ikusi da askaeren araberrako ebidentziaren laburpenak gardentasun handiagoa ahalbidetzen diola eskura dagoen ebidentzia balioeste prozesuari. Gidaren garapenerako sistema hau inplementatzerakoan dauden mehatxuen artean, aurkitzen da, profesional sanitarioek eta metodologoez sistema hori gure testuinguruan erabiltzearen aurka agertzeko aukera. Hala eta guztiz ere, sistema honen inplementazioak hainbat aukera ere eskaintzen ditu, adibidez PKG garatzeko dagoeneko GRADE sistema erabiltzen duen nazioarteko komunitatearen barnean egotea, NICEren eta SIGNren kasuan bezala.

## **Eztabaida**

Osteban GRADE sistemari jarraituz garatutako PKG bat egiten den lehen esperientzia da hau. Beraz, txosten honetan ematen diren ondorioak gidak garatzen dituzten beste talde batzuen iritzi eta esperientziarekin kontrastatu beharko lirateke.

Haurren asmari buruzko PKG garatzerakoan identifikatutako erronka metodologikoei aurre egiteko buruturiko hurbilketak aldatu egin daitezkeela adierazi behar da, GRADE taldeak bere proposamen metodologikoak argitaratzen dituen heinean. Hain zuzen ere konparazio multipledun galderei ekiteari dagokionez, emaitzen aurkezpenari dagokionez, batez ere eraginaren estimatzaile globalak ez daudenean erabilgarri ezta horien balio-tarteak ere, baita kasu horietan zehaztugabetasunaren irizpidea balioesteko arazoei dagokionez ere, eta interbentzio motakoak ez diren galderei ekiterakoan jarraitu beharreko urratsak, diagnostiko motakoak barne, horientzat ere jarraibide batzuk oraindik adierazi gabe baitaude.

Pazienteek dituzten balioak eta lehentasunak ezagutu eta gomendioen formulazioan kontutan hartu ahal izateko egindako ikerketen inguruan uste dugu esperientzia honetan lortutakoak baino emaitza hobeak eman ditzakeen beste estrategia bat badagoela, zeinetan pazienteek hautatuko luketen aukeraren berri eta horren aldagarritasunaren berri ematen duen. Horretarako, pazienteekin ikerketa egin aurretik GRADE ebidentzia-profileko taulak eta onuren eta arriskuen arteko balantzea eginda egon beharko litzateke. Horrela, baldintza errealogotan jakingo litzateke gure testuinguruan pazienteek hautatzen duten aukerak zeintzuk diren eta hautaketan aldagarritasuna dagoen ala ez. Era berean, posible izango litzateke aukera bat edo bestea hautatzeko arrazioen inguruan galdetzea, eta ondorioz, onuren eta arriskuen arteko balantzeaz gain pazienteak erabaki jakin bat hartzera daramaten beste balio batzuk ikertu ahal izango lirateke.

Profesional sanitarioek GRADE erabiltzeari buruz duten iritziari dagokionez, azterlan honetan lortu diren emaitzak beste nazioarteko azterlan batzuetan lortutako emaitzen ildo beretik doaz, eta beraz egiaztatzen da oro har PKG garatzeko beste sistema batzuk ezagutzen dituzten profesional sanitarioek uste dutela GRADE dela sistemarik konplexuena.

Profesional sanitarioak eta metodologoak PKG garatzeko GRADE erabiltzearen aurka agertzeko aukeraren aurrean, GRADERen bertsio ez hain zehatza aplikatzea planteatu daiteke balizko estrategia gisa, baina hori egiteko desiragarriena izango litzateke taldeak berak proposatzea eta kasu horietan bete beharreko gutxieneko metodologikoak definitzea.

Bere PKG guztiak garatzeko GRADE sistema erabiltzea planteatzen duen erakunde batek izango lituzkeen mehatxu eta aukerei buruz eztabai-datu ondoren, uste dugu erakunde horiek jarrai ditzaketan estrategiak honako hauek izan daitezkeela: 1) sistema honen hedapena sustatzea gidak garatzeko metodo gisa; 2) etengabeko prestakuntzako programak egitea giden garapenean parte hartzen duten profesional klinikoentzat eta metodologoentzat; 3) gidaren garapenerako GRADE sistema erabili izan den gure

testuinguruko berezko esperientziak hedatzea, baita nazioartekoak ere; 4) garatuko diren giden irismena eta helburuak planifikatzeko garaian dagoen lan-zama handiagoa eta beharrezkoak diren baliabide kopuru handiagoa kontuan izatea eta 5) estatuko eta nazioarteko taldeen arteko lankidetzaz aliantzen bilaketa erraztea, eremu horretan garapen eta ikerketa komunean elkartrukea egiteko.

## **Ondorioak**

Haurren asmari buruzko PKG garatzerakoan GRADE aplikatzeak denbora eta baliabide gehiago behar izatea ekarri du. Hainbat alderdi metodologikok, adibidez zehaztugabetasunaren balioespenak edo interbentzio motakoak ez diren galderei ekiteko hurbilketen garapenak, gidaren garapenean eragozpenak eragin dituzte.

Pazienteei zuzendutako galdesortak egitea baliagarria izan da haiek garrantzitsutzat jotzen dituzten ondorio klinikoak edo askaerak ezagutzeko. Era berean, asma duten haurren amekin talde fokala egitea lagungarria izan da gidan aztertutako galderen inguruan dituzten balioak eta lehentasunak ezagutzeko, eta horrek, zenbait kasutan, gomendioak formulatzerakoan balioak eta lehentasunak kontuan izateko aukera eman du.

Esperientzia honetan parte hartu zuten profesional sanitarioen iritziz, GRADE sistema erabiltzeko dagoen zailtasuna murriztu egin daiteke haren erabilera normalizatzen den heinean. Hala eta guztiz ere, PKG-k GRADE-rekin garatu nahi dituzten erakunde edo instituzioek kontuan izan beharko lituzkete eskura dituzten baliabideak eta sistema berri hori erabiltzeak dakarren lan-zama gehigarria, giden irismenean eta helburuen plangintzan horrela islatuz. Era berean, GRADE erabiltzeak, baliabideak trukatzeko, sistema bera garatzeko eta eremu honetan ikerketa komuna egiteko lankidetzak ezartzea erraztu dezake.



# Structured summary

**Title:** The application of GRADE in the development of a CPG on childhood asthma

**Authors:** Ibargoyen N, Etxeandia I, Aldasoro A, Callén M, Elorz i J, Etxeberria A, Galardi E, Lizarraga JM Á, Rotaecche del Campo R, Villar M, Zaragoza-Gaynor G, Carrasco-Gimeno JM.

**Keywords MeSH:** GRADE, CPG, childhood asthma, methodology

**Date:** October 2014

**Pages:** 124

**References:** 85

**Language:** spanish, summaries available in spanish, basque and english

## Introduction

The organisations that develop Clinical Practice Guidelines (CPGs) have used many different systems to determine the levels and degrees of evidence of the studies on which they base their recommendations, thus making more difficult the interpretation and comparison of guidelines concerning the same clinical conditions.

In 2000, the GRADE (Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations) Working Group devised a system to overcome the limitations of previous systems and to allow a rapid, clear and transparent communication of the degree of confidence in the formulated recommendations, and in the evidence that supports them.

Since then, a large number of international organisations that develop CPG have started to use the GRADE system. In Spain, the Programme of the National Health System (NSH) for the Development of CPGs has decided to implement this system progressively when developing its CPGs. However, in our context the experience regarding the use of GRADE to develop CPGs remains limited.

## Objectives

To describe how GRADE methodology has been applied in the real-life context of developing a CPG into the NHS Guidelines Development Pro-

gramme and, specifically, a) the methodological challenges identified and how they were resolved, b) the opinion of the members of the Guideline Development Group (GDG) regarding the use of the GRADE system and c) the strengths, weaknesses, opportunities and threats, for the implementation of GRADE in our context.

## Methodology

The Asthma Guideline published by Osakidetza in 2005 was used as the basis for the development of the CPG on childhood asthma. The GDG, which was constituted by 7 healthcare professionals and 2 methodology experts, selected 20 clinical questions for which specific searches were carried out. After selecting the studies and assessing their quality the GRADE evidence profiles were developed. Subsequently, for each question, the step from evidence to recommendation (EtR) was performed assessing the overall quality of the evidence and the balance between risks and benefits, as well as other factors proposed by GRADE.

Each question was externally pair reviewed, and the complete CPG was subsequently reviewed by experts from different specialties and Scientific Societies.

The methodological challenges were identified in a discussion between the two methodology experts from the GDG.

In order to know the opinion of the health professionals from the GDG, a questionnaire which covered amongst other aspects, the understanding of individual quality criteria of GRADE and the overall quality criteria for the assessment of evidence for each outcome. The questionnaire was designed using the Google online questionnaire form. and its link was sent by email. The results were collected on-line and a descriptive analysis was done. At the end of the process, the two methodology experts performed a SWOT analysis to identify the strengths, weaknesses, opportunities and threats when implementing the GRADE system during the development of CPGs in our context.

**Economic analysis:** YES ☒ **Experts Opinion:** ☒ NO

## Results

The most important challenges identified by the two methodology experts were, among others, the difficulties encountered when preparing the GRADE evidence profile tables, especially when calculating and presenting the overall effect estimates, and assessing the criteria to evaluate the quality of the evi-



dence, as well as the need to use methodological approaches when applying the GRADE system for questions not related to treatment.

Another challenge identified was the incorporation of patient values and preferences when formulating recommendations, as the aim was not only to incorporate their opinion regarding the importance assigned to the outcomes of interest, but to consider also other aspects related to their values and preferences that affect their choice on the different interventions options covered by the questions of the guideline. For that, two ad hoc studies were conducted: a questionnaire to assess the importance that the parents of children with asthma assigned to the outcomes of interest and a qualitative study to identify their values and preferences with regard to the questions covered by the guideline.

The five healthcare professionals who completed the questionnaire (71.5%) had previously participated in the development of at least one guideline with SIGN methodology. The two GRADE criteria for assessing the quality of the evidence that proved to be most difficult to understand were the assessment of the imprecision and the grading of the overall quality of evidence for each of the outcomes of interest. Similarly, the EtR table was considered by all to be «fairly» or «very useful» both for formulating recommendations and for helping to consider the aspects to be taken into account during the recommendations' formulation process. Moreover, although the majority noted that GRADE is a «more» or «much more difficult» method to use than other systems, they also noted that this could be due to its novelty.

The weaknesses identified for the GRADE system include the greater time and resource needs required, as all the available evidence has to be summarised by outcome of interest rather than by study, as is the case for previous methods. The strengths of the method include the fact that summarising the evidence by outcome allows greater transparency when assessing the available evidence. The threats detected when implementing this system in the development of a guideline include, for example, the possible reticence of healthcare professionals and methodology experts to use this system in our context. However, its implementation also offers opportunities, such as the possibility to form part of the international community that already uses GRADE to develop CPGs, such as NICE and SIGN.

## **Discussion**

This is the first experience in Osteba in using the GRADE system in the development of a CPG. Consequently, the conclusions derived from this report must be compared with the opinion and experience of other guideline development groups.

With regard to the methodological challenges identified during the development process of the CPG on childhood asthma, it should be noted that the approaches used to overcome these challenges may be modified as the GRADE group publishes its methodological proposals regarding for example how to handle questions with multiple comparisons, the presentation of results when neither global effect estimators nor the range over which they vary are available, the problems encountered when evaluating the imprecision criterion in such cases and the steps to be followed when dealing with questions not related to interventions, including diagnostic questions for which some guidelines still need to be developed.

With regard to conducting studies that allow to determine the values and preferences of patients and to incorporate them when formulating recommendations, we believe that one strategy that could give better results than those obtained in this experience would be to conduct studies which would allow to determine the option that would be chosen by patients, and its variability. To this end, the GRADE evidence profile tables and the balance between risk and benefits would need to be available. Thus, it would be possible to know under a more real-life condition which would be the decision of the patients in our context, and the existence of any variability on that. Similarly, patients could be asked why they decided one option or another, therefore it would also be possible to investigate which other values, in addition to the balance between risks and benefits, lead the patient to take a specific decision.

With regard to the opinion of healthcare professionals concerning the use of GRADE, the results obtained in this study are in accordance with those obtained in other international studies, thereby confirming that, in general, healthcare professionals with experience in other CPG developing systems consider GRADE to be a more complex system.

In light of the possible reticence of healthcare professionals and methodology experts as regards using GRADE to develop CPGs, one possible strategy would involve applying a less exhaustive version of GRADE, although in such cases it would be preferable for the GRADE group itself to propose and define the methodological minima that must be complied with.

After discussing the possible threats and opportunities faced by an organization that proposes to use the GRADE system to develop all its CPGs, it has been considered that such organizations could apply the following strategies: 1) encourage diffusion of this system as a method for developing guidelines; 2) conduct on-going training programmes for both the clinical professionals and the methodology experts who participate in the drafting of such guidelines; 3) explain previous experiences both in our context and in-

ternationally in which the GRADE system has been used to draft guidelines; 4) take into account the greater workload and greater number of resources required when planning the scope and objectives of the guidelines to be developed and 5) favour the search for collaborations between national and international groups in order to share development and research efforts in this field.

## **Conclusions**

The application of GRADE when developing CPGs for childhood asthma has resulted in a greater need for time and resources. Methodological aspects, such as the evaluation of the imprecision or the development of approaches to handle questions other than those of the intervention type, have led to difficulties during the development of the guideline.

The questionnaires addressed to patients have been useful to determine which outcomes were considered important by them. Similarly, the qualitative focus group carried out with the mothers of children with asthma helped us to understand their values and preferences as regards the aspects covered by the guideline, thus allowing us, in some cases, to take these into account when formulating the recommendations.

According to the healthcare professionals who participated in this experience, the difficulty in using the GRADE system may decrease as its use becomes more widespread. However, those organisations or institutions that wish to develop guidelines using GRADE should take into account the resources available and the additional workload resulting from the use of this new system, especially when planning the scope and objectives of the guideline. Moreover, the use of the GRADE system may help to establish collaborations with the exchange of resources, development of the system itself and common research in this field.



# I. Introducción

## I.1. Qué es una Guía de Práctica Clínica

La nueva definición propuesta por el *Institute of Medicine* (IOM), así como su adopción por parte GuíaSalud, considera que las Guías de Práctica Clínica son «un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes» (1). Asumiendo dicha definición, la traslación a la práctica asistencial de la síntesis de la evidencia científica sobre la que se elaboran las GPC debería contribuir a reducir la variabilidad y a mejorar la práctica clínica.

## I.2. Métodos de elaboración de GPC: el sistema GRADE

Las organizaciones que elaboran GPC utilizan diferentes sistemas para determinar cuáles son los niveles y grados de evidencia de los estudios en los que apoyan las recomendaciones de las guías (2-7). Existe una gran variedad de sistemas, que además utilizan los mismos códigos (con números, letras y/o símbolos) para definir de forma diferente los niveles de evidencia y la fuerza de la recomendación. Esto crea una gran confusión para la correcta interpretación y comunicación de la información y recomendaciones recogidas en las GPC. Un estudio publicado en 2004 (8), comparó seis sistemas principales para la evaluación de la calidad y gradación de la fuerza de recomendación (*American College of Chest Physicians* (ACCP) (7), *Australian National Health and Medical Research Council* (ANHMRC) (4), *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM) (3), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (6), *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) (2) y el *US Task Force on Community Preventive Services* (USTFCPS) (5)), encontrando que los sistemas de calificación de niveles de evidencia y la fuerza de recomendaciones analizados mostraban importantes defectos, como el no ser aptos para diferentes tipos de preguntas, utilidad limitada para diferentes destinatarios, o la baja reproducibilidad de los juicios realizados. Un estudio reciente (9) ha comparado cómo utilizan la evidencia durante el desarrollo de guías de práctica clínica diferentes sistemas de clasificación de pruebas médicas. De los 12 sistemas identificados, sólo cinco incluyen en alguna medida criterios explícitos para la

valoración de la evidencia y la vinculación de ésta a las recomendaciones, así como una metodología explícita para dar el paso de la evidencia a la recomendación. Además, se concluye que ninguno de los sistemas aborda la total complejidad del proceso de recoger, evaluar y vincular diferentes tipos de evidencia a las recomendaciones.

La iniciativa del grupo GRADE (*Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations*) (10) surgió en el año 2000 con el objetivo de elaborar un sistema consensuado para graduar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones que abordara las limitaciones de los sistemas previos.

El sistema GRADE es un método estructurado que permite reunir, analizar y resumir la evidencia relevante y utilizar la misma para formular y calificar las recomendaciones. Pretende ser una herramienta metodológica para comunicar de forma clara, rápida, concisa y transparente el grado de confianza en las recomendaciones y la evidencia que las sustentan.

GRADE ha elaborado un marco para el desarrollo de guías, que está siendo adoptado progresivamente (11-26). De hecho, un amplio número de organizaciones internacionales, entre las que se encuentran NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) y SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), ya han comenzado a utilizarlo en la elaboración de recomendaciones en GPC.

Las diferencias más relevantes entre GRADE y otros sistemas previos son principalmente las siguientes(27): a) la graduación de la importancia de los desenlaces de interés desde el punto de vista del paciente; b) la evaluación de la calidad de la evidencia por desenlace; c) la ampliación de la habitual evaluación del riesgo de sesgo a otros factores como, por ejemplo, la consistencia de los resultados o su precisión; d) la separación y definición explícita entre la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones; e) el uso de criterios explícitos para evaluar la calidad de la evidencia global y la fuerza de las recomendaciones, y f) la consideración de los valores y preferencias de los pacientes en la formulación de las mismas.

Una de las novedades que aporta el sistema GRADE en comparación a otros métodos es que se sintetiza y valora la evidencia que existe para cada desenlace considerado de interés para el paciente, proponiendo que el grupo elaborador de la guía los defina antes de recoger los resultados que presentan los estudios publicados en la literatura (13, 21).

Para la valoración de la importancia de los desenlaces se utiliza una escala que va del 1 a 9 (de menor a mayor importancia). Según la puntuación obtenida tras la valoración realizada por el grupo elaborador, los desenlaces

se clasifican en tres categorías: no importantes (puntuación entre 1 y 3), importantes (entre 4 y 6) y críticos (entre 7 y 9 puntos).

Así, la calidad de la evidencia disponible se evalúa para cada uno de los desenlaces considerados críticos o importantes para responder a una pregunta clínica (21). Esto supone que en una misma pregunta clínica es frecuente disponer de una clasificación diferente de la calidad de la evidencia para cada desenlace considerado.

GRADE clasifica la calidad de la evidencia en cuatro categorías, que en el contexto de formulación de recomendaciones se definen como (14):

- Calidad alta: tenemos confianza alta en que las estimaciones del efecto sean suficientes para respaldar una decisión o recomendación en particular.
- Calidad moderada: tenemos moderada confianza en que las estimaciones sean suficientes para respaldar una decisión o recomendación en particular.
- Calidad baja: tenemos una baja confianza en que las estimaciones del efecto sean suficientes para respaldar una decisión o recomendación particular.
- Calidad muy baja: tenemos una limitada confianza en la estimación del efecto; es muy probable que las estimaciones del efecto sean insuficientes para respaldar una decisión o recomendación en particular.

El método propuesto por GRADE para la evaluación de la calidad está principalmente desarrollada para dar respuesta a preguntas de tipo intervención y diagnóstico.

En la valoración de la evidencia de preguntas de tipo intervención se parte de una evidencia de alta calidad cuando existen ECA que responden a la pregunta planteada. A continuación se evalúa por cada desenlace si existen factores que puedan disminuir la calidad de la evidencia (11, 15-18), concretamente si:

1. existe riesgo de sesgos en el diseño de los estudios incluidos,
2. los resultados no son consistentes,
3. la evidencia es indirecta,
4. la estimación del efecto es imprecisa o
5. si es posible que exista sesgo de publicación u otros posibles sesgos.

Cuando se parte de resultados de estudios observacionales, se considera la calidad de la evidencia de partida como baja, aunque ésta podría aumentar si se demuestra que (19):

1. la fuerza de la asociación es grande,
2. existe un gradiente dosis-respuesta, y
3. se han considerado los potenciales factores de confusión.

De este modo, se evalúa la calidad para cada desenlace crítico o importante resumido y posteriormente la calidad global de la evidencia que responde a la pregunta planteada. La calidad global de la evidencia se define, generalmente, como la calidad más baja de los desenlaces críticos considerados (13, 21).

En relación a las preguntas diagnósticas, GRADE considera que la forma más apropiada para evaluar la utilidad de una prueba o estrategia diagnóstica es un ensayo aleatorio en el que los pacientes reciben la pruebas diagnósticas a estudio, ya sea la experimental o el control, y donde se miden los resultados para los desenlaces en salud importantes para los pacientes (28). En el caso de no contar con este tipo de estudios, el grupo de trabajo de la guía debe utilizar la información procedente de estudios de precisión diagnóstica, y a partir de ahí realizar inferencias sobre el presunto impacto de la utilización de la prueba diagnóstica en los desenlaces considerados importantes para los pacientes. En tal caso, el sistema GRADE propone considerar como desenlaces críticos e importantes los verdaderos positivos (VP), los verdaderos negativos (VN), los falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), así como los resultados no concluyentes, las complicaciones de los test y la utilización de recursos (28-30). Para valorar la importancia de estos, se debe considerar la prueba diagnóstica que se está evaluando y las consecuencias que tiene para el paciente el ser clasificado como VP, VN, FP y FN, para así poder hacer inferencias sobre el posible impacto en los desenlaces importantes para los pacientes. En la evaluación de la calidad de estos desenlaces se parte de evidencia de alta calidad cuando existen estudios transversales de pacientes consecutivos con diagnóstico incierto y comparación directa entre los resultados del test con un patrón de referencia. Posteriormente se valoran los factores (descritos anteriormente) que pueden disminuir la calidad de la evidencia.

El sistema GRADE también propone un proceso formal de elaboración de recomendaciones de una pregunta clínica en el contexto de una GPC (24, 25, 31-35). Este proceso implica la evaluación de los siguientes aspectos: 1) la calidad global de la evidencia, 2) el balance entre los beneficios y los riesgos, 3) la opinión de los pacientes y 4) los recursos y/o costes relacionados con la implementación de las recomendaciones.



Así, siguiendo este proceso formal, la calidad global de la evidencia se determina por el grado más bajo de calidad que se ha encontrado para cualquiera de los desenlaces considerados críticos (con una calificación de 7 a 9 en una escala de 9 puntos). En el balance de beneficios y riesgos, se contrastan la magnitud e implicaciones de las estimaciones de los desenlaces de interés, tanto de los deseados como de los no deseados. La opinión del paciente se integra en la definición de la importancia que los y las pacientes otorgan a los desenlaces de interés e implica la consideración de la existencia de variabilidad en los valores y preferencias de la población en la que se pretenden aplicar las recomendaciones. Por último, también se valoran con mayor o menor detalle los costes, así como las implicaciones para la implementación de las recomendaciones, todo ello presentado de forma explícita.

El sistema GRADE propone que la fuerza de las recomendaciones sea fuerte o débil, lo que tiene diferentes implicaciones según el usuario destinatario de la GPC (ver tabla 1) (25, 34, 35).

Tabla 1. **Implicaciones de cada tipo de recomendación en función de la perspectiva de la guía**

Implicación	Recomendación fuerte	Recomendación débil/condicional
Para pacientes	<p>La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y sólo una pequeña proporción no lo estaría.</p> <p>Las herramientas formales para la toma de decisiones probablemente no serán necesarias para ayudar a las personas a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.</p>	<p>La mayoría de las personas en esta situación estarían de acuerdo con la acción sugerida, pero muchos no lo estarían.</p> <p>Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.</p>
Para clínicos	<p>La mayoría de las personas debería recibir la intervención recomendada.</p>	<p>Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente individual y que se deberá alentar a que cada paciente alcance una decisión de manejo coherente con sus valores y preferencias.</p> <p>Las herramientas para la toma de decisiones pueden ser útiles como ayuda para la toma de decisiones coherentes con los valores y preferencias de cada persona.</p>

.../...

.../...

Implicación	Recomendación fuerte	Recomendación débil/condicional
Para decisores/ gestores	<p>La recomendación puede ser adaptada a la política sanitaria en la mayoría de las situaciones.</p> <p>La adherencia a esta recomendación incluida en la guía, puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.</p>	<p>El desarrollo de políticas sanitarias requerirá considerables debates y la participación de los diversos grupos de interés</p> <p>La documentación adecuada del proceso de toma de decisiones para una recomendación condicional (débil) podría utilizarse como una medida de calidad, en particular, si la recomendación débil está basada en evidencia de alta calidad.</p>

La fuerza de la recomendación dependerá directamente de la valoración de los factores mencionados anteriormente:

1. *La calidad de la evidencia*: cuanto mayor sea la calidad de la evidencia la probabilidad de hacer una recomendación fuerte es mayor, ya sea a favor o en contra, dependiendo de la relación beneficio/riesgo.
2. *El balance entre las consecuencias deseables y no deseables*: cuanto mayor es la diferencia entre las consecuencias deseables y las no deseables, la probabilidad de que la fuerza de la recomendación sea fuerte es mayor y, cuanto más pequeña es la diferencia, más débil será la fuerza de la misma. Para realizar este balance no sólo tienen que tenerse en cuenta los desenlaces críticos, sino también aquellos desenlaces que son importantes. La dirección de la recomendación la determinará el peso relativo de los efectos beneficiosos sobre los dañinos o indeseables; así, cuanto mayor sea la relación beneficio/riesgo mayor será la probabilidad de realizar una recomendación a favor de la intervención estudiada y, cuando el riesgo es mayor que el beneficio, la probabilidad de formular una recomendación en contra será mayor.
3. *Incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias de los pacientes*: cuanto más varíen los valores y preferencias de los pacientes o mayor sea la incertidumbre sobre cuáles son estos valores, mayor será la probabilidad de que la fuerza de la recomendación sea débil.
4. *El coste*: cuanto mayor sean los costes de una intervención, la probabilidad de hacer una recomendación fuerte será menor y también la probabilidad de que dicha recomendación sea a favor del tratamiento.

El grupo GRADE desarrolló un *software offline* denominado GRADEpro, para facilitar la síntesis de la evidencia y la formulación de recomenda-

ciones. Recientemente, también ha lanzado la aplicación GDT (*Guideline Development Tool*), que se trata de la evolución del GRADE-pro en formato web, tanto *offline* como *online* (disponible en <http://www.guidelinedevelopment.org/>). Esta herramienta está centrada en preguntas de tipo intervención y diagnóstico y da soporte técnico para la creación de tablas de resumen de la evidencia. Además, facilita el desarrollo de guías de práctica clínica y otros documentos, así como la formulación de recomendaciones para la toma de decisiones en salud o política sanitaria.

Además de las herramientas que facilitan su aplicación, el grupo GRADE sigue desarrollando aspectos metodológicos concretos, encontrándose entre sus líneas de investigación el proyecto DECIDE sobre el desarrollo y evaluación de las estrategias de difusión dirigidas a incrementar el uso de intervenciones basadas en la evidencia de una manera sostenible (36). En esta iniciativa se ha desarrollado, entre otras cosas, el marco GRADE para la toma de decisiones (*EtD- Evidence to Decision*), con el que se pretende facilitar el paso desde la evidencia a la recomendación, proponiendo un formato de presentación de los juicios realizados para la formulación de las recomendaciones.

### 1.3. Elaboración de GPC en el Sistema Nacional de Salud

En España, la puesta en marcha en 2006 del Programa de GPC en el SNS, coordinado por GuiaSalud, ha supuesto un salto cualitativo en el desarrollo de GPC en nuestro medio. La implantación del Programa ha permitido desarrollar manuales que describen la metodología propia de elaboración (37), actualización (38) e implementación (39) de GPC, así como la metodología a seguir para implicar a los pacientes en el desarrollo de las mismas (40).

En el Manual de Elaboración de GPC publicado en 2007 (37), se habla principalmente de dos métodos de elaboración de recomendaciones: el método SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) y el método GRADE. La mayoría de las guías desarrolladas dentro del programa nacional, desde su puesta en marcha en 2006, han sido elaboradas utilizando el sistema SIGN. Sin embargo, recientemente el programa ha decidido implantar de forma progresiva el sistema GRADE para el desarrollo de sus GPC.

### 1.4. Justificación del informe

El presente trabajo pretende dar respuesta a la necesidad de evaluar en detalle un ejemplo de implementación de GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil del Programa de GPC en el SNS.

Los resultados y conclusiones que se deriven de este trabajo podrían ser de utilidad para profesionales técnicos y gestores involucrados en la elaboración y actualización de guías del Programa de GPC en el SNS, así como para epidemiólogos, clínicos, metodólogos, gestores e instituciones que estén interesados en la elaboración y actualización de GPC mediante el sistema GRADE.

## II. Objetivos

### II. 1. Objetivo general

El objetivo general de este informe es describir cómo se ha aplicado la metodología GRADE en el contexto real de elaboración de una GPC del Programa de GPC en el SNS.

### II. 2. Objetivos específicos

Los objetivos específicos de este informe son los siguientes:

1. Describir los retos identificados a la hora de aplicar la metodología GRADE en la elaboración de la GPC, así como las aproximaciones metodológicas realizadas para solventarlas.
2. Describir la opinión de los clínicos del grupo elaborador de la guía (GEG) en relación a la utilización del método GRADE en la elaboración de la guía.
3. Describir las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades identificadas a la hora de implementar la metodología GRADE en la elaboración de guías en nuestro contexto.



# III. Metodología

## III. 1. Elaboración de la GPC sobre asma infantil

Para elaborar la GPC sobre asma infantil se decidió utilizar como base la guía sobre el manejo del asma del País Vasco (41), que abordaba tanto el manejo de asma en el paciente adulto como en el niño.

### III.1.1. Constitución del grupo elaborador

El grupo elaborador de la guía lo han constituido dos pediatras y una enfermera de atención primaria, dos neumólogos pediatras y una enfermera de atención especializada, así como una farmacéutica y un médico de familia, estos últimos expertos en metodología de GPC. Todos ellos formaron parte del grupo elaborador de la guía sobre asma de Osakidetza. Asimismo, se ha contado con la participación de dos metodólogas de Osteba para la realización del trabajo técnico (búsquedas bibliográficas, selección, evaluación y síntesis de la evidencia, coordinación del grupo elaborador de la guía).

### III.1.2. Definición de las preguntas clínicas y búsqueda de la evidencia disponible

El grupo seleccionó 20 preguntas clínicas (ver Anexo I), siete de las cuales ya se planteaban en la guía de 2005 (41). Las 13 preguntas restantes son preguntas nuevas relacionadas con el asma infantil que el grupo ha considerado necesario abordar.

Las preguntas clínicas fueron definidas en formato PICO (*Patients/Intervention/Comparison/Outcomes*), y posteriormente se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios objeto de la búsqueda y el tipo de estudio más apropiado para responder a cada una de ellas.

Para la búsqueda de la evidencia disponible, se utilizó una estrategia mixta escalonada (42) ya utilizada durante la elaboración de la guía del asma del 2005 y descrita en el manual de actualización de GPC del SNS (38), y que consta de dos fases:

- a) Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) actuales y/o informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) que respondan a las preguntas planteadas y
- b) Búsqueda de estudios originales cuando no se hayan encontrado estudios secundarios (GPC o RS) o cuando haya que analizar si se han publicado estudios posteriores a las revisiones o guías identificadas.

La búsqueda de GPC se ha realizado en la *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *Guideline International Network* (GIN), *Tripdatabase*, *Pubggle* y *GuiaSalud*, y la de informes de evaluación y revisiones sistemáticas (RS) en la *Cochrane Library*, el *Centre for Reviews and Disseminations* (CRD) y en las bases de datos de *Medline* y *Embase* (Ver el documento metodológico disponible en el portal de *GuiaSalud*). La búsqueda de informes de evaluación se completó realizando búsquedas con texto libre en google para cada una de las preguntas.

Cuando ha sido necesario, se ha realizado una búsqueda de estudios originales en las bases de datos de *Medline* y *Embase*.

Las búsquedas se cerraron con fecha de junio de 2013, y se crearon alertas de tipo RSS en *Embase* y *Medline* para identificar cualquier posible estudio que pudiera ser publicado de forma posterior a la búsqueda inicial realizada y hasta la última versión antes de comenzar el proceso de edición de la guía.

### III.1.3. Selección y evaluación de la calidad de GPC, RS y estudios individuales

Las GPC identificadas han sido evaluadas con el instrumento AGREE II (43). Tras la evaluación, se han seleccionado las tres GPC de mayor calidad metodológica y se ha valorado si responden o no a cada una de las preguntas planteadas (Ver el documento metodológico disponible en el portal de *GuiaSalud*).

La selección de RS y estudios originales se ha realizado teniendo en cuenta los componentes del formato PICO de cada pregunta y el diseño de estudio definido para responder a la misma. En cuanto al idioma, se han tenido en cuenta aquellos estudios publicados en inglés, español o francés.

La valoración de la calidad de los estudios se ha realizado con diferentes herramientas, dependiendo del tipo de estudio del que se trata [AMSTAR (44), RoB de Cochrane (45), «NOS»- *Newcastle-Ottawa Scale for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses* (46) – QUADAS2 (47)].



### III. 1. 4. Aplicación del sistema GRADE

Tras la definición y valoración de los desenlaces de interés, se ha sintetizado y valorado la evidencia global encontrada para cada pregunta presentando la información en tablas GRADE de perfil de evidencia y por desenlace de interés.

En una segunda fase, se ha valorado la calidad global y magnitud de la evidencia disponible para responder a cada pregunta, junto a otros factores relevantes para la formulación de las recomendaciones incluidas en la GPC; esto último dentro del marco estructurado de GRADE denominado EtR - de la Evidencia a la Recomendación-

### 1. 5. Revisión externa de la GPC

La revisión externa del contenido de la GPC sobre asma infantil ha sido realizada por las y los expertos de diferentes especialidades y Sociedades Científicas relacionadas con el manejo del asma infantil. La revisión se ha llevado a cabo en dos fases:

1. Revisión externa por pares de las fichas que contienen la información detallada del desarrollo de cada recomendación/pregunta incluida/abordada en la guía.
2. Revisión externa de la GPC completa.

## III.2. Identificación de los retos metodológicos encontrados al aplicar el sistema GRADE

Las dos metodólogas encargadas de elaborar los perfiles de evidencia GRADE para las 20 preguntas respondidas en la guía identificaron mediante discusión, y a lo largo de todo el proceso de elaboración de la guía, los retos metodológicos encontrados, que se fueron solventando a medida que se iba avanzando en el desarrollo de la guía.

### III. 3. Consulta de la opinión de los profesionales sanitarios que han participado en la elaboración de la guía

Partiendo de otras experiencias publicadas (48, 49) (y no publicadas en las que hemos colaborado) se ha diseñado un cuestionario (Ver Anexo II) para conocer cuál es la opinión de los profesionales sanitarios que participaron en la elaboración de la guía sobre los siguientes aspectos:

1. La comprensión de los criterios de calidad GRADE y de la valoración global de la evidencia para cada desenlace.
2. La comprensión del resumen de los resultados numéricos recogidos en la tabla GRADE y la opinión sobre la forma de presentar la información en la tabla.
3. La utilidad de la EtR para formular las recomendaciones partiendo del conjunto de la evidencia y para pensar en los conceptos que influyen en la formulación de las recomendaciones
4. La dificultad/facilidad de valorar los criterios contemplados en la EtR y
5. Las ventajas y desventajas de utilizar GRADE en la elaboración de GPC.

Para el diseño del cuestionario se utilizó el formulario de google. El link al cuestionario fue enviado vía email a los siete profesionales sanitarios que participaron en la elaboración de la guía.

Los resultados fueron recogidos *online*, realizándose posteriormente un análisis descriptivo de los mismos.

### III. 4. Debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades de la implementación del sistema GRADE en nuestro contexto

Una vez finalizada la guía, haber discutido los retos identificados y haber conocido la opinión de los profesionales sanitarios que participaron en la misma, las dos metodólogas que han trabajado en la elaboración de los perfiles de evidencia GRADE y en la coordinación del grupo elaborador han realizado un análisis DAFO (Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades) para valorar las debilidades, fortalezas, amenazas y oportunidades de la implementación del sistema GRADE en la elaboración de GPC de nuestro contexto.

En primer lugar, se hizo una valoración individual de las debilidades y fortalezas internas encontradas al utilizar GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil, y posteriormente, se discutieron las oportunidades y amenazas externas para su implementación en un programa de guías, como pudiera ser el caso del Programa de GPC en el SNS.



# IV. Resultados

## IV.1. Retos metodológicos identificados al aplicar el sistema GRADE

En los siguientes apartados se describen los retos identificados en la aplicación del método GRADE en el desarrollo de la GPC sobre asma infantil y las aproximaciones metodológicas utilizadas para solventarlas.

Las fichas contienen la información detallada del desarrollo de todas las preguntas clínicas y recomendaciones incluidas en la guía, y están disponibles en el documento metodológico de la GPC en el portal de GuiaSalud.

Los retos metodológicos identificados a la hora de elaborar la guía sobre asma infantil con el sistema GRADE han sido los siguientes:

1. Utilización de una guía base elaborada con metodología SIGN.
2. Aspectos generales relacionados con la elaboración de las tablas GRADE de perfil de evidencia.
3. Aspectos generales relacionados con la EtR y la formulación de recomendaciones.
4. Aplicación del sistema GRADE para preguntas que no son de tipo tratamiento.
5. Inclusión de la opinión de pacientes.
6. Utilidad de la aplicación GRADE-pro.
7. Mantenimiento de la evidencia actualizada durante la elaboración de la guía.

### IV.1.1. Utilización de una guía base elaborada con metodología SIGN

Para la elaboración de la GPC sobre asma infantil se siguió como estrategia la utilización de la guía de asma de Osakidetza (41) como fuente secundaria de estudios publicados hasta 2005.

La estrategia que se siguió a continuación fue lanzar la búsqueda de estudios publicados a partir de 2005, con la idea de facilitar así la identificación de nuevos estudios y la síntesis de evidencia, al menos para las preguntas que ya habían sido abordadas en la guía base.

La guía base fue elaborada siguiendo la metodología SIGN, donde la evidencia se sintetiza por estudio, no por desenlace. Esto supuso tener que localizar los estudios individuales anteriores a 2005 para extraer los datos correspondientes a los desenlaces de interés para poder cumplimentar los perfiles de evidencia GRADE.

La utilización de una guía base hecha con SIGN sirvió para facilitar la búsqueda de aquellos estudios publicados antes de 2005 que ya habían sido incluidos en la guía base, pero no para obtener la síntesis de la evidencia disponible por desenlace de interés.

#### IV.1.2. Aspectos generales relacionados con la elaboración de las tablas GRADE de perfil de evidencia

##### IV.1.2.1. Selección de la fuente de información para obtener los datos de los desenlaces de interés

El escenario ideal para elaborar perfiles de evidencia GRADE consiste en disponer de una RS que incluya la síntesis de la evidencia disponible para los desenlaces de interés. En la GPC sobre asma infantil se ha podido contar con una o más RS que respondían a la pregunta en 13 de las preguntas, en concreto en la número 1, 2, 7 de la 9 a la 11, 13, 14 (en esta pregunta sólo en uno de los perfiles de evidencia que se presentan), de la 15 a la 18 y la número 20.

Sin embargo, en algunos casos la presentación de los estimadores globales no ha sido tan sencilla, puesto que ha habido casos en los que:

1. Se ha identificado más de una revisión sistemática con metaanálisis que presenta estimadores globales del efecto para los mismos desenlaces
2. Se ha identificado más de una revisión sistemática con metaanálisis pero que presentan resultados para distintos desenlaces de interés.
3. Se han identificado estudios individuales adicionales no incluidos en la revisión sistemática seleccionada y que deberían tenerse en cuenta en el cálculo del estimador global del efecto.

En el primer caso, lo que se ha hecho ha sido valorar si los criterios de inclusión y exclusión de las revisiones identificadas se adecúan a nuestra pregunta y, en tal caso, seleccionar aquella/s que:

1. Mejor calidad metodológica tiene (siguiendo los criterios de calidad metodológica valorados en AMSTAR).
2. Incluye los estudios más recientes o dispone de búsquedas más recientes.

Como un ejemplo de este escenario tenemos la pregunta número 18, sobre el papel de las escuelas en la educación y control de niños con asma. Para responder a esta pregunta se identificaron dos revisiones, una de 2009 (50) y otra de 2011 (51). El grupo seleccionó la revisión de 2009, porque aunque era anterior, su calidad metodológica era mejor y la presentación de los resultados era más clara que la de la revisión de 2011. Además, la revisión de Ahmad de 2011 no incluía estudios posteriores a los incluidos en la revisión de Coffman de 2009, por lo que no fue necesario combinar los resultados de los estudios incluidos en ambas revisiones.

En el caso de las preguntas número 13, 15 y 16, aunque se identificaron varias revisiones que respondían a la pregunta, en vez de seleccionar una de ellas para presentar los estimadores globales del efecto de los desenlaces de interés, se ha realizado un metaanálisis de los resultados de algunos de los estudios individuales incluidos en las mismas. En el caso de la pregunta número 15 en la que se compara la utilización de los BALD como terapia añadida a bajas dosis de GCI frente a doblar la dosis de GIC, se identificaron cuatro revisiones sistemáticas actuales (52-55), tres de las cuales (52, 53, 55) señalaban ambas estrategias como efectivas para el tratamiento de niños con asma mal controlado. Tras evaluar los criterios de inclusión de las revisiones sistemáticas identificadas y la calidad metodológica de las mismas, se analizaron los estudios individuales que cada revisión había incluido y finalmente se seleccionaron los tres estudios individuales (56-58) que mejor respondían a nuestra pregunta, y se presentaron los datos metaanalizados de estos estudios (56-58) y no los estimadores globales de las revisiones identificadas.

La pregunta 15 también sirve como ejemplo del segundo escenario, donde además de las RS identificadas en relación a la eficacia de los tratamientos, se han identificado revisiones sistemáticas específicas sobre algunos de sus efectos adversos, por lo que sus resultados se han añadido a los de las revisiones que se centran principalmente en su eficacia, utilizando finalmente para el mismo perfil de evidencia los datos de varias revisiones sistemáticas.

El tercer escenario se da cuando además de identificar una revisión sistemática que responde a la pregunta, se identifican estudios posteriores

que presentan datos para los desenlaces de interés y que deben ser incorporados al perfil de evidencia. Este es el caso de las preguntas 1 y 10, para las que además de identificar una revisión sistemática que respondía a la pregunta, también se identificaron estudios posteriores cuyos resultados fueron incorporados a las tablas GRADE de perfil de evidencia.

#### IV.1.2.2. Número de perfiles de evidencia GRADE para cada pregunta

El sistema GRADE plantea la necesidad de presentar al menos una tabla de evidencia por cada pregunta específica formulada por el grupo elaborador.

En nuestro caso la evidencia para la mayoría de las preguntas incluidas, en total para 14 preguntas, se ha podido sintetizar mediante la elaboración de una única tabla de evidencia (preguntas de la número 1 hasta la 3, de la 5 a la 7, las preguntas 9, 10 y 12 y de la número 16 a la 20). En el resto de los casos las preguntas han derivado en la formulación de varias preguntas más específicas, sobre todo cuando la pregunta incluye dos o más intervenciones, por lo que tiene que ser respondida mediante más de una comparación. En estos casos se ha elaborado un perfil de evidencia GRADE por cada comparación realizada.

Como ejemplo de este escenario se encuentra la pregunta número 8, sobre la eficacia de montelukast en el tratamiento de niños preescolares con episodios de sibilancias/asma. En esta pregunta se han elaborado diferentes tablas de evidencia según se trataba de estudios que comparaban montelukast vs. placebo o montelukast vs. GCI.

En las preguntas número 4, 11, 13 y 15 también ha ocurrido algo similar.

Una de las situaciones más complejas se ha presentado en la pregunta 11, en la que se plantea la efectividad comparada de cinco GCI diferentes. Esta pregunta ha supuesto la elaboración de 13 tablas de evidencia que finalmente se han podido aglutinar en siete tablas para una mejor lectura e interpretación de los resultados (ver figura 1).

#### IV.1.2.3. Presentación de datos cuando sólo se tienen comparaciones indirectas

En el caso de la pregunta 14 sobre la bajada de escalón del tratamiento terapéutico, la tabla GRADE del perfil de la evidencia fue modificada para poder reflejar en la misma tabla tres brazos de tratamiento (de los cuatro que incluía el único ensayo identificado para responder a la pregunta), ya que los resultados de la comparación que era de nuestro interés se estudiaban de forma indirecta (Ver figura 2). De esta forma, se consideró que su interpretación sería más sencilla.



**Figura 1. Ejemplo de tabla GRADE de perfil de evidencia aglutinando dos comparaciones en una tabla**

Comparación 1 y 2: Fluticasona (FP) VS Beclometasona (BDP) o Budesonida (BUD) a dosis 1:1 por fármaco

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							N° de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Grupo Fluticasona	Grupo Control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Comparación 1: FP versus BDP												
FEV1 (L)												
1 <sup>1</sup>	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria <sup>+</sup>	Serio <sup>+</sup>	190	193	-	DM 0,07 menos (de 0,17 menos a 0,03 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
FEV1 – predicho (%)												
2 <sup>1</sup>	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria <sup>+</sup>	Poco probable	201	205	-	DM 0,10 más (de 2,82 menos a 3,03 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Cambio medio en PEF matutino (seguimiento-hasta 6 semanas)												
1 <sup>1</sup>	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria <sup>+</sup>	Serio <sup>+</sup>	185	195	-	DM 5 más (de 3,11 menos a 13,11 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
PEF clínico - (seguimiento-hasta 6 semanas)												
1 <sup>1</sup>	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria <sup>+</sup>	Serio <sup>+</sup>	193	195	-	-	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Comparación 2: FP versus BUD												
FEV1 (L)												
1 <sup>1</sup>	ECA	No serio	No seria	No seria <sup>+</sup>	Seria <sup>+</sup>	Serio <sup>+</sup>	148	148	-	DM 0,08 más (de 0,03 menos a 0,19 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Cambio medio en PEF matutino (seguimiento-4- 6 semanas)												
2 <sup>1</sup>	ECA	No serio	No seria	No seria <sup>+</sup>	Seria <sup>+</sup>	Serio <sup>+</sup>	253	256	-	DM 8,06 más (de 2,74 a 13,39 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
PEF clínico - (seguimiento-hasta 20 semanas)												
1 <sup>1</sup>	ECA	No serio	No serio	No seria <sup>+</sup>	Seria <sup>+</sup>	Serio <sup>+</sup>	157	160	-	DM 16 más (de 1,09 menos a 33,09 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Gustafsson 1993, <sup>2</sup> intervalos de confianza que incluye tanto resultado beneficiosos como desfavorables, <sup>3</sup> solo un ECA promovido por los fabricantes en la industria farmacéutica, <sup>4</sup> Gustafsson 1993, Rao 1999, <sup>5</sup> Fergusson 1999, <sup>6</sup> dosis altas (FLU:400 y BDP:800 microgramos), <sup>7</sup> Fergusson 2006, Williams 1997, <sup>8</sup> un estudio a dosis bajas y el otro a altas dosis (FLU:200 vs. BDP:400 microgramos y FLU:400 vs. BDP:800 microgramos respectivamente) <sup>9</sup> promovidos por la industria farmacéutica

**Figura 2. Ejemplo de tabla GRADE de perfil de evidencia aglutinando dos comparaciones en una tabla**

Bibliografía: Martinez, F. D, V. M. Chinchilli, W. J. Morgan, S. J. Boehmer, R. F. Lemanske, R. C. Strunk, R. S. Zeiger, K. P. L. B. Bacharier, E. Bade, R. A. Covar, D. N. J. Friedman, T. W. Guilbert, H. Heidarian-Raissy, H. W. Kelly, C. A. Sorkness, L. Taussig and D. "Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." The Lancet 2011; 377(9766): 650-657(12).

Comparación 1: GCI diario + rescate con placebo +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA

Comparación 2: Placebo diario + rescate con GCI +SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo+SABA

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados							Calidad	Importancia
							Nº de pacientes			Magnitud del efecto					
										C1		C2			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	GCI diario + resc placebo + SABA	Placebo diario + resc GCI- SABA	Placebo diario + resc placebo + SABA	Relativa (95% CI)	Absoluta	Relativa (95% CI)	Absoluta		
Frecuencia de exacerbaciones (seguimiento 44 semanas) (frecuencia acumulada y HR para la primera exacerbación)															
1 <sup>1</sup>	ECA	Serio <sup>2</sup>	No seria	Seria <sup>3</sup>	Seria <sup>4</sup>	Poco probable	20/72	26/71	36/74	HR 0,49 (0,28 a 0,85) <sup>5</sup>	-	HR 0,62 (0,37 a 1,05) <sup>6</sup>	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICA
Frecuencia de fallo de tratamiento															
1 <sup>1</sup>	ECA	Serio <sup>2</sup>	No seria	Seria <sup>3</sup>	Seria <sup>4</sup>	Poco probable	2/72	6/71	17/74	RR 0,12 (0,03 a 0,50)	-	RR 0,37 (0,15 a 0,88)	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICA
Control de asma (% de días ; seguimiento 44 semanas)															
1 <sup>1</sup>	ECA	Serio <sup>2</sup>	No seria	Seria <sup>3</sup>	Seria <sup>4</sup>	Poco probable	-	-	-	NS	-	NS	-	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
Utilización de GCI diario (media de puff diarios)															
1 <sup>1</sup>	ECA	Serio <sup>2</sup>	No seria	Seria <sup>3</sup>	Seria <sup>4</sup>	Poco probable	2,0 a 2,2	0,3 a 0,5	0	-	NS	*	NS	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
Crecimiento (% de días ; seguimiento 44 semanas)															
1 <sup>1</sup>	ECA	Serio <sup>2</sup>	No seria	Seria <sup>3</sup>	Seria <sup>4</sup>	Poco probable	-	-	-		DM 1,1 cm		DM 0,3 cm NS	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICA

<sup>1</sup> Martinez 2011. <sup>2</sup> Riesgo por poco poder estadístico (efecto subaditivo de la combinación CGI en tto de mantenimiento y diario --> no análisis factorial 2x2) al final 1x1 (siempre placebo): 1/2/3x4 (siempre placebo) !! <sup>3</sup> Comparación indirecta 1vs.3 y 2vs.3 en lugar de 1 vs.2 <sup>4</sup> HR (frente a grupo placebo) calculado por ajuste de Hochberg para comparaciones múltiples.

#### IV1.2.4. Presentación de estimadores globales del efecto

Las tablas de perfil de evidencia que se utilizan en el sistema GRADE están pensadas para presentar el estimador global del efecto para cada desenlace de interés. Sin embargo, en siete de las 20 preguntas abordadas (preguntas n° 3, 4, 5, 6, 8, 12, 14 (en uno de los perfiles) y 19) no se han identificado metaanálisis o revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta planteada.

Ante el hecho de no disponer de un único estimador global del efecto, se han barajado las siguientes opciones:

1. Meta-analizar los datos de los desenlaces de interés que reportan los estudios individuales.
2. Cuando no ha sido posible realizar el metaanálisis, se describen los resultados encontrados para los desenlaces de interés mediante rangos o haciendo referencia al resumen narrado de la evidencia, o presentando los resultados de estudios individuales para cada desenlace.

En nuestro caso, no siempre se han podido metaanalizar los datos de los estudios individuales, debido principalmente a la heterogeneidad de los estudios o de la forma de medir los resultados y a que los estudios individuales no presentaban los datos necesarios para ello.

Como ejemplo tenemos la pregunta 18 sobre el papel de las escuelas en la educación y control de niños con asma. En la revisión sistemática (50) seleccionada para responder esta pregunta los autores no metaanalizaron los resultados de los estudios porque las características de las intervenciones y las poblaciones diana eran muy variadas, así como la forma en la que éstos eran presentados. Sin embargo, en esta revisión los autores sí proporcionaban una tabla en la que se resumía por desenlace de interés el número de estudios que encontraban evidencia a favor de la educación sobre asma en las escuelas, valorando además la calidad de cada estudio y resumiendo sus características en diferentes tablas.

Por lo tanto, en este caso lo que se hizo a la hora de presentar la evidencia disponible fue incluir en el resumen narrado de la evidencia la tabla incluida en la revisión en la que se especifica por desenlace de interés el número de estudios a favor de la intervención, haciendo además referencia a la misma en el perfil de evidencia GRADE (figuras 3 y 4).

Figura 3. **Tabla resumen por desenlace**

Number of Studies With Findings Favoring School-Based Asthma Education, According to Research Design

Outcome	All Studies	RCTs and Cluster RCTs	Observational Studies With Comparison Groups
Knowledge of asthma	7 of 10	4 of 5	3 of 5
Self-efficacy	6 of 8	5 of 6	1 of 2
Self-management behaviors	7 of 8	6 of 6	1 of 2
Quality of life	4 of 8	4 of 6	0 of 2
Days with symptoms	5 of 11	3 of 8	2 of 3
Nights with symptoms	2 of 4	1 of 3	1 of 1
School absences	5 of 17	5 of 13	0 of 4

Findings that favored school-based asthma education were defined as those that found that participating in a school-based asthma education program was associated with a statistically significant ( $P < .05$ ) improvement in the outcome.

Figura 4. **Tabla GRADE de perfil de evidencia con referencia a resumen de evidencia**

Bibliografía: Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? Pediatrics 2009; 124(2):729–42 (11).

Comparación: Intervenciones educativas para el automanejo del asma en las escuelas + manejo habitual vs. manejo habitual

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Limitaciones Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Nº de pacientes	Magnitud del efecto		
Conocimientos sobre asma (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
5	ECA	Serio¹	No sería	No sería	Seria²	Poco probable	4.235	Ver resumen de evidencia	ⓔⓞⓞ BAJA	IMPORTANTE
Autoeficacia (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
6	ECA	Serio¹	No sería	No sería	Seria²	Poco probable	1.270	Ver resumen de evidencia	ⓔⓞⓞ BAJA	IMPORTANTE
Automanejo (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
6	ECA	Serio¹	No sería	No sería	Seria²	Poco probable	1.147	Ver resumen de evidencia	ⓔⓞⓞ BAJA	IMPORTANTE
Calidad de vida (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
6	ECA	Serio¹	No sería	No sería	Seria²	Poco probable	4.500	Ver resumen de evidencia	ⓔⓞⓞ BAJA	CRITICA
Días con síntomas (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
8	ECA	Serio¹	Seria³	No sería	Seria²	Poco probable	2.134	Ver resumen de evidencia	ⓔⓞⓞ MUY BAJA	IMPORTANTE
Noches con síntomas (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
3	ECA	Serio¹	Seria³	No sería	Seria²	Poco probable	1.011	Ver resumen de evidencia	ⓔⓞⓞ MUY BAJA	IMPORTANTE
Absentismo escolar (tiempo medio de seguimiento: mediana de 6 semanas*)										
13	ECA	Serio¹	Seria³	No sería	Seria²	Poco probable	3.859	Ver resumen de evidencia	ⓔⓞⓞ MUY BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Gran heterogeneidad en el diseño de los estudios incluidos; <sup>2</sup> No se ha podido valorar; <sup>3</sup> Más o menos, la mitad de los estudios encuentran beneficio, otros no  
\* En la revisión se describe que la duración se reporta en 16 de los estudios incluidos, siendo la mediana de 6 semanas, aunque la duración oscila entre 2 semanas y 1 año)

En la pregunta número 15 sobre la utilización de los BALD como terapia añadida a los GCI, sólo se pudieron metaanalizar los resultados encontrados para los dos primeros desenlaces críticos presentados en la tabla (ver Figura 5). Para el resto de desenlaces, en la columna relacionada con la magnitud relativa del efecto, sólo se pudo indicar el rango en el que oscilaban las estimaciones de los resultados que presentaban los estudios incluidos (ver Figura 5).

Figura 5. **Tabla GRADE de perfil de evidencia con resultados agrupados y rangos de resultados**

Bibliografía: Gappa M 2009 (12); de Blic J 2009 (13); Vaessen-Verberne AA 2009 (14).

Comparación 1: BALD + GClIs a dosis bajas-medias vs. Doblar dosis de GClIs (Ver en ANEXO III la tabla de estudios incluidos)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo BALD+GClIs	Grupo GClIs (doblar dosis)	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Nº de pacientes con ≥1 exacerbaciones que requieren corticoides orales (media de seguimiento: 19 semanas)												
2 <sup>1</sup>	ECA	Serio <sup>2</sup>	No sería	Sería <sup>2</sup>	Sería <sup>4</sup>	Serio <sup>5</sup>	8/228 (3,5%)	5/233 (2,1%)	OR 1,68 (de 0,53 a 5,29)	14 más por 1000 (de 10 menos a 82 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
Nº de pacientes hospitalizados (media de seguimiento: 17 semanas)												
2 <sup>5</sup>	ECA	Serio <sup>7</sup>	No sería	Sería <sup>2</sup>	No sería	Serio <sup>5</sup>	3/108 (2,8%)	0/113 (0%)	OR 4,16(de 0,46 a 37,49)	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
% días sin síntomas o % pacientes sin síntomas (media de seguimiento: 15 semanas)												
3 <sup>8</sup>	ECA	Serio <sup>2</sup>	Sería <sup>13</sup>	Sería <sup>2</sup>	Sería <sup>13</sup>	Serio <sup>5</sup>	366	378	Rango de DM de 0,4% a 8,7% <sup>11</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
Uso de β-agonista (mediana del % de días sin tratamiento de rescate) (media de seguimiento: 10 semanas)												
2 <sup>12</sup>	ECA	Serio <sup>7</sup>	No sería	Sería <sup>2</sup>	Sería <sup>10</sup>	Serio <sup>5</sup>	288	298	Rango de DM de 1,4% a 8%	-	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cambio en PEF diurno (L/min) o PEF <sup>18</sup> (media de seguimiento: 15 semanas)												
3 <sup>8</sup>	ECA	Serio <sup>2</sup>	Sería <sup>13</sup>	Sería <sup>2</sup>	No sería	Serio <sup>5</sup>	366	378	Rango de DM de 7,6L/min a 8,6L/min <sup>14</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
FEV1% o FEV1 (media de seguimiento: 15 semanas)												
3 <sup>8</sup>	ECA	Serio <sup>2</sup>	No sería	Sería <sup>2</sup>	Sería <sup>10</sup>	Serio <sup>5</sup>	366	378	Rango de DM de -1% a 1,94% <sup>18</sup>	-	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Crecimiento (cm) (media de seguimiento:26 semanas)												
1 <sup>15</sup>	ECA	No serio	No sería	Sería <sup>2</sup>	Sería <sup>4</sup>	No serio	78	80	DM 0,0 (de -0,04 a 0,05)	-	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

<sup>1</sup>de Blic J 2009, Vaessen-Verberne AA 2009; <sup>2</sup> Riesgo de sesgos y seguimiento corto; <sup>3</sup>Niños que no se asemejan a la práctica clínica (asma leve, reversibilidad de las vías aéreas); <sup>4</sup>Pocos eventos e intervalos muy amplios; <sup>5</sup>Financiados por GlaxoSmith; <sup>6</sup>Gappa M 2009, Vaessen-Verberne AA 2009; <sup>7</sup>Además del tiempo de duración, el de Gappa fue parado de forma prematura; <sup>8</sup>de Blic J 2009, Vaessen-Verberne AA 2009, Gappa M 2009; <sup>9</sup>dos estudios no significativos y el tercero sí; <sup>10</sup>Rango amplio; <sup>11</sup>de Blic J 2009, aunque no da datos, dice que no hay diferencias entre grupos; <sup>12</sup>de Blic J 2009, Gappa M 2009; <sup>13</sup>Dos estudios significativos y el tercero no; <sup>14</sup>Vaessen-Verberne da la DM en el PEF<sup>18</sup>, que no es significativa (-2,7 (de -6,7 a 1,4)); <sup>15</sup>Vaessen-Verberne AA 2009

#### IV.1.2.5. Valoración de la imprecisión de la estimación global del efecto

En la elaboración de esta guía no se ha podido contar con un estimador global del efecto para los desenlaces en 10 de las 20 preguntas abordadas (preguntas número 1, 2, 3, 4, 8, 10, 11, 14, 15, 18 y 19). En estas preguntas se ha tratado de valorar la imprecisión de forma aproximada, teniendo en cuenta primero los estudios a nivel individual y posteriormente de forma global (mirando los intervalos de confianza de sus estimaciones, la distribución y el tamaño de todos los estudios, siempre y cuando se podía disponer de estos datos). Las valoraciones que se han hecho se han descrito en las notas correspondientes a cada una de las tablas GRADE. En la figura 6 se muestra como ejemplo la pregunta 1.

Otro de los aspectos que ha sido difícil de valorar en relación a la imprecisión tiene que ver con la definición del umbral clínico que el intervalo de confianza del estimador global del efecto no debe cruzar. El grupo GRADE señala que esta valoración dependerá de si se trata de una revisión sistemática o de una guía, aunque a nosotros se nos ha hecho difícil comprender este concepto tal y como lo plantea el grupo GRADE. Por eso, en nuestro caso el umbral clínico se ha tenido en cuenta durante la valoración del balance entre los beneficios y los riesgos.

Figura 6. **Tabla GRADE de perfil de evidencia para la pregunta número 1**

**Pregunta 1: La utilización continuada de paracetamol durante el embarazo, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en el niño mayor?**

**Bibliografía:** Shaheen SO 2005 (6); Rebordosa C 2008 (7); Kang EM 2009 (8); Bakkenhein E 2010 (9); Perzanowski MS 2010 (10); Goksör E 2011(11); Kreiner-Moller E 2012 (12).

**Comparación:** Paracetamol en el embarazo VS No paracetamol en el embarazo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Magnitud del efecto		
Asma en edad escolar										
7 <sup>1</sup>	Estudios observacionales	Serio <sup>2</sup>	Seria <sup>3</sup>	No seria	Seria <sup>4</sup>	No serias	28.775	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICA
<sup>1</sup> Shaheen SO 2005; Rebordosa C 2008; Kang EM 2009; Bakkenhein E 2010; Perzanowski MS 2010; Goksör E 2011; Kreiner-Moller E 2012; <sup>2</sup> La medición de la exposición al paracetamol se basa en haber estado expuesto o no durante el embarazo en seis de los estudios y sólo uno la mide por el número de días expuestos. Existe incertidumbre sobre otro tipo de sesgos, como por ejemplo, la definición de asma en algunos de los estudios; <sup>3</sup> Cuatro estudios encuentran asociación significativa y dos no, aunque el estudio de mejor calidad no encuentra asociación significativa <sup>4</sup> el rango en el que oscila el OR es amplio, y el intervalo para el estudio de mejor calidad es impreciso.										

IV.1.3. Aspectos generales relacionados con la EtR y la formulación de recomendaciones

Al inicio del proceso llevado a cabo para la elaboración de esta guía, para la formulación de las recomendaciones se utilizó la versión española de la herramienta EtR original (por sus siglas en inglés, *from Evidence to Recommendation*) propuesta por el grupo GRADE. Posteriormente, como resultado de una colaboración llevada a cabo con el grupo de investigación que lidera el *WorkPage1* (WP1) del proyecto de investigación internacional DECIDE, se utilizó una versión actualizada de la EtR en español, que es la que se ha incluido en el material elaborado para cada una de las preguntas de la guía (ver documento metodológico de la guía en el Portal de GuiaSalud).

Desde el punto de vista metodológico, dos de los criterios valorados en la EtR no mostraron un reto adicional. Estos criterios fueron la valoración global de la calidad de la evidencia y el balance de beneficios riesgos. Para determinar la calidad global de la evidencia identificada que responde a cada pregunta se ha tenido en cuenta el grado de calidad más bajo de los desenlaces considerados como críticos (con una calificación de 7 a 9 en una escala de 9 puntos). Para el balance beneficio-riesgo se han contrastado la magnitud e implicaciones de las estimaciones de los desenlaces de interés, tanto de los deseados como de los no deseados.

Los criterios que sí han supuesto un reto adicional han sido la incorporación de los valores y preferencias de los pacientes en la formulación de las recomendaciones, que se describe más detalladamente en el apartado IV.1.5.2 de



este informe, y la valoración de los costes. En relación a la valoración de los costes, lo que en esta guía se ha hecho ha sido una valoración aproximada de cuánto podría costar la implementación de la(s) opción(es) reflejada(s) en cada pregunta planteada.

El último reto que se relaciona con el paso de la evidencia a la recomendación tiene que ver con las preguntas que incluyen comparaciones múltiples (preguntas 4, 11 y 17). Para poder realizar el paso de la evidencia a la recomendación, en estos casos se ha realizado una modificación de la EtR porque ésta está diseñada para presentar los juicios sobre preguntas que implican una comparación entre dos alternativas. En las figuras 7 y 8 se presenta como ejemplo la EtR de la pregunta número 11, que fue modificada para poder incluir los resultados de las 13 comparaciones. Lo que se pretendía con esto era facilitar la presentación conjunta de los resultados de las comparaciones realizadas para los diferentes GCI así como el juicio y la formulación de las recomendaciones.

Figura 7. Ejemplo de la calidad global en el EtR para preguntas de multiples comparaciones

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 11: ¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LOS DIFERENTES GCI PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE NIÑOS CON ASMA?

Población: Pacientes pediátricos con asma  
Intervención: GCI: Budesonida, Beclometasona, Fluticasona, Mometasona, Ciclesonida  
Comparación: GCI: Budesonida, Beclometasona, Fluticasona, Mometasona, Ciclesonida  
Perspectiva: clínica

- C-1: Fluticasona vs. Beclometasona (1:2)  
C-2: Fluticasona vs. Budesonida (1:2)  
C-3: Fluticasona vs. Beclometasona (1:1)  
C-4: Fluticasona vs. Budesonida (1:1)  
C-5: Beclometasona vs. Budesonida (1:1)  
C-6: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:2)
- C-7: Ciclesonida Vs. Budesonida (1:2)  
C-8: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:1)  
C-9: Mometasona vs. Fluticasona (1:2)  
C-10: Mometasona vs. Budesonida (1:2)  
C-11: Mometasona vs. Fluticasona (1:1)  
C-12: Mometasona vs. Beclometasona (1:1)  
C-13: Mometasona vs. Budesonida (1:1)

Criterios	Juicio	Detalles del juicio								Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?										
		Calidad									
		Desenlaces:									
		C1	C2	C3	C4	C5	C6	-			
		1. Pacientes con exacerbaciones					Muy Baja	-			
		2. Calidad de vida						-			
		3. Síntomas asmáticos						Baja	-		
		4. FEV1 (L)	Baja	Baja	Baja	Baja		Baja	-		
		5. Cambio medio en el PEFR matutino	Baja	Baja	Baja	Muy Baja	Muy Baja		-		
		6. Numero de pacientes con e.a.						Muy Baja	-		
		7. Abandonos por e.a.							-		
		Desenlaces:									
		C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13			
		1. Pacientes con exacerbaciones	Muy Baja	Muy Baja		Muy Baja					
2. Calidad de vida	Baja										
3. Síntomas asmáticos	Baja	Moderada	Muy Baja								
4. FEV1 (L)	Baja	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada				
5. Cambio medio en el PEFR matutino			Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Baja				
6. Numero de pacientes con e.a.		Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja				
7. Abandonos por e.a.			Baja	Baja	Baja	Baja	Moderada				

Tal y como se muestra en la figura 8, la valoración del balance de las consecuencias deseadas y no deseadas se ha seguido realizando por cada comparación realizada (ver Figura 8).

Figura 8. Ejemplo del balance de las consecuencias y de la fuerza y dirección de las recomendaciones en la EtR para preguntas de comparaciones múltiples

Balance de las consecuencias: =	
C-1:- Fluticasona vs. Beclometasona (1:2) =	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto =
C-2:- Fluticasona vs. Budesonida (1:2) =	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto =
C-3:- Fluticasona vs. Beclometasona (1:1) =	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas =
C-4:- Fluticasona vs. Budesonida (1:1) =	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas =
C-5: Beclometasona vs. Budesonida (1:1) =	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto =
C-6:- Ciclosonida vs. Fluticasona (1:2) =	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas =
C-7:- Ciclosonida vs. Budesonida (1:2) =	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto =
C-8:- Ciclosonida vs. Fluticasona (1:1) =	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto =
C-9:- Mometasona vs. Fluticasona (1:2) =	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas =
C-10:- Mometasona vs. Budesonida (1:2) =	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas =
C-11: Mometasona vs. Fluticasona (1:1) =	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto =
C-12: Mometasona vs. Beclometasona (1:1) =	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto =
C-13: Mometasona vs. Budesonida (1:1) =	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto =

Recomendación: =	
C-1:- Fluticasona vs. Beclometasona (1:2) =	Se sugiere considerar la opción =
C-3:- Fluticasona vs. Beclometasona (1:1) =	Se sugiere considerar la opción =
C-2:- Fluticasona vs. Budesonida (1:2) =	Se sugiere considerar la opción =
C-4:- Fluticasona vs. Budesonida (1:1) =	Se sugiere considerar la opción =
C-5: Beclometasona vs. Budesonida (1:1) =	Se sugiere considerar la opción =
C-6:- Ciclosonida vs. Fluticasona (1:2) =	Se sugiere no considerar la opción =
C-8:- Ciclosonida vs. Fluticasona (1:1) =	Se sugiere no considerar la opción =
C-7:- Ciclosonida vs. Budesonida (1:2) =	Se sugiere no considerar la opción =
C-9:- Mometasona vs. Fluticasona (1:2) =	Se sugiere no considerar la opción =
C-11: Mometasona vs. Fluticasona (1:1) =	Se sugiere no considerar la opción =
C-12: Mometasona vs. Beclometasona (1:1) =	Se sugiere no considerar la opción =
C-10:- Mometasona vs. Budesonida (1:2) =	Se sugiere no considerar la opción =
C-13: Mometasona vs. Budesonida (1:1) =	Se sugiere no considerar la opción =

IV.1.4. Aplicación del sistema GRADE para preguntas que no son de tipo tratamiento

En el momento en el que se comenzó a elaborar la guía sobre asma infantil, el sistema GRADE abordaba principalmente preguntas de tipo intervención y también preguntas de tipo diagnóstico.

Sin embargo, como el grupo elaborador de esta guía consideró abordar no sólo preguntas de tipo intervención, sino también relacionadas con la prevención primaria y secundaria, el pronóstico y la predicción clínica del asma infantil, se tuvieron que desarrollar diferentes aproximaciones metodológicas para solventar los retos identificados, que se detallan a continuación.

IV.1.4.1. Preguntas sobre prevención primaria y secundaria

En la GPC sobre asma infantil se han abordado tres preguntas sobre prevención primaria y secundaria (desde la pregunta número 1 a la 3).

El primer aspecto que se tuvo que definir a la hora de abordar estas preguntas fue el tipo de diseño de estudio que se iba a considerar como el que mejor nivel de evidencia podía ofrecer en estos casos.

A este respecto, el *National Health and Medical Research Council (NHMRC)* del Gobierno de Australia (59, 60) indica que si es posible y/o ético determinar una relación causal utilizando evidencia experimental entonces se deberían utilizar los niveles de evidencia de las preguntas de tipo intervención. En relación a esto, las cuatro preguntas abordadas se relacionaban con factores cuya exposición podía ser modificada, por lo que se consideró que a la hora de abordar estas preguntas el tipo de estudio que mayor nivel de evidencia podía proporcionar era el ECA.

En cuanto al resto de criterios GRADE utilizados para la valoración de la evidencia, éstos han sido valorados de la misma manera que en el caso de preguntas de tipo intervención.

El resumen de la evidencia disponible para este tipo de preguntas se ha realizado utilizando la tabla GRADE de las preguntas intervención, aunque también se han tenido que hacer algunas modificaciones en la presentación de las mismas.

En el caso de las preguntas 1 y 2, la única evidencia disponible provenía de estudios observacionales. De los datos que presentaban los estudios no se podía saber cuál era el número de niños con asma que había en los grupos expuesto y no expuesto. Además, no se pudo presentar un único estimador global del efecto, por lo que se decidió resumir narrativamente los resultados de los estudios incluidos y hacer referencia a este resumen en la tabla de perfil de evidencia GRADE (Figura 9).

Figura 9. Tabla GRADE para la pregunta sobre paracetamol en el primer año de vida

Bibliografía: Shaheen SO 2010 (17); Wickens K 2010 (18); Lowe AJ 2010 (19); Bakkenheim E 2010 (9), Kreiner-Moller E 2012 (12)

Comparación: Paracetamol en el primer año de vida VS No paracetamol en el primer año de vida

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Magnitud del efecto		
Asma en edad escolar										
5 <sup>1</sup>	Estudios observacionales	Serio <sup>2</sup>	Seria <sup>3</sup>	No seria	No seria	No serias	10.806	Ver resumen de evidencia y tablas de estudios	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRITICA

<sup>1</sup>Shaheen SO 2010; Wickens K 2010; Lowe AJ 2010; Bakkenheim E 2010; Kreiner-Moller E 2012; <sup>2</sup>La exposición al paracetamol no se mide de forma muy precisa (salvo por los estudios de Lowe AJ 2010 y Kreiner-Moller 2012, que miden los días de exposición a paracetamol) y existe incertidumbre sobre otros sesgos por diseño de los estudios. <sup>3</sup>Dos estudios no encuentran asociación y tres dicen que sí, aunque uno de éstos encuentra asociación sólo en niñas y en el otro el intervalo de confianza incluye al 1: además los estudios de mayor calidad no encuentran asociación.

En el caso de la exposición a paracetamol en el primer año de vida y el riesgo de desarrollar asma en edad escolar, el resumen de la evidencia



que se hizo fue el siguiente: «Tres de los cinco estudios definen la exposición a paracetamol de forma dicotómica («sí» o «no») y concluyen diciendo que existe asociación significativa entre la exposición a paracetamol en el primer año de vida y la presencia de asma en edad escolar (rango de OR de 1,12 a 1,78), aunque los intervalos de confianza que presentan incluyen el 1 en dos de los casos. Los otros dos estudios, que definen la exposición por el «número de días expuestos a paracetamol» y ajustan el cálculo por infecciones respiratorias en el primer año de vida, no encuentran asociación significativa entre la exposición a paracetamol y el riesgo de desarrollar asma en niños con historia familiar de atopía, siendo el OR de un niño que toma paracetamol el doble de días que otro niño de 1,08 (IC95% de 0,91 a 1,29) y de 0,98 (IC95% de 0,75 a 1,29), respectivamente. Además, en el estudio de Lowe se observa que la mayoría de los niños que tomaron paracetamol lo hicieron por infecciones no respiratorias, y que aunque el uso general de paracetamol se asociaba con un riesgo mayor de tener asma en la infancia, la utilización de paracetamol en indicaciones no relacionadas con el tracto respiratorio no se asociaba con ninguna enfermedad alérgica (incluida el asma). Por tanto, estos resultados muestran que la asociación observada por estudios de peor calidad metodológica pueda deberse al sesgo de confusión y no a una relación causal entre la exposición al paracetamol y el desarrollo de la enfermedad».

En cuanto a la pregunta 3 sobre el consumo de leche de vaca, en la búsqueda de estudios realizada se identificó un ECA en el que se estudiaba si el seguimiento de una dieta de exclusión de huevo y leche en niños con concentraciones altas de IgG específica frente a ovoalbúmina y betalactoglobulina mejoraba el PEFr de los niños, por lo que se partía en principio de una evidencia de alta calidad para ese desenlace. Sin embargo, el ECA identificado tenía un pequeño tamaño muestral y contaba con serias limitaciones en el diseño, por lo que se consideró bajar el nivel de evidencia hasta considerarla de baja calidad. Además, no se pudo calcular la diferencia de medias entre ambos grupos para el porcentaje de cambio en el PEFr y la diferencia en el cambio medio de peso, por lo que se presentaron los datos que aportaba el artículo (Ver Figura 10).

Para el desenlace de aparición de síntomas tras la ingesta de leche de vaca, se encontró una serie de casos en la que un pequeño porcentaje de niños con asma y con posible alergia a la leche de vaca presentaba sibilancias tras la exposición a la misma, aunque se consideró que la calidad de la evidencia era muy baja. Debido a la naturaleza del estudio se tuvieron que hacer modificaciones en el perfil de evidencia GRADE para poder presentar los resultados (ver Figura 10).

Figura 10. Tabla GRADE para la pregunta sobre el consumo de leche de vaca y asma

Bibliografía: Yusoff NAM 2004 (10); Murray MG 2012 (11)  
Comparación: Consumo leche de vaca y/o derivados VS No consumo de leche de vaca y/o derivados

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo leche de vaca	Grupo sin leche de vaca	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Aparición de sibilancias tras ingesta de leche (% de niños) (tiempo de seguimiento: 1 hora tras última dosis del test de provocación oral)												
1 <sup>1</sup>	Estudios observacionales	Serío <sup>2</sup>	No sería	No sería	No sería	Ninguna	32		5/32 (15,6%)		@000 MUY BAJA	CRÍTICA
% Cambio en PEFR (L/min) (tiempo de seguimiento: 8 semanas)												
1 <sup>3</sup>	ECA	Muy serio <sup>3</sup>	No sería	No	Serío <sup>4</sup>	Sesgo de publicación poco probable	5	6	-	Dieta normal: -0,6% Dieta exclusión: 22%	@000 MUY BAJA	CRÍTICA
Diferencia en el cambio medio de peso (kg) (tiempo de seguimiento: 8 semanas)												
1 <sup>3</sup>	ECA	Muy serio <sup>3</sup>	No sería	No	Serío <sup>4</sup>	Sesgo de publicación poco probable	9	13	-	Dieta normal: DM 0,34 (RIC de -0,6 a 1,2) Dieta exclusión: DM -0,16 (RIC de -1,2 a 1,15)	@000 MUY BAJA	CRÍTICA

<sup>1</sup> Murray MG 2012; <sup>2</sup> Se trata de una serie de casos con 32 niños con asma y sospecha de alergia a la leche de vaca; <sup>3</sup> Yusoff NAM 2004; <sup>4</sup> Es un único estudio abierto y con muchas negativas a participar y además la PEFR se mide sólo en la mitad de los niños incluidos en el estudio (11 de 22); <sup>5</sup> Se dan los valores antes y después para cada grupo, pero no la diferencia entre ambos ni los intervalos de confianza, por lo que se disminuye la calidad. <sup>6</sup> Estudio abierto y con muchas negativas a participar; <sup>7</sup> Los intervalos de confianza son muy amplios e incluyen al 0 (miden diferencias antes y después en el peso).

IV.1.4.2. Preguntas sobre pruebas diagnósticas

La única pregunta que se ha incluido en referencia a una prueba diagnóstica es la pregunta número 6, sobre la utilidad de la medición de la FeNO (Fración exhalada de Óxido Nítrico) en el diagnóstico de asma en edad escolar.

Lo ideal habría sido contar con un metaanálisis de ECA que mostrara si la realización de la medición de la FeNO influye en los resultados obtenidos para los desenlaces de interés para el paciente. Sin embargo, lo único que se encontró fue un conjunto de estudios de pacientes consecutivos en los que se medía la sensibilidad y especificidad de la medición de la FeNO para el diagnóstico de asma.

En este caso lo que se hizo fue metaanalizar los datos que reportaban los estudios sobre la sensibilidad y especificidad de la prueba para el diagnóstico de asma (ver Figura 11).

Como sugiere el grupo GRADE, los desenlaces que se incluyeron en el perfil de evidencia fueron los VP, VN, FN y FP (28-30).

Asimismo, las características principales de los estudios incluidos para responder a la pregunta se han resumido en otra tabla, que se presenta en la Figura 12.

Figura 11. Metaanálisis para Sensibilidad y Especificidad de la medición de la FeNO

Resultados de Sensibilidad

Estudio	Sensibilidad	[95% Interval. Conf.]	VP[(VP+FN)	VN[(VN+FP)
Dupont et al, 2003	0,851	0,786 - 0,902	137/161	63/79
Smith et al, 2004	0,875	0,817 - 0,984	14/16	22/28
Berkman et al, 2005	0,825	0,672 - 0,937	33/40	41/45
Fortuna et al, 2007	0,773	0,546 - 0,922	17/22	18/28
Sivan et al, 2009	0,870	0,737 - 0,961	40/46	93/104
Schneider et al, 2009	0,820	0,217 - 0,958	24/75	51/57
Fortuna et al, 2010	0,743	0,597 - 0,855	26/35	17/19
Fukuura et al, 2010	0,788	0,532 - 0,987	33/42	66/72
Cordero et al, 2011	0,788	0,632 - 0,987	33/42	66/72
Woo et al, 2012	0,589	0,480 - 0,645	95/167	68/78
<b>Sensibilidad Global</b>	<b>0,700</b>	<b>0,663 - 0,735</b>		

Heterogeneidad chi-cuadrado = 96,07 (df = 9) p = 0,000  
No. estudios = 10.

Resultados de Especificidad

Estudio	Especificidad	[95% Interval. Conf.]	VP[(VP+FN)	VN[(VN+FP)
Dupont et al, 2003	0,797	0,692 - 0,880	137/161	63/79
Smith et al, 2004	0,786	0,590 - 0,917	14/16	22/28
Berkman et al, 2005	0,911	0,788 - 0,975	33/40	41/45
Fortuna et al, 2007	0,843	0,441 - 0,814	17/22	18/28
Sivan et al, 2009	0,894	0,819 - 0,946	40/46	93/104
Schneider et al, 2009	0,895	0,785 - 0,960	24/75	51/57
Fortuna et al, 2010	0,722	0,608 - 0,817	26/35	17/19
Fukuura et al, 2010	0,895	0,688 - 0,968	33/42	66/72
Cordero et al, 2011	0,917	0,827 - 0,968	33/42	66/72
Woo et al, 2012	0,872	0,777 - 0,937	95/167	68/78
<b>Especificidad global</b>	<b>0,842</b>	<b>0,810 - 0,871</b>		

Heterogeneidad chi-cuadrado = 25,72 (df = 9) p = 0,002  
No. estudios = 10.

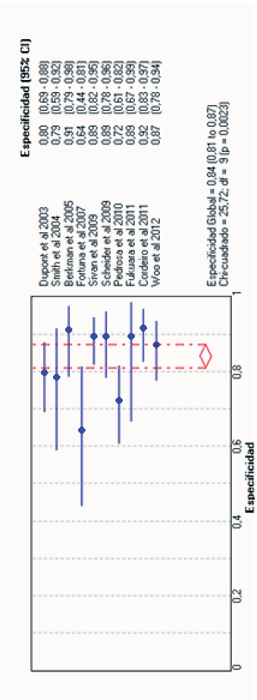
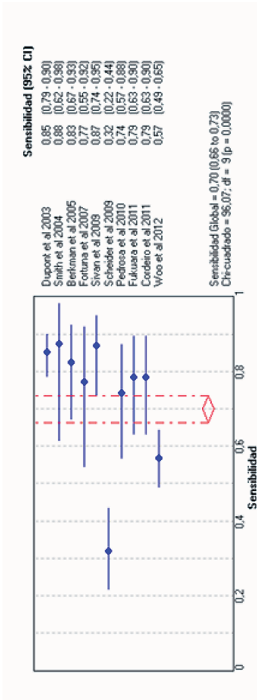


Figura 12. **Datos de los estudios para la pregunta sobre la FeNO y el diagnóstico de asma**

**Tabla 1:** Resultados de Sensibilidad y Especificidad de los estudios incluidos

Referencia	Punto corte	Problemas técnicos	n	P* (%)	VP (n)	VN (n)	FP (n)	FN (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+**	LR-**
Dupont 2003	13ppb	-	240	67	137	63	16	24	85	80	89,5	89,5	4,25	0,19
Smith 2004	20ppb	3	47	34	14	22	6	2	88	79	70	92	4,09	0,16
Berkman 2005	7ppb	No	85	47	33	41	4	7	82,5	91,1	89,1	85,4	9,28	0,19
Fortuna 2007	20ppb	No	50	44	17	18	10	5	77	64	62	78	2,16	0,35
Sivan 2009	19ppb	-	150	70,7	40	93	11	6	86	89	92	80	7,82	0,16
Scheider 2009	46ppb	-	160	46,9	24	51	6	51	32	93	80	61	4,53	0,73
Pedrosa 2010	40ppb	-	114	30,7	26	57	22	9	74,3	72,5	54,2	86,6	2,70	0,35
Fukuura 2011	40ppb	-	61	69	33	17	2	9	78,6	89,5	94,3	65,4	7,46	0,24
Cordeiro 2011	27ppb	-	114	37	33	66	6	9	78	92	86	87	9,43	0,23
Woo 2012	22ppb	-	245	68	95	68	10	72	56,9	87,2	90,5	48,6	4,44	0,50

\*Incluyen sólo niños colaboradores; \*P=Prevalencia; \*\*LR+: 1-2 inútil; 2-5 moderado; 5-10 bueno; 10-50 excelente; LR-: 1-0,5: inútil; 0,5-0,1: moderado; 0,1-0,02: bueno; 0,02: excelente.

Con el objetivo de facilitar la comprensión de los resultados, se calcularon los VP, VN, FN y FP teniendo en cuenta tres valores de prevalencia que podrían presentarse en la población diana en la que se aplicaría la prueba: la prevalencia media de los estudios incluidos (48%) y dos prevalencias teóricas más del 20% y 80% (ver Figura 13). Los valores teóricos del 20% y 80% se escogieron simplemente para mostrar cómo afecta la probabilidad preprueba de la población sobre la que se aplica la prueba a los resultados del test.

Figura 13. **Tabla GRADE para la pregunta sobre la medición de la FeNO en el diagnóstico de asma**

Bibliografía: Smith AD 2004; Dupont LJ 2003; Sivan Y 2009; Schneider A 2009; Fukuhara A 2011; Cordeiro D 2011; Woo SII 2012; Berkman N 2005; Pedrosa M 2010; Fortuna AN 2007 (7-16).

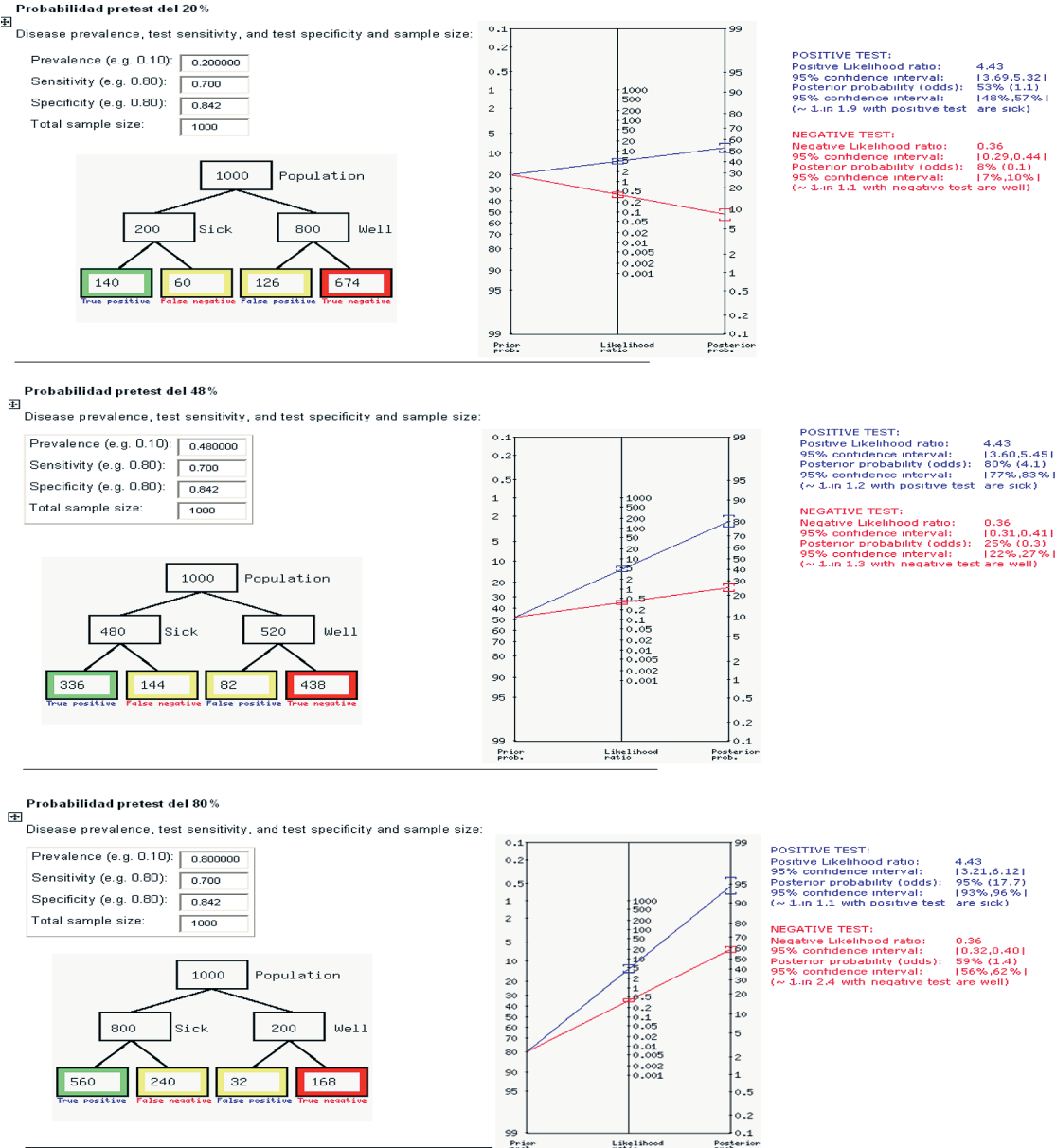
Comparación: Diagnóstico por síntomas y FeNO VS Diagnóstico por síntomas, espirometría con prueba broncodilatadora o test de hiperrespuesta bronquial

Desenlaces	Nº de estudios (n)	Diseño	Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia					Calidad final	Efecto por 1000	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación			
<b>Verdaderos positivos</b>	10 estudios (1266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No seria	Poco probable	⊕⊕⊕⊕ BAJA	Preval 20%=140 Preval 48%=336 Preval 80%=560	CRITICA
<b>Verdaderos negativos</b>	10 estudios (1266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No seria	Poco probable	⊕⊕⊕⊕ BAJA	Preval 20%=674 Preval 48%=438 Preval 80%=168	CRITICA
<b>Falsos positivos</b>	10 estudios (1266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No seria	Poco probable	⊕⊕⊕⊕ BAJA	Preval 20%=126 Preval 48%=82 Preval 80%=32	CRITICA
<b>Falsos negativos</b>	10 estudios (1266 pacientes)	Estudios transversales	No serio	Seria <sup>1</sup>	Seria <sup>2</sup>	No seria	Poco probable	⊕⊕⊕⊕ BAJA	Preval 20%=60 Preval 48%=144 Preval 80%=240	CRITICA

<sup>1</sup> Estudios principalmente realizados en adultos; <sup>2</sup> Heterogeneidad e imprecisión para sensibilidad y especificidad

Asimismo, también se presentaron los forest plot calculados con el programa MetaDisc para la sensibilidad y la especificidad, así como los nomogramas con los cálculos de la probabilidad post-prueba al tener en cuenta las tres prevalencias antes mencionadas (Figura 14).

Figura 14. **Nomogramas de la pregunta sobre la medición de la FeNO para valores preprueba de 20%, 48% y 80%**



En la evaluación de la calidad de la evidencia para pruebas diagnósticas, uno de los criterios más difíciles a valorar cuando no se parte de ECA, es saber si se puede considerar la evidencia proveniente de estudios de precisión diagnóstica como directa o indirecta. El grupo GRADE propone que en estos casos lo que se debe hacer es valorar cuáles son las implicaciones en la salud del paciente de ser clasificado como VP, VN, FN o FP. En nuestro caso, en relación a la pregunta sobre la medición de la FeNO y su utilidad para apoyar el diagnóstico de asma, para poder considerar la evidencia como directa o indirecta se valoraron las implicaciones que podrían tener el ser clasificado como VP, VN, FN o FP para los niños con síntomas dudosos de asma (ver Figura 15).

Figura 15. implicaciones para el paciente de ser clasificado como VP, VN, FP y FN

Pregunta 6: ¿Cuál es la utilidad de la medición de la FeNO en niños mayores de cinco años con síntomas sugestivos de asma?	
Población	Niños con síntomas sugerentes de asma
Intervención:	Medición de la FeNO junto a valoración de los síntomas con o sin prueba broncodilatadora
Comparación:	Valoración síntomas y Espirometría con Prueba BD o test de hiper-respuesta bronquial
Resultados:	
TP	Los verdaderos positivos serán tratados con corticoides inhalados con mayor seguridad de que vayan a responder.
TN	Seguirán siendo tratados con corticoides, sólo que se le informa al paciente de que probablemente habrá que tratarlo con una mayor dosis de corticoides porque puede que no respondan a dosis más bajas.
FP	Los niños que son falsos positivos serán tratados con corticoides inhalados de la misma forma. Como puede que no respondan, se les acabará aumentando la dosis o ante la falta de respuesta, se les cambiará el tratamiento
FN	Los niños que sean falsos negativos seguirán siendo tratados con corticoides, aunque podría ocurrir que al subestimarse el valor de la FeNO al principio sean tratados con dosis de corticoides mayores de lo que realmente necesitan.
Resultados no concluyentes	Los niños en los que la prueba no haya salido bien seguirán siendo tratados igualmente con corticoides
Complicaciones del test	No hay complicaciones
Utilización de recursos (costes)	Se trata de una prueba cara

En relación a la valoración final de la calidad de la evidencia, el grupo decidió que aunque se partía de una evidencia de alta calidad para responder a la pregunta, ésta disminuía dos niveles debido al carácter indirecto de la evidencia y a la heterogeneidad en el cálculo de los estimadores globales de sensibilidad y especificidad, por lo que finalmente se consideró la calidad de la evidencia como baja.

IV.1.4.3. Preguntas sobre factores pronósticos

Las preguntas de tipo pronóstico dan información sobre los posibles desenlaces, identifican los grupos de riesgo para el manejo estratificado y ayudan a señalar o sugerir factores pronósticos específicos que se pueden modificar



(61). Entre las preguntas que se han abordado en esta guía sólo se ha considerado una pregunta de este tipo (pregunta nº 5), cuyo objetivo era determinar si la medición de la FeNO en niños pequeños ayuda a identificar aquellos que presentarán sibilancias a los ocho años de edad.

En el momento de desarrollar la GPC y el informe, el grupo de trabajo GRADE no había elaborado ninguna directriz para valorar la calidad de la evidencia en este tipo de preguntas ni para incorporar la información derivada en las recomendaciones. En el artículo nº 2 de la serie GRADE (13), el grupo se pronuncia sobre cómo se debería tener en cuenta esta información, e indica que GRADE no proporciona una estructura formal para evaluar la calidad de la evidencia sobre preguntas de tipo pronóstico.

Sin embargo, se trata de preguntas a menudo importantes para los elaboradores de guías, puesto que éstos necesitan decidir si el pronóstico de sus pacientes es similar a los de los pacientes estudiados en los ensayos y si hay subgrupos importantes que deberían de tenerse en cuenta a la hora de elaborar las recomendaciones.

Debido a que la GPC debía desarrollarse habiendo o no propuestas formales al respecto, se decidió seguir la propuesta descrita por NICE y publicada en una comunicación en el congreso de GIN de 2012 (62), que forma parte de la guía sobre el manejo de los episodios de dolor agudo de células falciformes (63). En esa comunicación se explicaba cómo se había valorado la evidencia disponible sobre los signos y síntomas clínicos que podrían ayudar a identificar pacientes con mayor probabilidad de presentar complicación aguda y las diferencias de este tipo de preguntas con las preguntas de tipo diagnóstico.

Esta propuesta considera que cuando existen estudios prospectivos sin riesgo de sesgo que responden a la pregunta planteada se parte de un nivel de evidencia alto, y que cuando los estudios son retrospectivos la evidencia de la que se parte es de baja calidad. La valoración del resto de criterios se realiza de la misma manera que para las preguntas de tipo intervención.

En el caso de la GPC de asma infantil se quería valorar si la medición del nivel de la FeNO en niños pequeños con sibilancias predice cuáles de ellos presentarán sibilancias en edad escolar, puesto que si esto fuera cierto, los resultados de la prueba permitirían adecuar una estrategia de tratamiento desde el niño pequeño.


Para responder a esta pregunta se identificó una única cohorte prospectiva, por lo que inicialmente la evidencia de la que se partía era de alta calidad. Sin embargo, los autores del estudio sólo consiguieron los datos de 185 de los 848 niños incluidos, no se sabía si las mediciones de la FeNO se hacían sin conocer otros factores de riesgo de los niños y se daba una estimación

imprecisa del OR, por lo que se consideró disminuir dos niveles la calidad de la evidencia que, finalmente, fue considerada de baja calidad (ver Figura 16).

Figura 16. **Tabla GRADE de la pregunta sobre si la FeNO ayuda a predecir asma en edad escolar**

Bibliografía: Caudri D, Wijga A H, Hoekstra M O, Kerkhof M, Koppelman G H, Brunekreef B et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax*, 2010 Sep; 65:801-7(4).

Comparación: Medición de la FeNO + otros factores predictivos VS. Otros factores o índices predictivos

Evaluación de la calidad										Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº total de participantes	Magnitud del efecto Relativa (IC 95%)					
Asma a los 8 años de edad													
1 <sup>*</sup>	Estudio observacional	Serio <sup>2</sup>	No seria	No seria	Seria <sup>3</sup>	Poco probable	848	OR 1,57 (de 1,10 a 2,23)*	 BAJA	CRITICA			

<sup>\*</sup>Caudri D 2010; <sup>2</sup>No se ha determinado si las pruebas de medición se hacían sin conocer los otros factores de riesgo de los niños y se han conseguido sólo los datos de 185 de los 848 niños; <sup>3</sup>Intervalo de confianza muy amplio <sup>4</sup>Mirar los comentarios de los resultados en la tabla resumen.

En este caso, y teniendo en cuenta esta información, el grupo elaborador de la guía decidió realizar una recomendación en contra de la utilización de la medición de la FeNO de forma generalizada en niños pequeños.

IV.1.4.4. Preguntas sobre índices de predicción clínica

Aunque la investigación en predicción clínica puede incluir tanto estudios de predicción diagnóstica como pronóstica (64, 65), en la GPC sobre asma infantil se presenta una única pregunta en relación a los índices que pueden ayudar a predecir si un niño preescolar con sibilancias va a presentar asma en edad escolar.

En este caso, se ha seguido la propuesta GRADE para preguntas de tipo diagnóstico, aunque a la hora de valorar la calidad de los estudios individuales se han tenido en cuenta otros aspectos del diseño, como la metodología utilizada para desarrollar el modelo de predicción, la existencia o no de validación interna o externa del modelo o si se han realizado estudios para valorar el impacto de la utilización de esos modelos en los desenlaces para el paciente.

Se trata de una pregunta que ya fue abordada en la guía de asma de Osakidetza de 2005 (41), donde se sugiere la utilización del índice de Castro-Rodríguez modificado (66) para predecir el diagnóstico de asma en edad escolar de preescolares con clínica de sibilancias.

Teniendo en cuenta que la prueba de referencia o estándar con el que se compara la utilidad de estas herramientas predictivas es el diagnóstico clínico en edad escolar, se ha considerado la inclusión de aquellos estudios



que aplican en la misma población un nuevo índice predictivo junto con el índice predictivo de asma (IPA) recomendado en la guía de 2005. Así, se identificaron cuatro estudios que comparaban en una misma población los resultados obtenidos con el índice predictivo de Castro-Rodriguez con los resultados de otro nuevo índice (con confirmación clínica del diagnóstico de asma en edad escolar).

En este caso, debido a que la prueba de referencia utilizada en todos los estudios ha sido el diagnóstico clínico, el análisis y presentación de los resultados ha sido indirecto (IPA vs. Clínica y Nuevos índices vs. Clínica). Asimismo, ha sido necesario desarrollar un perfil de evidencia para cada comparación, en este caso uno para cada estudio, ya que cada uno de ellos proponen un índice nuevo además de un quinto donde se incluyen los resultados extraídos de todos los estudios que evalúan la capacidad diagnóstica de la herramienta IPA.

Debido a las diferencias en la prevalencia de asma y a la severidad de la enfermedad recogida en los cuatro estudios identificados (dos son de base poblacional, otro estudio incluye sibilantes recurrentes, y el último, pacientes hospitalarios) no se han metaanalizado los resultados. La no presentación de un estimador global de resultados de la precisión diagnóstica ha llevado a presentar el rango de los valores obtenidos para la especificidad y sensibilidad en los diferentes estudios, así como de las estimaciones de VP, VN, FP, FN de cada estudio (ver Figura 17).

Figura 17. **Tabla GRADE para la pregunta sobre índices predictivos**

Bibliografía: Coronel C, 2010 (8); Devupalalli 2008 (9), Leonardi NA, 2011(10), Rodriguez-Martinez CE, 2011(11);  
Comparación1: Herramienta de predicción IPA estricto VS. Diagnóstico clínico (a los 6 años)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes	Efecto por 1000		
Sensibilidad: Desde 49% a 77,8%										
Verdaderos positivos										
4 estudios <sup>1</sup>	Estudio Observacional	Serio <sup>2</sup>	No serio <sup>d</sup>	Seria <sup>a</sup>	No serio	Poco probable	C:312 pacientes D. 449 pacientes L: 646 pacientes R: 93 pacientes	Prev-C 34,6%:269 Prev-D 21,7%:122 Prev-L 25,3%: 124 Prev-R 22,6%:97	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Falsos negativos										
4 estudios <sup>1</sup>	Estudio Observacional	Serio <sup>2</sup>	No serio <sup>d</sup>	Seria <sup>a</sup>	No serio	Poco probable	C:312 pacientes D. 449 pacientes L: 646 pacientes R: 93 pacientes	Prev-C 34,6%:77 Prev-D 21,7%:93 Prev-L 25,3%: 128 Prev-R 22,6%:129	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Especificidad: Desde 18,6% a 83%										
Verdaderos negativos										
4 estudios <sup>1</sup>	Estudio Observacional	Serio <sup>2</sup>	No serio <sup>d</sup>	Seria <sup>a</sup>	No serio	Poco probable	C: 312 pacientes D. 449 pacientes L: 646 pacientes R: 93 pacientes	Prev-C 34,6%:122 Prev-D 21,7%:651 Prev-L 25,3%: 605 Prev-R 22,6%:613	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Falsos positivos										
4 estudios <sup>1</sup>	Estudio Observacional	Serio <sup>2</sup>	No serio <sup>d</sup>	Seria <sup>a</sup>	No serio	Poco probable	C:312 pacientes L: 646 pacientes R: 93 pacientes D. 449 pacientes	Prev-C 34,6%:532 Prev-D 21,7%:133 Prev-L 25,3%: 128 Prev-R 22,6%:142	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA

Esta pregunta clínica presenta en los anexos una tabla que resume los datos y los resultados principales de los estudios individuales incluidos (ver Figura 18).

Para facilitar la comprensión de los resultados por parte de los profesionales sanitarios se presentaron los nomogramas con el cálculo de la probabilidad post-prueba para los cuatro nuevos índices y para el IPA en cada uno de los estudios incluidos. También se presentaron en una tabla, con las implicaciones que podía tener el hecho de ser clasificado en cada uno de los grupos (VP, VN, FP, FN) sobre los desenlaces en salud de interés para el paciente.

**Figura 18. Tabla de datos y resultados de estudios seleccionados en la pregunta sobre índices predictivos de diagnóstico de asma escolar**

Índice Predictivo	Punto de corte	Problemas Ménicos	SE	3P	VPP	VPN	LR+ // LR- (n por 1000)	VP (n por 1000)	FP (n por 1000)	VN (n por 1000)	FN (n por 1000)	N y prevalen. %
Coronelli C. 2010 Índice nuevo: Basado en los siguientes criterios: más de tres episodios de sibilancias con o sin resacas, en el último año, de los, que la madre o padre tuviese una historia de asma y estigmas de atopia (initis, dermatitis atópica, cienes, alergia alimentaria, conjuntivitis alérgica).												
Índice Nuevo:	Positivo cuando se cumplieron cuatro criterios	NR	91.8%	92.8%	88.8%	97.4%	12.4// 0.09	317	48	608	29	N total= 312 (34.8%)
IPA												
IPA estrólo:		NR	77.8%	18.8%	33.8%	61.3%	0.86// 1.19	269	532	122	77	N total= 312 (34.8%)
Devulapall C8, 2008 Índice nuevo: OAD Puntuación basada en frecuencia de obstrucción bronquial y hospitalizaciones												
OAD (OR ajustado 7.8 (4.1, 15.3))	Puntuación >6 en la escala propuesta	NR	51.5%	38.1%	54.3%	38.8%	4.33// 0.55	112	42 //83	690	106	N total= 449 (21.8%)
IPA												
Lexo (OR 5.6 (3.5- 9.0))	algunas sibilancias a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	59.8%	79.0%	43.9%	87.7%	2.85 // 0.51	129	165	619	87	N total= 445 (21.6%)
Estrólo (OR 8.4 (3.8-10.4))	>= 3 (1 raramente-5 la mayoría de días) a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	68.7%	83.0%	47.8%	87.4%	3.34// 0.52	123	134	660	88	N total= 445 (21.6%)
Leonardi NA. 2011 Índice simple nuevo: Basado en frecuencia de sibilancias												
a) EPW: (OR 3.4)	EPW >= 4 ataques en el último año (2 o 3)	NR	66%	74%	38%	88%	2.12 // 0.81	178	178	601	144	N total= 783 (32.4%)
b) Persistent EPW: (OR 3.4)	sibilancias en los últimos 12 meses a los 2 y 3 años	NR	58%	71%	34%	87%	2.0// 0.59	202	189	461	148	N total= 657 (35.0%)
c) Persistent EPW: (OR 4.6)	EPW >= 4 ataques en el último año (2 y 3)	NR	16%	96%	51%	82%	4.00// 0.88	10	37	900	53	N total= 732 (6.4%)
IPA												
Lexo (OR 2.2)	algunas sibilancias a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	74%	43%	26%	86%	1.30 // 0.61	445	227	157	171	N total= 695 (60.1%)
Estrólo (OR 3.8)	>= 3 (1 raramente-5 la mayoría de días) a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	48%	81%	40%	88%	2.68 // 0.83	124	142	608	128	N total= 847 (25.3%)
Rodríguez-M CE. 2011 Índice nuevo: PIAMA: basado en sexo, parto post term, educación y maduración parental, frecuencia de sibilancias e infecciones y diagnóstico de eczema												
PIAMA	>= 20 puntos en puntuación PIAMA		54.6%	78.8%	76.0%	80.0%	2.68// 0.53	293	97	388	244	N total= 123 (63.7%)
IPA												
Lexo	algunas sibilancias a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	71.4%	33.3%	23.8%	80%	1.07// 0.86	161	516	258	65	N total= 93 (22.6%)
Estrólo	>= 3 (1 raramente-5 la mayoría de días) a los 2 o 3 años + 1 c. mayor ó 2 menores	NR	42.8%	78.2%	37.6%	82.8%	2.08// 0.72	97	161	613	129	N total= 93 (22.8%)

Fuente negrita: hace referencia a los puntos de corte de las diferentes herramientas o categorías de interés escogidas como herramientas de predicción de asma en edad escolar.

En relación a la tabla de EtR utilizada para la formulación de las recomendaciones, ésta ha incluido los ajustes necesarios para reflejar los resultados de las comparaciones múltiples de la pregunta (ver figura 19).

Figura 19. Ejemplo del resumen de la calidad global del marco EtR para la pregunta sobre predicción diagnóstica

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

**Pregunta N° 4 : ¿CUAL ES EL INDICE PREDICTIVO MAS APROPIADO PARA PREDECIR LA EVOLUCIÓN A ASMA EN NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS CON CLÍNICA DE SIBILANCIAS? ¿LA FRECUENCIA DE EPISODIOS DE SIBILANCIAS PODRÍA SERVIR COMO INDICE PREDICTIVO DE ASMA PERSISTENTE EN EDAD ESCOLAR?**

C1: Herramienta de predicción IPA estricto VS. Diagnóstico clínico (a los 6 años)  
C2: Herramienta Nueva-1 (Coronel) VS. Diagnóstico clínico (a los 6 años)  
C3: Herramienta Nueva-2 (Devulapalli) VS. Diagnóstico clínico (a los 10 años)  
C4: Herramienta Nueva-3 (Leonardi) VS. Diagnóstico clínico (a los 6 años)  
C5: Herramienta Nueva-4 (PIAMA-Rodriguez) VS. Diagnóstico clínico (a los 6 años)

*Población:* Pacientes preescolares con episodios recurrentes de sintomatología sugerente de asma (niños con alto riesgo)  
*Intervención:* Diferentes índices predictivos para medición de riesgo de asma en edad escolar (IPA, índices basados en frecuencias de sibilancias,...)  
*Comparación:* Diagnóstico clínico de asma escolar  
*Perspectiva:* clínica

Criterios		Juicio	Detalles del juicio						Evidencia disponible	Información adicional																															
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1	Muy Baja	<table><tr><td>Desenlaces:</td><td>C1</td><td>C2</td><td>C3</td><td>C4</td><td>C5</td></tr><tr><td>1. VP</td><td>Muy baja</td><td>Baja</td><td>Baja</td><td>Moderada</td><td>Baja</td></tr><tr><td>2. FN</td><td>Muy baja</td><td>Baja</td><td>Baja</td><td>Moderada</td><td>Baja</td></tr><tr><td>3. VN</td><td>Muy baja</td><td>Baja</td><td>Baja</td><td>Moderada</td><td>Baja</td></tr><tr><td>4. FN</td><td>Muy baja</td><td>Baja</td><td>Baja</td><td>Moderada</td><td>Baja</td></tr></table>						Desenlaces:	C1	C2	C3	C4	C5	1. VP	Muy baja	Baja	Baja	Moderada	Baja	2. FN	Muy baja	Baja	Baja	Moderada	Baja	3. VN	Muy baja	Baja	Baja	Moderada	Baja	4. FN	Muy baja	Baja	Baja	Moderada	Baja	<p>Tres de los estudios aportan resultados procedentes de respuestas de familiares, en un estudio hay pérdidas no explicadas y en otros dos existe otras posibles causas de riesgo de sesgo.</p> <p>Las poblaciones de validación son muy diferentes, en dos de los estudios de base poblacional, en otro se trata de una población con sibilancias recurrentes y en el cuarto se incluyen a niños hospitalizados</p> <p>Se trata índices no validados en el contexto español.</p> <p>Resultados procedentes de respuestas de familiares, Estudios con pacientes de base poblacional</p>	
		Desenlaces:	C1							C2	C3	C4	C5																												
		1. VP	Muy baja							Baja	Baja	Moderada	Baja																												
		2. FN	Muy baja							Baja	Baja	Moderada	Baja																												
		3. VN	Muy baja							Baja	Baja	Moderada	Baja																												
		4. FN	Muy baja	Baja	Baja	Moderada	Baja																																		
C2	Baja																																								
C3	Baja																																								
C4	Moderada																																								
C5	Baja																																								

IV.1.5. Inclusión de la opinión de pacientes

En esta guía se ha querido explorar cómo se podría incorporar la opinión de los pacientes, teniendo en cuenta que se ha utilizado el sistema GRADE para su elaboración. Se realizaron dos estudios, cuyos objetivos han sido: 1) ver si hay diferencias en la valoración de la importancia de los desenlaces de interés según se trate de pacientes o de profesionales sanitarios y 2) investigar los valores y preferencias de los pacientes en relación a las preguntas planteadas en la guía con el objetivo de identificarlos y tenerlos en cuenta a la hora de formular las recomendaciones.

A continuación se presentan los resultados que se obtuvieron para los dos estudios realizados.

IV.1.5.1. Valoración de la importancia de los desenlaces por madres y padres de niños con asma

Para conocer la importancia que asignan los pacientes a los desenlaces considerados por el grupo elaborador de la guía, se diseñó un cuestionario en el

que se les pedía a las madres y padres de niños con asma que puntuaran del 1 al 9 la importancia que le otorgaban a cada uno de los desenlaces propuestos. Asimismo, se les pedía que señalaran si en su opinión había otros desenlaces que eran de interés y que no se mencionaban en el cuestionario, y que en ese caso valoraran también la importancia que les otorgaban.

Para elaborar este cuestionario se partió de la lista de desenlaces que el equipo investigador consideró relevantes a la hora de valorar el tratamiento con glucocorticoides inhalados en niños con asma, utilizándose un lenguaje más comprensible para las madres y padres de estos niños (Ver cuestionario en el Anexo III).

El cuestionario fue administrado de forma consecutiva a todas las madres y padres de niños con asma que acudieron a consulta de uno de los clínicos miembro del GEG del centro de atención primaria de Erandio (comarca Uribe, en Bizkaia) y de otros dos clínicos miembros del GEG del Servicio de Neumología del Hospital de Basurto (Comarca de Bilbao en Bizkaia), entre los meses de septiembre y diciembre de 2011.

En total, se recogieron 47 cuestionarios cumplimentados, 14 en atención primaria y 33 en atención especializada.

El cuestionario fue respondido por 10 hombres y 37 mujeres, con una media de edad de 39,64 años (DE de 8,79) y con 1,98 hijos (DE de 0,72) de media.

Se calcularon la media y la mediana de las puntuaciones obtenidas para cada uno de los desenlaces y se compararon con las valoraciones que habían hecho los profesionales sanitarios al respecto, observándose que, en general, las madres y padres de niños con asma tienden a asignar una puntuación más alta a todos los desenlaces (ver tabla 2).

La decisión final de qué variables el grupo elaborador de la guía iba a considerar como críticas o importantes fue realizada mediante discusión, en base a la experiencia clínica de los profesionales sanitarios y los resultados obtenidos en la encuesta realizada a madres y padres de niños con asma, lo que no supuso siempre la aceptación del grupo elaborador de la guía de las valoraciones realizadas por los pacientes.

La valoración final de la importancia de cada desenlace se muestra en la tabla 3.

**Tabla 2. Puntuación asignada a los desenlaces por los pacientes y los profesionales**

Desenlaces	Puntuación (media; DE)	
	Pacientes (n=47)	Profesionales (n=11)
Ingreso hospitalario	8,19 (1,62)	8,55 (0,69)
Exacerbaciones de asma	8,40 (1,25)	8,36 (0,67)
Hiperreactividad bronquial	8,15 (1,14)	5,82 (0,41)
Síntomas diurnos	7,91 (1,33)	6,82 (0,60)
Síntomas nocturnos	8,00 (1,18)	6,82 (0,60)
Mejora de la función pulmonar	8,07 (1,45)	6,55 (1,04)
Menor medicación de rescate	7,89 (1,62)	6,64 (0,924)
Calidad de vida	8,89 (0,31)	6,45 (1,13)
Abandono por efectos adversos	7,87 (1,76)	7,18 (0,75)
Efectos adversos locales (candidiasis...)	7,00 (2,14)	5,09 (1,70)
Velocidad de crecimiento	6,30 (2,50)	5,18 (1,17)
Talla final	6,64 (2,36)	7,27 (1,10)
Alteraciones del comportamiento	8,23 (1,32)	5,82 (1,17)

**Tabla 3. Valoración final de la importancia de los desenlaces**

Desenlaces	Importancia
Ingresos hospitalarios	CRITICA
Exacerbaciones definidas como: requieren GCI o corticoides sistémicos o hospitalización; o visita a urgencias	CRITICA
Síntomas diurnos y nocturnos	CRITICA
Talla final	CRITICA
Calidad de vida (cuestionarios)	CRITICA
Abandonos por efectos adversos	CRITICA
Función pulmonar (FEV-1) o pico flujo	IMPORTANTE
Medicación de rescate (Beta-2)	IMPORTANTE
Hiperreactividad bronquial (HRB)	IMPORTANTE
Velocidad de crecimiento (Cm/año) (Considerada como subrogada de la talla final y sólo en caso de que no haya datos)	IMPORTANTE
Alteraciones del comportamiento	IMPORTANTE
*Efectos adversos locales (candidiasis, ronquera)	IMPORTANTE

#### IV.1.5.2. Estudio cualitativo sobre valores y preferencias de padres de niños con asma

Con el objetivo de conocer cuáles son los valores y preferencias de los niños con asma y sus cuidadores, se realizó una búsqueda preliminar de estudios cualitativos en Pubmed. Asimismo, con el objetivo de identificar estudios de nuestro entorno no indexados en Medline, se realizó una búsqueda en la base de datos de Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) en todas sus colecciones y en todos sus índices sin límite temporal (ver estrategia de búsqueda en el Anexo II).

Debido a los pocos resultados obtenidos en las búsquedas bibliográficas, se planteó realizar un grupo focal con madres y padres de niños con asma para poder explorar sus valores y preferencias e integrar sus opiniones en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

El estudio cualitativo se llevó a cabo una vez que las preguntas que se iban a abordar en la guía estuvieron bien definidas, lo que permitió elaborar un guión para la entrevista ajustado al alcance de la guía. El guión del grupo focal fue diseñado mediante la colaboración del grupo elaborador y dos expertos en metodología cualitativa. Las preguntas fueron formuladas tratando de mantener la literalidad y el orden de la redacción propuesta en el guión, pero asumiendo breves modificaciones en función del desarrollo de la dinámica (Ver Anexo IV).

El grupo focal se configuró con cuidadores/as de niños/as con distintos grados de asma infantil. La selección de informantes fue realizada por el equipo técnico de Osteba y los profesionales sanitarios participantes en la guía, siguiéndose un muestreo intencionado que tomó en consideración las siguientes variables de inclusión:

- Personas cuidadoras de niños/as con asma e involucradas en asociaciones relacionadas con la enfermedad.
- Personas identificadas en consulta médica por el profesional como cuidadores/as de niños/as con asma con más de dos años de diagnóstico y especial motivación.
- Personas identificadas en consulta médica por el profesional como cuidadores/as de niños/as con asma de nuevo diagnóstico (menos de dos años) y especial motivación.

Se identificaron un total de doce personas que cumplían las características requeridas y que facilitaron sus datos de contacto, de las que finalmente fueron convocadas nueve de ellas, todas madres de niños/as asmáticos/as.

Los días previos a la celebración del grupo focal, las informantes recibieron la información necesaria para su participación. Ésta incluía el objeto



de estudio y la petición del consentimiento informado para grabar la sesión. Durante la presentación de la dinámica se volvió a solicitar presencialmente el consentimiento informado para grabar la sesión, quedando éste registrado al inicio de la grabación. La moderación del grupo focal fue realizada por un experto en investigación social, manejo de dinámicas grupales y técnicas de recogida de información cualitativa. La ficha técnica del grupo focal se encuentra en la tabla 4.

La transcripción de la sesión fue realizada manteniendo la literalidad de la conversación. El análisis se realizó siguiendo la estructura marcada por las preguntas recogidas en el guión y fue triangulado entre dos miembros del equipo investigador.

**Tabla 4. Ficha técnica del grupo focal**

Nº de informantes	9
Rango de edades, en años, de informantes (media)	28 a 48 (39,7)
Rango de edades, en años, de los/as menores (media)	4 a 18 (7)
Rango de tiempo desde diagnóstico, en años (media)	4 a 18 (9)
Fecha	12 de septiembre de 2012
Lugar	C. Cívico de la Bolsa. Bilbao
Hora de inicio	18:45 horas
Duración	83:33 minutos
Moderador	G. Zaragoza

Las conclusiones finales obtenidas se resumen en la tabla 5.

La información obtenida pudo tenerse en cuenta en el apartado de la EtR dedicado a los valores y preferencias de los pacientes en 5 de las 20 preguntas abordadas (preguntas nº 8, 9, 15, 16 y 18), tal y como se muestra en la figura 20.

Esta información se relacionaba con otros aspectos de los valores y preferencias de los pacientes que no tenían que ver con la importancia que dan los pacientes a los desenlaces de interés, como por ejemplo, la dificultad que supone el uso de inhaladores para sus hijos y la preferencia por el uso de pastillas versus los inhaladores, la preocupación por la administración de los medicamentos cuando las madres o cuidadores de referencia no están cerca (como cuando los niños se encuentran en el colegio) o la variabilidad que existe entre las madres en relación a querer tener una mayor responsabilidad en el autocuidado de sus hijos.

Figura 20. Valoración final de la importancia de los desenlaces

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
VARIABILIDAD OPINION DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces	<div>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</div> <div>Opiniones probablemente similares</div>	<div>La gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difiere sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (ejercicio Grade: clínicos vs. Pacientes)</div> <div>De los datos del estudio cualitativo realizado en nuestro contexto con madres de niños con asma, se ha observado que los familiares finalmente prefieren seguir las indicaciones de los profesionales médicos que atienden a sus hijos asmáticos en relación a la vacunación, incluso en los casos de familiares con preferencias contrarias a la de los profesionales.</div>	Con alta incertidumbre se considera que puede existir una alta variabilidad entre los familiares de pacientes sobre si elegirían o no vacunarse teniendo conocimiento sobre su seguridad e incertidumbre sobre la eficacia de la vacuna

Tabla 5. Conclusiones del grupo focal

Conclusiones
<div>1. Información necesaria e información recibida</div> <ul style="list-style-type: none"><li>Las madres participantes están satisfechas con la información que recibieron durante el diagnóstico de sus hijos/as cuando éste fue firme y con la que tienen en la actualidad sobre la enfermedad.</li><li>Recibir una buena información de parte del profesional sanitario hace que la confianza en el mismo aumente.</li><li>Si la información ofrecida a los/as cuidadores/as va acompañada de pautas e instrucciones precisas a seguir en el cuidado de sus hijos/as y éstas son registradas en un diario y compartidas con un profesional, el/la cuidador/a se implica más en el manejo de la enfermedad.</li><li>Se valora positivamente que, cuando sea posible, la información se ofrezca directamente al niño/a asmático/a mediante recursos didácticos y lenguaje adaptados a su comprensión. Las madres consideran que si el/la menor asmático/a conoce en profundidad su enfermedad aumenta la mejor adscripción al tratamiento.</li><li>Las participantes no han recibido ninguna información negativa directa que vincule el consumo de leche u otros alimentos con la gravedad del asma.</li></ul> <div>2. Relación con los profesionales</div> <ul style="list-style-type: none"><li>La relación con los profesionales que cuidan de los/as hijos/as es considerada buena o muy buena. Los criterios que sirven a las informantes para valorar tan positivamente esta relación tienen que ver con los siguientes aspectos: el trato que reciben en las visitas es muy cercano y directo; se percibe un interés real por parte de los profesionales en la mejora de la salud de sus hijos/as; y se dispone de un canal de comunicación eficiente en caso de necesidad.</li><li>Con respecto a la vacuna de la gripe para sus hijos/as, todas las informantes siguen las instrucciones de los profesionales al respecto, aunque ellas sean contrarias a la utilización de vacunas en general. La confianza en los profesionales que atienden a sus hijos hace que deleguen en ellos la decisión sobre si vacunar o no a sus hijos/as.</li></ul>

.../...



### 3. Diagnóstico y tratamientos

- Existe un gran desconocimiento acerca de qué es el óxido nítrico y si se usó en el diagnóstico de sus hijos.
- Todas las madres participantes en el estudio están satisfechas con el tratamiento que reciben sus hijos/as en la actualidad, y no tienen opiniones negativas acerca de ninguno de los tratamientos que siguen u otros existentes.
- La principal alteración en el cumplimiento de los tratamientos que siguen sus hijos/as tiene que ver con la posología y la administración de los medicamentos, no pudiendo garantizarlo en los momentos en que ellas o sus cuidadores de referencia no están cerca.
- Los inhaladores, en general, no son cómodos para los/as niños/as, pero se considera que es el medicamento que actúa más rápido y el que menos efectos secundarios tiene.
- La unificación de inhaladores es valorada positivamente por su comodidad y simplificación a la hora de ser administrado. Al ser más sencillo para los/as menores, las madres piensan que la adscripción al tratamiento será mayor.
- Casi todas las informantes administran normalmente Dalsy y Aipiretal cuando sus hijos tienen fiebre. Además, declaran tener poca o ninguna información sobre los posibles efectos secundarios del paracetamol en el asma de sus hijos/as.

### 4. Educación para el autocuidado y calidad de vida

- La persona cuidadora del/la niño/a asmático/a percibe que debe estar informada sobre la enfermedad, los tratamientos existentes, la administración de los medicamentos, las pautas a seguir y dónde acudir en caso de urgencia, además de sobre cómo transmitir al/la paciente las limitaciones que tiene la enfermedad.
- Las madres que quieren recibir más formación con objeto de aumentar el autocuidado de sus hijos/as declaran que les aportaría más seguridad y tranquilidad. Por otro lado, algunas madres manifiestan no desear más peso en el autocuidado de sus hijos/as, afirmando que ya asumen demasiada responsabilidad y que nunca serán expertas como una persona con formación universitaria específica.
- Las participantes piensan que evaluar el «nivel de vida» de sus hijos podría contribuir a poner en marcha acciones para mejorar la calidad de la misma.

## IV.1.6. Utilidad de la Aplicación GRADE-Pro

La utilización de la aplicación GRADE-pro ha supuesto algunas ventajas a la hora de desarrollar las tablas GRADE de perfil de evidencia, como la posibilidad de importar los datos de forma directa desde los archivos RevMan, especialmente útil cuando se dispone de una revisión del grupo Cochrane. Otra de las ventajas se relaciona con la capacidad del programa para realizar los cálculos para las estimaciones absolutas de los resultados y para diferentes estimaciones de riesgo basal.

No obstante, en nuestro caso la utilización de esta aplicación ha presentado dos limitaciones importantes. En primer lugar, esta aplicación todavía no ha sido traducida al español, por lo que en este caso todas las tablas elaboradas con este programa han tenido que ser traducidas manualmente. Por otro lado, en muchos de los casos se han tenido que modificar y adap-

tar las tablas de evidencia, por ejemplo cuando no se podía presentar un estimador global del efecto o se partía de estudios observacionales que no presentaban todos los datos necesarios para completar la tabla. En cuanto a la elaboración del perfil de evidencia GRADE para la pregunta sobre pruebas diagnósticas, no se ha podido utilizar la aplicación GRADE-pro.

#### IV.1.7. Mantenimiento de la evidencia actualizada durante la elaboración de la guía

La creación de alertas bibliográficas tras finalizar con las búsquedas realizadas para cada una de las preguntas ha permitido identificar nuevos estudios publicados de forma posterior a la búsqueda inicial realizada.

Cuando todavía se estaba desarrollando la guía, en los casos en los que se identificaron nuevos estudios que debían ser incorporados al resumen de la evidencia, se decidió que cuando los resultados de los nuevos estudios no modificaban el balance beneficio/riesgo, lo que se haría simplemente sería incluir un resumen de los resultados del estudio. Sin embargo, en el caso de que los nuevos estudios sí aportaran nuevos datos que pudieran afectar a ese balance y/o a la recomendación realizada, se deberían modificar los perfiles de evidencia GRADE para incorporar dichos resultados y ver cómo afectan a la estimación global del efecto y, en consecuencia, a la recomendación final realizada para la pregunta en cuestión.

En nuestro caso, en todas las preguntas en las que se identificaron nuevos estudios, no ha sido necesario modificar los perfiles de evidencia GRADE, aunque sí se ha realizado un resumen de los resultados de los estudios identificados en el resumen narrado de la evidencia de cada pregunta.

### IV.2. Opinión de los profesionales sanitarios que han participado en la elaboración de la guía

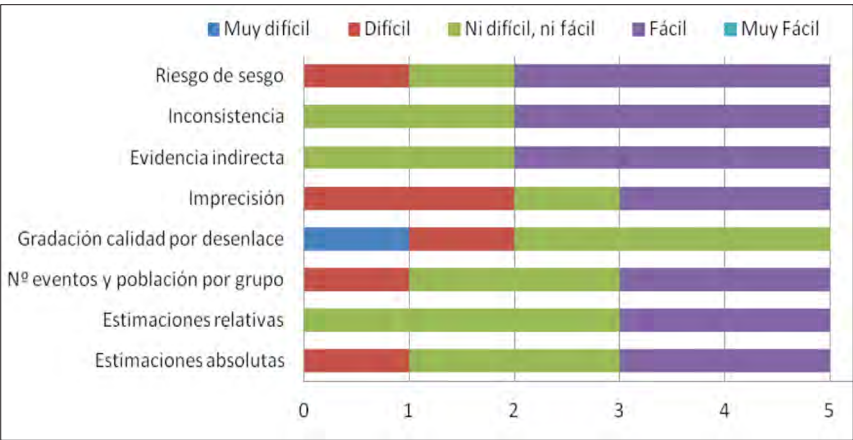
De los siete profesionales sanitarios a los que se les envió el cuestionario, fueron cinco los que contestaron al mismo, tres profesionales de Atención Primaria y dos de Especializada. Todos ellos señalaron haber participado previamente en la elaboración de al menos una guía con el método SIGN, algo que ya esperábamos puesto que se trataba de profesionales sanitarios que habían participado en la elaboración de la GPC sobre asma de Osakidetza de 2005, elaborada con dicho método. Dos de las y los encuestados señalaron haber participado previamente en la elaboración de más de tres guías en las que se habían utilizado el método de NICE (67) o el de CEBM Oxford (3).

IV.2.1. Opinión sobre las tablas de evidencia GRADE

Los dos criterios de calidad GRADE más difíciles de comprender son, en opinión de los profesionales sanitarios que han participado en la guía, la valoración de la imprecisión y la gradación general de la evidencia para cada desenlace. Por otro lado, los profesionales señalan como criterios más fáciles de comprender la valoración de la inconsistencia y de si la evidencia es o no es indirecta.

En cuanto a la comprensión del resumen de los resultados, sólo uno de los profesionales sanitarios indica que es difícil comprender lo que significa el número de eventos y población por grupo y las estimaciones absolutas del efecto (ver Figura 21).

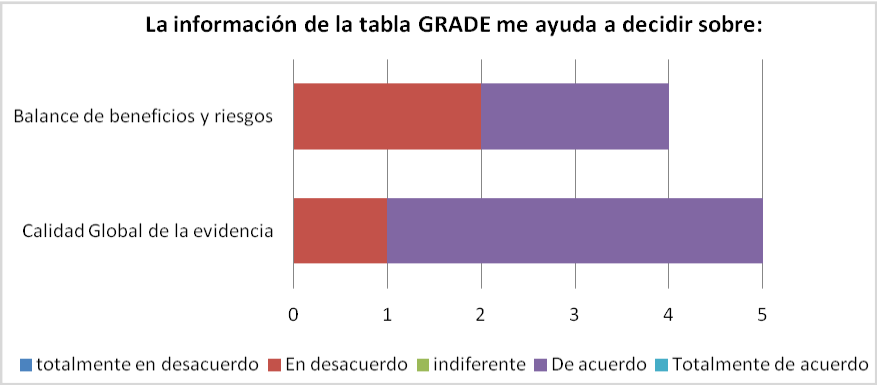
Figura 21: **Comprensión de los criterios de calidad, de la valoración global y del resumen de los resultados numéricos de la evidencia por desenlaces**



Sobre si la información de la tabla GRADE ayuda a decidir acerca de la calidad global de la evidencia, cuatro de los profesionales están de acuerdo y uno está en desacuerdo. Sin embargo, en relación a si la forma de presentar la información en la tabla GRADE ayuda a decidir sobre el balance de los beneficios y los riesgos, existe cierto desacuerdo, puesto que de los cuatro que contestan a esta pregunta, dos están de acuerdo y otros dos en desacuerdo (ver Figura 22).

En cuanto al razonamiento a las respuestas de las preguntas 8, 9 y 10 sólo un profesional sanitario contesta a esta pregunta, señalando que prefiere el método SIGN.

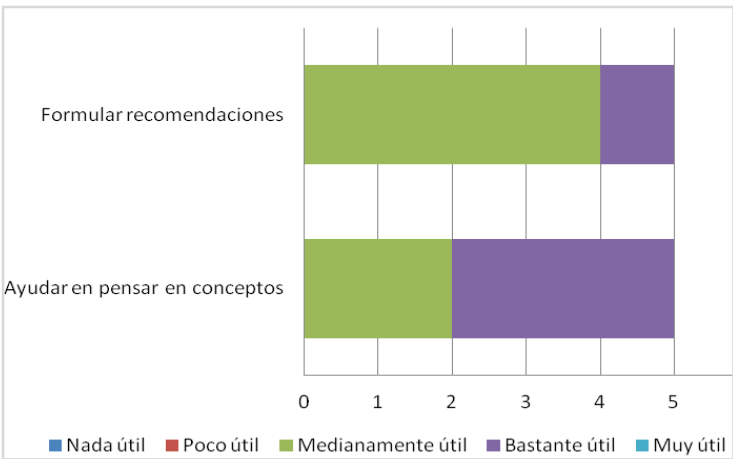
Figura 22. Utilidad de la Tabla GRADE de perfil de evidencia



IV.2.2. Opinión sobre la tabla de EtR para formular las recomendaciones

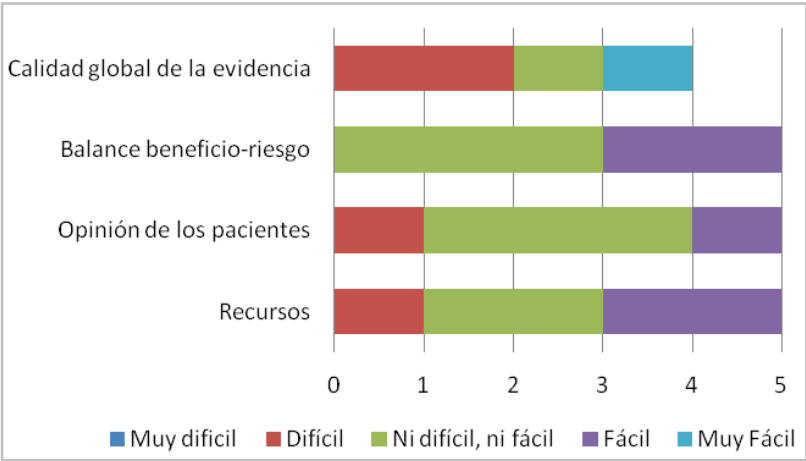
A todos los profesionales sanitarios les parece medianamente o bastante útil la tabla EtR para formular las recomendaciones y ayudar a pensar en conceptos tales como los riesgos de las intervenciones, los valores y preferencias de los pacientes, los costes y la posibilidad de implementación y factibilidad de las recomendaciones (ver figura 23).

Figura 23. Utilidad de la Tabla EtR para formular recomendaciones



En relación a la valoración de los criterios de la tabla EtR, dos de los profesionales sanitarios que responden a esta pregunta señalan que la calidad global de la evidencia es un factor difícil de valorar, y sólo uno señala a su vez que los criterios relacionados con la opinión de los pacientes y la utilización de recursos son también criterios difíciles de valorar (ver figura 24).

Figura 24. **Comprensión de los criterios contemplados en la tabla EtR**



#### IV.2.3. Ventajas y desventajas del sistema GRADE frente a otros sistemas para la elaboración de guías

Las principales ventajas y desventajas que citan los encuestados se incluyen en la tabla 6.

Uno de los profesionales no le ve ninguna ventaja al método, aunque por otro lado, otro profesional señala que no le encuentra desventajas.

En cuanto a la dificultad del sistema GRADE en comparación a otros sistemas utilizados en otras guías en las que las y los profesionales han participado, tres indican que como método, GRADE es más o mucho más difícil que otros sistemas, aunque sólo uno de estos profesionales señala que si en un futuro participara en la elaboración de otra guía no querría que se utilizara el sistema GRADE.

**Tabla 6. Opinión de las y los profesionales sobre las ventajas y desventajas de elaboración de guías con GRADE**

Ventajas (n*)	Desventajas (n*)
Estructuración de las tablas (1)	Falta de costumbre, cuesta hacerse al sistema (2)
Claridad para valorar la evidencia (1)	«Farragoso y poco eficiente. Demasiado tiempo para deducir obviedades»
Simplicidad de la formulación de la recomendación (2)	Complejidad del proceso (2). «Las evaluaciones resultantes son excesivamente largas, falta una síntesis cualitativa muy resumida que acompañe a la EtR».
Conceptualmente atractivo (1)	«Sensación de perder el norte, debido a incidir demasiado en los números, intentando artificialmente un reduccionismo hacia los números a costa de perder de vista cómo son los pacientes de los estudios y en qué circunstancias se aplican los resultados» (1). «Obliga a quedarse con un metaanálisis que encaje bien para colocar los tan esperados números en sus casillas correspondientes» (1)
Se tiene presente la calidad de los estudios (1)	Las conclusiones no se ven claras (1)
Valoración en la calidad de la evidencia de aspectos no tenidos en cuenta en otros sistemas, como la imprecisión o riesgo de sesgo. (1)	Los criterios de recomendación no son muy reproducibles, es decir, con los mismos datos el equipo puede llegar a una recomendación diferente según el momento (1)

\* Se refiere al número de profesionales sanitarios que ha señalado la idea.

En cuanto al razonamiento a las dos preguntas anteriores, uno de los profesionales que sí utilizaría GRADE indica que «aunque inicialmente la novedad hace que este sistema pueda parecer más complicado, cuando uno se habitúa al método esto no es así», y que «desde el punto de vista clínico las recomendaciones tienen un mayor sentido para la práctica clínica diaria». El segundo profesional que también lo utilizaría cree que es el sistema a seguir, e igualmente señala que «como a todo lo nuevo cuesta adaptarse» y que «hay que fijar criterios para el paso de la calidad de la evidencia a la recomendación».

Uno de los dos profesionales que indican que la elección del método para la elaboración de GPC le es indiferente, señala que «si se utilizara el sistema GRADE se tendría que utilizar una versión simplificada del mismo».

### IV.3. Debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades de la implementación del sistema GRADE en nuestro contexto

Las debilidades y fortalezas identificadas por las dos metodólogas a la hora de utilizar el sistema GRADE en la elaboración de esta GPC se señalan en la tabla 7.

Tabla 7. Fortalezas y debilidades a la hora de utilizar el sistema GRADE en la elaboración de una GPC

DEBILIDADES	FORTALEZAS
Sobre la síntesis y la valoración de la calidad de la evidencia	
<b>D1:</b> El tener que sintetizar la evidencia disponible por desenlaces de interés supone una necesidad mayor de tiempo y recursos, en comparación a la síntesis de la evidencia por estudio que se hacía con los métodos anteriores.	<b>F1:</b> El sistema GRADE permite sintetizar y valorar la evidencia disponible por cada desenlace de interés para el paciente, y no únicamente en relación a la calidad de los estudios encontrados, lo que proporciona mayor transparencia a la hora de valorar la evidencia disponible.
<b>D2:</b> La no definición del método a utilizar a la hora de establecer la importancia de los desenlaces de interés introduce subjetividad en el proceso.	<b>F2:</b> Obliga a pensar de forma previa al inicio de la búsqueda de estudios en los desenlaces que los pacientes consideran importantes y a valorar su importancia relativa, evitando la dependencia de los desenlaces que proporcionan los estudios publicados al respecto.
<b>D3:</b> Además de las tablas de síntesis de GRADE, sigue siendo necesario presentar las tablas de evidencia con la descripción de los estudios individuales incluidos para que el grupo elaborador de la guía tenga disponible información relevante de los estudio individuales, como por ejemplo el tipo de pacientes incluidos en cada uno de ellos. El proceso de síntesis y evaluación de la evidencia supone así una mayor carga de trabajo en comparación a otros métodos utilizados anteriormente en las guías desarrolladas en el programa de GPC en el SNS.	<b>F3:</b> Permite valorar de forma explícita y transparente las causas por las que se baja o se aumenta la calidad de la evidencia de cada desenlace de interés, teniendo en cuenta el tipo de estudios de los que se obtienen los datos, la precisión de las estimaciones, la heterogeneidad entre estudios, la existencia o no de evidencia directa, el posible sesgo de publicación y otros factores.
<b>D4:</b> La aplicación exhaustiva del sistema se complica cuando por el motivo que sea no se puede contar con estimadores globales del efecto, puesto que se dificulta la valoración de los criterios de calidad de evidencia GRADE, sobre todo el de la imprecisión del estimador global del efecto.	<b>F4:</b> Busca la presentación de las estimaciones globales del efecto para cada uno de los desenlaces de interés, lo que facilita la valoración de la magnitud de dicho efecto y posteriormente la valoración explícita del balance entre los beneficios y los riesgos.

.../...

.../...

DEBILIDADES	FORTALEZAS
<b>D5:</b> El método sigue en desarrollo, por lo que hay aspectos relacionados con la síntesis y valoración de la evidencia para los cuales se deben realizar aproximaciones metodológicas, al menos hasta que el grupo GRADE se pronuncie al respecto.	
En relación al paso de la evidencia a la recomendación (EtR)	
<b>D6:</b> El grupo no ha presentado una propuesta de cómo integrar la información sobre valores y preferencias de los pacientes que no tengan que ver con la importancia que les asignan a los desenlaces de interés, ni de cómo valorar los costes o la evidencia en relación a estudios de coste efectividad, entre otros.	<b>F5:</b> El paso de la evidencia a la recomendación es más claro: obliga a pensar en los aspectos que pueden modular la fuerza y el sentido de la recomendación, entre los que se encuentran además de la calidad de la evidencia, el balance de los beneficios y riesgos, los costes y la opinión de los pacientes, esto último algo nuevo que por ejemplo no se contemplaba con la metodología SIGN.
	<b>F6:</b> La redacción de la recomendación y sobre todo, la fuerza con la que se realiza la misma, no se indica mediante letras o números, sino mediante el uso de los términos «sugerir» o «recomendar», lo que hace que la formulación de recomendaciones se acerque más al lenguaje que se utiliza en la práctica clínica.

Las amenazas y oportunidades de utilizar el sistema GRADE como método para la elaboración de guías en nuestro contexto se detallan en la tabla 8.

**Tabla 8. Oportunidades y amenazas de utilizar el sistema GRADE como método para la elaboración de guías en nuestro contexto**

AMENAZAS	OPORTUNIDADES
<b>A1:</b> Resistencia por parte de profesionales clínicos, para utilizar este sistema en la elaboración de recomendaciones, debido a la novedad de su uso en nuestro contexto y a su complejidad.	<b>O1:</b> Formar parte de la comunidad internacional que, en sus organizaciones y programas de elaboración de guías, ya utiliza el sistema GRADE para elaborar GPC, como es el caso de NICE y SIGN. Así se podrían aprovechar las ventajas metodológicas que esto ofrece a la hora de elaborar guías para nuestro SNS y del mismo modo, ofrecer guías elaboradas con metodología GRADE a la comunidad internacional que puedan servir para la elaboración de sus propias guías.

.../...



.../...

AMENAZAS	OPORTUNIDADES
<b>A2:</b> Falta de disponibilidad de los grupos y agencias encargadas de coordinar la elaboración de las GPC, por falta de profesionales preparados en metodología GRADE y por la mayor carga de trabajo metodológico que supone utilizar el sistema GRADE en la elaboración de GPC.	<b>O2:</b> Elaborar GPC más centrada en los pacientes, que tengan en cuenta la evidencia existente en relación a los desenlaces que interesan a los pacientes y así mejorar la implementación de las recomendaciones de la guía en las y los destinatarios finales.
<b>A3:</b> Sistema novedoso de elaboración de GPC de la que faltan ejemplos en nuestro contexto sobre su implementación.	<b>O3:</b> Elaborar guías con mayor detalle y transparencia de los juicios realizados durante el proceso de desarrollo de recomendaciones, formuladas de forma más cercana al lenguaje clínico, ofreciendo información de mayor calidad para la toma de decisiones.
<b>A4:</b> Falta de recursos financieros destinados a la elaboración de GPC en las instituciones y programas regionales y nacionales de desarrollo de guías, así como para la difusión e investigación en este ámbito.	<b>O4:</b> Crear colaboraciones con grupos nacionales con experiencia reciente en elaboración de GPC con el sistema GRADE para la difusión de la misma, así como estrategias comunes para aprovechar oportunidades de contribuir a la necesidad de capacitación.



# V. Discusión

## V.1. Sobre los retos metodológicos identificados al aplicar el sistema GRADE

Como ya se ha comentado anteriormente, se trata de la primera experiencia en Osteba a la hora de utilizar el sistema GRADE en la elaboración de GPC. Por lo tanto, las conclusiones que se derivan de este informe deberían de ser contrastadas con la opinión y experiencia de otros grupos elaboradores de guías que hayan utilizado o estén utilizando el sistema GRADE.

Asimismo, cabe señalar que las aproximaciones metodológicas realizadas en la elaboración de esta GPC pueden sufrir cambios a medida que el grupo GRADE vaya publicando sus propuestas metodológicas en relación a las mismas.

A continuación, se discutirán los retos y las aproximaciones derivadas de la aplicación del sistema GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil del Programa de GPC en el SNS.

### V.1.1. Utilización de una guía base elaborada con metodología SIGN

Inicialmente, como estrategia para facilitar la elaboración de esta guía se pensó en utilizar como punto de partida la parte infantil de la guía sobre el manejo de asma de Osakidetza y actualizar la evidencia que se había publicado con respecto a las preguntas abordadas desde 2005 hasta la actualidad. Sin embargo, esto no simplificó el proceso de síntesis y valoración de la evidencia para la elaboración de la nueva guía, porque la forma de abordar este apartado con el método SIGN difiere de la forma en la que se realiza con el sistema GRADE. Por ello, la existencia de la guía base sólo sirvió como fuente secundaria para identificar la evidencia publicada hasta 2005 en relación a las preguntas de interés que ya se abordaban en la guía base, ya que posteriormente estos estudios tuvieron que ser localizados para poder extraer los datos sobre los desenlaces de interés que requiere la síntesis de la evidencia con el sistema GRADE.

Se trata de un aspecto muy importante a tener en cuenta durante la planificación del desarrollo de una guía, sobre todo en casos de los que se quiere utilizar GRADE para la actualización de GPC que no han sido elaboradas con GRADE.

### V.1.2. Aspectos generales relacionados con la elaboración de los perfiles de evidencia GRADE

Desde el punto de vista metodológico, GRADE ofrece la posibilidad de analizar la evidencia que existe para responder a una pregunta por desenlace de interés.

Como ya se ha comentado anteriormente, el escenario ideal sería contar con RS con metaanálisis que presentaran las estimaciones globales del efecto para cada uno de los desenlaces. Si además se trata de RS Cochrane, el proceso de elaboración de las tablas GRADE se simplifica especialmente puesto que además de proporcionar los estimadores globales para todos los desenlaces considerados por los estudios, también proporcionan información detallada sobre las características y calidad de los estudios incluidos. Asimismo, las RS Cochrane permiten exportar los datos numéricos a archivos RevMan que pueden ser importados por la aplicación GRADE-pro, por lo que la elaboración de las tablas de perfil de evidencia GRADE se simplifica. Además, cabe señalar que cada vez es más frecuente encontrar RS Cochrane que utilizan el sistema GRADE para valorar la calidad de la evidencia por desenlace, por lo que en aquellos casos para los que existan RS Cochrane elaboradas con GRADE, el proceso de síntesis y valoración de la evidencia para las preguntas abordadas en la guía se simplificaría aún más.

En experiencias anteriores de elaboración de guías en las que Osteba ha participado, y en las que se ha utilizado el sistema SIGN (68, 69), el resumen de la evidencia se presentaba en tablas con las características, estimaciones y nivel de calidad por cada estudio, ya se tratara de estudios individuales o de RS. En la elaboración de las preguntas de la GPC sobre asma infantil, además de presentar la evidencia en los perfiles de evidencia GRADE, también se han desarrollado las tablas de resumen de estudios individuales, para que los profesionales sanitarios dispusieran de esa información.

Desde nuestra experiencia, consideramos que el hecho de disponer de estas tablas supone una ventaja para el grupo elaborador, ya que se trata de material de consulta que recoge otros aspectos que no se presentan en los perfiles de evidencia GRADE, como por ejemplo, aspectos relevantes a los pacientes incluidos en los estudios, lo que hace más comprensible el conjunto de la evidencia. Sin embargo, esto ha supuesto una mayor carga de traba-

jo para las dos metodólogas encargadas de sintetizar y valorar la calidad de la evidencia.

Uno de los ejemplos más complejos que se han encontrado en la elaboración de las tablas de perfil de evidencia GRADE de la GPC sobre asma infantil ha sido el abordaje de preguntas que incluyen comparaciones múltiples, complejidad que iba en aumento cuanto mayor era el número de comparaciones realizadas.

De todas formas, consideramos que el abordaje de las comparaciones múltiples es una dificultad que va más allá del sistema GRADE y que se relaciona también a cómo considerar los resultados de los network metaanálisis. De hecho, una de las líneas actuales de desarrollo e investigación del grupo GRADE se centra en la aplicabilidad de los network-metaanálisis y la funcionalidad de GRADE para sintetizar y evaluar la calidad de los mismos. Recientemente se ha publicado el primer artículo con las directrices al respecto (70). En nuestro caso no hemos evaluado ni utilizado ningún network metaanálisis, y lo que se ha hecho ha sido presentar los resultados de las comparaciones múltiples de forma individual.

En relación a la presentación y cálculo de estimadores globales del efecto, tener que realizar metaanálisis cuando no hay RS que incluyan estimadores globales del efecto o cuando se parte de datos de estudios individuales que no están metaanalizados, plantea un reto adicional (no necesario cuando se trabajaba con otros sistemas) que requiere más tiempo y recursos para solventarlo. Además, hay que tener en cuenta que no siempre es posible realizar metaanálisis, puesto que a veces los estudios no incluyen todos los datos necesarios para realizar los cálculos o la forma de medir los resultados es heterogénea. En esta línea el grupo GRADE, a pesar de que ha publicado una serie de artículos que tratan de guiar en la solución de los algunos problemas y dificultades que pueden aparecer a la hora de presentar los resultados de los desenlaces de forma cuantitativa (21, 22), aún no ha publicado indicaciones para solventar este tipo de supuestos.

En este informe se presentan las aproximaciones que se han realizado para presentar los resultados de los desenlaces que no disponían de estimadores globales del efecto. Estas aproximaciones van desde la presentación del rango en el que oscilan los estimadores del efecto, a hacer referencia al resumen narrado de la evidencia que se presenta junto a las tablas de perfil de evidencia GRADE o a presentar los resultados de los estudios individuales para cada desenlace.

En cuanto a los criterios que GRADE utiliza para valorar la calidad de la evidencia, se considera que es un sistema más exhaustivo que los utilizados

hasta ahora en la elaboración de guías (41, 69). En primer lugar, la evaluación de la validez interna de cada estudio se debe realizar de la misma manera que se hace con otros sistemas de elaboración de guías. Sin embargo, como el sistema GRADE desglosa la calidad de la evidencia por desenlace, también hay que tener en cuenta la validez de la estimación global de cada desenlace de interés a través de los diferentes estudios. Por otro lado, el sistema GRADE exige una valoración más explícita de los criterios que pueden afectar a la calidad del estimador global del efecto obtenido para cada desenlace. Dentro de estos criterios se encuentra el criterio de la imprecisión, que es uno de los criterios que más difícil nos ha parecido valorar, sobre todo cuando no se ha podido contar con estimadores globales del efecto. En estos casos, en la elaboración de la GPC sobre asma infantil lo que se ha hecho ha sido valorar la imprecisión de cada estudio y posteriormente la imprecisión global aproximada, teniendo en cuenta los resultados de todos los estudios, los intervalos de confianza de sus estimaciones, así como la distribución y el tamaño de los mismos cuando se dispone de ellos.

Aunque ésta sea una posible solución, habría que comparar el efecto que tiene el considerar el criterio de imprecisión de forma aproximada frente a la valoración de la imprecisión cuando sí se cuenta con un estimador global del efecto, sobre todo para asegurar que los resultados de ambas aproximaciones puedan considerarse similares y que el efecto sobre la estimación de la calidad global para el desenlace sea similar.

Por otro lado, la valoración de si los límites de la magnitud del efecto cruzan o no el umbral del efecto que se considera clínicamente relevante no se ha tenido en cuenta en la elaboración de los perfiles de evidencia GRADE, puesto que se ha considerado que para la elaboración de los perfiles de evidencia la metodología debe ser la misma, independientemente de que se trate de una revisión sistemática o de una guía de práctica clínica. Sin embargo, sí se ha considerado el límite clínicamente relevante en el balance de riesgos y beneficios de la EtR, porque es ahí donde puede ayudarnos a valorar si el beneficio que se obtiene es suficiente para hacer una recomendación a favor o en contra de la intervención que se plantea en la pregunta.

### V.1.3. Aspectos generales relacionados con la EtR y la formulación de recomendaciones

En la elaboración de esta guía se ha colaborado con el WP1 del proyecto internacional DECIDE, testando en la elaboración real de una GPC la tabla de EtR que se está desarrollando como parte de los objetivos de dicho proyecto. Los miembros del grupo DECIDE han difundido recientemente los resultados sobre nuevos formatos interactivos para profesionales sanitarios

y usuarios, que han de ser testados en ensayos clínicos aleatorios, encuestas y utilización en guías reales (71).

Entre los aspectos que se deben valorar en el marco de la EtR utilizado para la formulación de las recomendaciones, aquellos que presentaron un reto en su valoración fueron los relacionados con los costes, valoración que se hizo de una forma aproximada tal y como se describe en el apartado de los resultados, así como la inclusión de la opinión de los pacientes, aspecto que se discute en el punto V.1.5 de la discusión.

En relación a la valoración de los costes, aunque el sistema GRADE permite recoger los datos sobre el uso de recursos como resultados en sus perfiles de evidencia, la restricción en el número de desenlaces sugeridos por el grupo GRADE para facilitar la interpretación de las tablas, así como las diferencias en los criterios que hay que valorar a la hora de evaluar la calidad de los estudios de tipo económico, hace difícil o imposible recoger todas las implicaciones relevantes del uso de recursos (72).

En esta línea, y como respuesta a esta dificultad, NICE ha desarrollado lo que denominan perfiles de evidencia económica, que siguiendo la filosofía de los perfiles de evidencia GRADE, han sido adaptadas para integrar los criterios que se han de utilizar para valorar la evidencia de este tipo de estudios (73). La adopción de dicha estrategia supone la realización de una evaluación económica sistemática que no ha sido posible llevar a cabo en nuestro caso.

Otro de los aspectos que ha supuesto un reto en este paso ha sido la formulación de recomendaciones en el caso de comparaciones múltiples.

En estos casos se ha tenido que adaptar la tabla EtR estándar, que en principio está diseñada para evaluar la comparación de dos intervenciones. Con esta aproximación lo que se pretendía era especificar en la recomendación si todas las opciones son igualmente recomendadas o si se recomienda alguna opción en particular sobre otra, objetivo que no siempre fue alcanzado y que dependía principalmente del número de comparadores incluidos en la pregunta a responder. Esta es una dificultad que el grupo GRADE ya indica en uno de sus artículos, señalando que las preguntas con varios comparadores plantea retos adicionales no sólo en la elaboración de las tablas, sino también a la hora de formular recomendaciones (13).

#### V.1.4. Aplicación del sistema GRADE para preguntas que no son de tipo tratamiento

En la GPC sobre asma infantil, además de las preguntas terapéuticas, se han abordado dos preguntas sobre prevención primaria y una sobre prevención secundaria, una pregunta sobre pruebas diagnósticas, otra pregunta sobre factores pronósticos y una pregunta sobre índices de predicción clínica. El abordaje metodológico de este tipo de preguntas no ha sido completamente desarrollado por el grupo GRADE, salvo para el caso de preguntas sobre pruebas diagnósticas que, aunque sí ha sido abordada por el grupo, todavía hay algunos aspectos metodológicos que quedan por desarrollar. Por ello, somos conscientes de que todas las aproximaciones metodológicas realizadas ante la falta de un marco GRADE o de pautas específicas para ello son susceptibles de ser modificadas en el futuro.

En las tres preguntas abordadas sobre prevención primaria y secundaria, lo primero que se ha tenido en cuenta es que el tipo de diseño que mejor responde a estas preguntas es el ECA, aunque a la hora de buscar estudios que respondieran a estas preguntas se identificaron principalmente estudios observacionales.

En las preguntas abordadas desde la prevención primaria el único desenlace que se ha considerado ha sido la presencia de asma en edad escolar, y los principales retos identificados en la elaboración de las tablas de perfil de evidencia GRADE se relacionan principalmente con la falta de datos para presentarlos de la forma numérica que propone el sistema GRADE, algo que ya se describe en el apartado de resultados del informe.

En la única pregunta sobre pruebas diagnósticas que se ha abordado en esta guía, se han tratado de aplicar las pautas que describe el grupo GRADE en los artículos publicados al respecto (14, 27, 30).

Uno de los retos a los que nos hemos enfrentado ha sido la realización de un metaanálisis para obtener un estimador global de la sensibilidad y especificidad de la prueba, puesto que no pudimos encontrar un metaanálisis que ya los aportara.

A la hora de valorar la calidad de la evidencia se tuvieron dificultades para considerar el carácter indirecto de la evidencia, así como los criterios de imprecisión e inconsistencia, puesto que el grupo GRADE todavía no ha definido de forma clara las consideraciones a tener en cuenta. En este caso se tuvo en cuenta la existencia o no de heterogeneidad en el cálculo de los estimadores globales de sensibilidad y especificidad.



Recientemente se ha publicado un artículo sobre la aplicación del sistema GRADE en tres revisiones Cochrane de tipo diagnóstico. En este artículo, además de plantear que siempre que se parta de estudios de precisión diagnóstica se debería considerar que la evidencia es indirecta, se indica que los criterios de inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación plantearon retos adicionales, y que era necesario que se elaboraran directrices específicas al respecto (74).

En relación a preguntas sobre factores pronósticos, en la GPC sobre asma infantil se ha abordado una única pregunta relacionada. En la actualidad, no hay una propuesta formal del grupo GRADE de cómo realizar el abordaje de este tipo de preguntas, por lo que en este informe se presenta la aproximación que se ha realizado para abordar la única pregunta de este tipo incluida en la GPC sobre asma infantil.

Se han publicado algunas propuestas (63, 75, 76) sobre cómo valorar la evidencia que existe en relación a factores pronósticos, adaptando el sistema GRADE a este tipo de preguntas. En una revisión publicada en 2013 (75) se definen tres fases diferentes de investigación en las que se podrían clasificar los estudios pronósticos: fase 1 (identificación de asociaciones o de exploración), fase 2 (de confirmación) o fase 3 (conocimiento de los factores pronóstico). Los autores de la propuesta consideran que la evidencia para preguntas relacionadas con factores pronóstico es de alta calidad cuando se cuenta con estudios explicativos de fase 2 o fase 3. Asimismo, la calidad sería menor si se partiera de estudios explicativos de fase 1 o de estudios de predicción.

En nuestro caso el perfil de evidencia GRADE que se ha elaborado para la pregunta de tipo pronóstico es más simple que la propuesta realizada en la revisión de 2013 (75), aunque similar y acorde al formato de tabla GRADE de perfil de evidencia utilizada para las preguntas de tipo intervención. En la aproximación utilizada en esta guía, los datos que los autores de la propuesta añaden a la tabla de perfil de evidencia GRADE se presentan en este caso en tablas descriptivas incluidas en el anexo de la pregunta, por lo que en realidad la información incluida por ambas aproximaciones es similar.

Para la única pregunta relacionada con índices de predicción clínica abordada en la GPC sobre asma infantil, se ha partido de la propuesta del grupo GRADE para preguntas de tipo diagnóstico. Sin embargo, debido a las diferencias que existen en el diseño y características de los estudios de predicción clínica frente a los estudios de pruebas diagnósticas, a la hora de valorar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se han tenido en cuenta las características diferenciales de este tipo de estudios.

### V.1.5. Inclusión de la opinión de pacientes

El grupo GRADE considera que los comités elaboradores de guías deberían estar informados acerca de cuáles son los valores y preferencias de los pacientes a la hora de elaborar recomendaciones (23), puesto que éstos pueden ser un factor determinante a la hora de definir el sentido y la fuerza de las mismas.

El grupo GRADE señala que el término valores y preferencias de los pacientes se refiere a los procesos que los individuos utilizan a la hora de considerar los beneficios potenciales, los daños, costes, limitaciones e inconvenientes de las opciones de manejo en relación a otras opciones. También indican que utilizan el término «valores y preferencias» de los pacientes porque para algunos el término «valores» tiene una connotación más cercana a esos procesos, y para otros la connotación de «preferencias» captura mejor la noción de elección (25).

En cuanto a cómo reflejar la perspectiva de los pacientes, el grupo GRADE señala que el grupo elaborador debería tener en cuenta los valores y preferencias de los pacientes cuando asigna la importancia relativa a cada uno de los desenlaces de interés. Para ello se podría utilizar, en caso de que fuera posible, la evidencia disponible al respecto (13), y citan como ejemplo la guía sobre recomendaciones antitrombóticas de la ACCP (77) en la que el grupo elaborador realizó una revisión sistemática y concluyó que existía una gran variabilidad en los valores de los pacientes y en el peso relativo que éstos asignaban a los desenlaces clave, ictus y sangrado gastrointestinal mayor.

En este sentido, el grupo GRADE señala que cuando no hay evidencia, los clínicos pueden utilizar su experiencia en la toma de decisiones compartida con los pacientes, y explicitar qué valores se han tenido en cuenta y utilizar su estimación aproximada de manera explícita (24, 78). Sin embargo, algunos autores indican que realizando un cuestionario a pacientes o realizando grupos de discusión o grupos focales se pueden estimar estos valores y su distribución en una población determinada (79).

Además de la evaluación de la evidencia científica disponible, en el manual de implicación de pacientes en el desarrollo de GPC también se proponen otras opciones (37) que permitirían incorporar los valores y preferencias de pacientes durante la elaboración de guías, como por ejemplo, incluyendo pacientes o sus representantes como parte del grupo elaborador de la guía. Al contrario que en otras experiencias previas realizadas en nuestra institución (68, 69), en este caso esto no se hizo porque se trataba de la primera experiencia en nuestro servicio de utilizar el sistema GRADE para elaborar una guía. Por ello se valoraron otras estrategias que se podrían utilizar para incorporar los valores y preferencias de los pacientes en la GPC

sobre asma infantil, definidas en el manual de incorporación de perspectiva del Programa de GPC en el SNS (40).

En lo que a la GPC sobre asma infantil se refiere, los resultados que se obtuvieron en la búsqueda preliminar de estudios cualitativos sobre cuáles podrían ser los valores y preferencias de padres y niños con asma no fueron relevantes. Por ello, para la identificación de los mismos decidimos llevar a cabo las dos experiencias descritas en el apartado de resultados de este informe, un cuestionario y un grupo focal con madres de niños con asma.

En relación a la utilidad de realizar cuestionarios a pacientes durante la elaboración de la guía, cabe destacar que se trataba de un estudio piloto con el que se pretendía comprobar que la importancia otorgada a los desenlaces de interés por los profesionales sanitarios que en teoría habían tenido en cuenta la perspectiva del paciente, era similar a la importancia que les daban los propios pacientes.

Los resultados de este estudio piloto tienen sus limitaciones, porque en primer lugar, no se hizo una evaluación formal sobre la comprensión de la adaptación realizada de las definiciones de los desenlaces incluidos en el cuestionario a un lenguaje más sencillo, por lo que no se puede asegurar que los pacientes entendían lo mismo que los profesionales sanitarios en referencia a los desenlaces de interés. En cuanto al impacto de los resultados del estudio piloto, cabe mencionar que en la valoración final de la importancia de los desenlaces, los profesionales sanitarios del GEG utilizaron la información derivada del estudio para asegurarse y discutir de algún modo si sus valoraciones no diferían mucho de las que realizaban los pacientes. Así, a pesar de que los resultados de las valoraciones de las madres y padres de niños con asma no fueron vinculantes, éstos sirvieron como fuente de información adicional sobre la cual los profesionales sanitarios podían basar la discusión.

Por otro lado, la consulta se hizo teniendo en cuenta sólo los desenlaces de interés relacionados con el tratamiento con GCI y montelukast, por lo que no se tiene información para otros desenlaces que puedan ser de interés en otras preguntas.

El segundo estudio se realizó porque en el proceso de desarrollo de la guía se observó que los valores y preferencias de los pacientes no sólo se debían reflejar en la importancia que éstos les dan a los desenlaces de interés, sino también en otros aspectos que puede hacer que la recomendación sea diferente, como por ejemplo, la preferencia de la vía para administrar un tratamiento o su aceptabilidad respecto a las diferentes opciones. Esto dio lugar a la realización del grupo focal para conocer cuál era la opinión de las madres y padres de niños con asma en relación a las preguntas que se abordaban en la guía.

Las conclusiones que derivaron del grupo focal sirvieron para obtener información a tener en cuenta en la formulación de las recomendaciones para algunas de las preguntas planteadas en la guía. Sin embargo, pensamos que esta experiencia puede ser mejorada, puesto que si el estudio se hubiera hecho en una fase un poco más tardía cuando ya se disponía de los resultados de la evidencia, se podrían explorar las preferencias de los y las pacientes siendo conocedores de la magnitud de los desenlaces deseados y no deseados de cada pregunta, es decir, el balance beneficio-riesgos. Esto hubiera podido ser de mayor utilidad para obtener información relevante para la formulación de recomendaciones, puesto que se dispondría de una información más concreta de lo que harían los pacientes en cada caso. Además, se hubiera podido explorar si existen otros factores, además del balance beneficio-riesgos, que puedan estar influyendo en la elección que realizan los pacientes, para poder tenerlos en cuenta en la formulación de las recomendaciones.

Recientemente, la OMS ha publicado una GPC desarrollada según el sistema GRADE sobre la prevención y tratamiento del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) y otras enfermedades de transmisión sexual (79), en la que se han utilizado diferentes estrategias para poder incorporar los valores y preferencias durante el desarrollo real de la guía.

Lo que los autores hicieron fue lo siguiente:

1. Incluyeron representantes de la comunidad en el grupo de trabajo y en el panel final de consenso.
2. Incluyeron dos miembros de la comunidad (uno de un país de bajos ingresos y otro de un país de altos ingresos) en la revisión del borrador final.
3. La secretaría de la OMS comisionó al GFMSM (*Global Forum on MSM and HIV*) para realizar una encuesta a los MSM (*Men who have Sex with men*), tanto VIH positivos como negativos, y personas transexuales de Asia, África y Latinoamérica, que consistía en unas entrevistas online sobre los valores y preferencias de los miembros relacionados con los resultados de las intervenciones consideradas, las implicaciones de las recomendaciones propuestas y las preocupaciones que podrían surgirles tras su posible implementación. Los resultados de la encuesta fueron integradas en las tablas utilizadas para la toma de decisiones.

El grupo elaborador de la guía señalaba que esta aproximación mejoraba la calidad de las guías y aumentaba su aceptación e implementación. Sin embargo, también destacaban la posible inconsistencia de algunas recomendaciones en determinados contextos debido a las diferencias en los valores

culturales que podían modificar las recomendaciones (79). De ahí la importancia de pensar cuáles pueden ser los valores y preferencias de los pacientes en nuestro contexto.

Por otro lado, cabe señalar que el sistema GRADE no es un sistema adecuado para valorar la evidencia relacionada con las percepciones y experiencias de las personas, puesto que estos aspectos suelen ser abordados mediante métodos cualitativos. De ahí la propuesta CerQUAL, que siguiendo la filosofía del grupo GRADE, trata de definir un marco que permita valorar la confianza en los hallazgos de revisiones de estudios cualitativos, para que éstos puedan ser tenidos en cuenta a la hora de formular las recomendaciones (80, 81).

Lo que el grupo CerQUAL propone es valorar la calidad metodológica de los estudios individuales que contribuyen a un hallazgo así como la coherencia de los hallazgos en la revisión, para lo que se debe valorar si existe un patrón claro entre los datos de los estudios individuales. De hecho, ya se ha publicado una revisión Cochrane utilizando dicho método (82).

En el caso de la GPC sobre asma infantil, al no encontrar estudios cualitativos relevantes, no se trató de aplicar la propuesta CerQUAL. Sin embargo, habría que valorar la utilización de esta propuesta en la elaboración de futuras GPC.

### V.1.6. Utilidad de la aplicación GRADE-Pro

En el momento en el que se comenzó la elaboración de la GPC sobre asma infantil, la aplicación del grupo GRADE que entonces estaba disponible y que ha sido utilizada en la elaboración de la GPC sobre asma infantil era el GRADE-Pro. Sin embargo, durante este tiempo, el grupo GRADE ha desarrollado una nueva aplicación, GDT, que ya ha solventado algunas de las limitaciones de la aplicación inicial GRADE-Pro identificadas en nuestra experiencia. En la página Web de dicha aplicación ya se anuncia el próximo lanzamiento de su versión en español, lo que facilitaría la utilización de dicha aplicación en nuestro contexto. La nueva aplicación ofrece además nuevas funcionalidades que permiten gestionar todas las etapas de elaboración de una guía de forma secuencial (por ejemplo, la selección del GEG, la declaración y gestión de los posibles conflictos de intereses del GEG, la definición del alcance del proyecto etc). Por otro lado, otra de las novedades de esta nueva aplicación es que permite preparar la información para convertirla fácilmente a una aplicación para dispositivos electrónicos (83), lo que podría ayudar en un principio en el proceso de difusión e implementación de las guías.

### V.1.7. Mantenimiento de la evidencia actualizada durante la elaboración de la guía

Los grupos elaboradores de guías tienen que enfrentarse al reto de cuándo incorporar las nuevas evidencias que se van identificando a los perfiles de evidencia GRADE elaborados para responder a las preguntas de las guías.

De hecho, cada grupo debería consensuar cómo van a tratar este aspecto, sobre todo si se pretende mantener actualizada de forma continua la evidencia que se presenta en las guías elaboradas con el sistema GRADE. En nuestro caso, no se tuvo que actualizar ninguna de las tablas de perfil de evidencia GRADE, porque en los casos en los que sí se identificaron estudios posteriores a la dúsqueda inicial relacionados con las preguntas de interés, como los resultados de los nuevos estudios iban en la misma dirección bastó con resumirlos de forma narrativa en el texto.

## V.2. Sobre la opinión de los profesionales sanitarios y las debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades de la implementación del sistema GRADE en nuestro contexto

En este punto de la discusión se han integrado tanto las opiniones de los profesionales sanitarios que han participado en la elaboración de la GPC sobre asma infantil y han respondido al cuestionario de valoración de GRADE, como las debilidades, fortalezas, amenazas y oportunidades identificadas por parte de las dos metodólogas que participaron en la elaboración de la guía.

En referencia a la opinión de los profesionales sanitarios, cabe señalar que los cinco profesionales que contestaron al cuestionario tenían experiencia previa en elaborar guías con SIGN, por lo que probablemente al valorar su experiencia con el sistema GRADE estarían comparando (consciente o inconscientemente) este sistema con dicha metodología. De hecho, uno de los cinco profesionales señalaba que para elaborar GPC prefería utilizar SIGN antes que GRADE.

Al igual que lo que se ha observado en otros contextos (48, 49), los profesionales clínicos que participaron en esta guía señalaban que el sistema GRADE es un método más complejo que otros métodos utilizados en la

elaboración de guías. De hecho, esto ha sido identificado como una de las debilidades del sistema GRADE.

En un estudio publicado en 2011 (84), 12 evaluadores valoraron una serie de artículos utilizando tres sistemas diferentes (GRADE, SIGN y el del NSF). Posteriormente completaron un cuestionario cualitativo semi-estructurado sobre cuáles eran sus preferencias en cuanto a tres métodos utilizados. Los evaluadores indicaron que cada sistema tenía sus ventajas y desventajas y que éstas dependían del tipo de evidencia que se estaba valorando. GRADE fue señalado como el sistema más complejo y riguroso, mientras que SIGN y NSF fueron considerados métodos más sencillos y flexibles.

En el caso de la GPC sobre asma infantil, se ha hecho un gran esfuerzo para seguir el sistema GRADE tal y como se describe en los numerosos artículos publicados por el grupo. Por ello, y aunque no se haya medido de forma objetiva, somos conscientes de que el tiempo requerido para elaborar los materiales que se han presentado a los miembros del grupo de trabajo ha supuesto un esfuerzo mayor del realizado en experiencias previas en las que se siguió la metodología SIGN (41, 69).

Por otra parte, los profesionales clínicos que participaron en la elaboración de la guía señalaron que si tuvieran que trabajar otra vez con el sistema GRADE les gustaría que se utilizara una versión más simplificada del mismo. A este respecto, cabe destacar que dentro del grupo GRADE comienza a haber movimientos que señalan que cuando los recursos que se tengan para elaborar una guía sean limitados, se podría aplicar el sistema GRADE de forma menos exhaustiva (23). Sin embargo, consideramos que para garantizar la validez de estas aproximaciones, sería necesario que el grupo GRADE discuta cuáles son los mínimos necesarios que deberían cumplirse para no comprometer la calidad del método y de la guía elaborada. Para ello, el grupo GRADE podría considerar desarrollar un checklist o lista de verificación de mínimos que sirviera para considerar si el grupo elaborador de una guía ha aplicado correctamente el sistema GRADE.

A los profesionales clínicos les gusta la idea de valorar la evidencia por desenlaces de interés para el paciente y no por estudios identificados, lo que ha sido identificado como una fortaleza del sistema GRADE. Otra de las fortalezas identificadas de este sistema es que GRADE permite valorar de forma explícita y transparente las causas por las que se baja o aumenta la calidad de la evidencia para cada desenlace, facilitando en principio la valoración del balance beneficios-riesgos al tratar de presentar la estimación global del efecto para cada desenlace de interés. Sin embargo, esto último también supone una debilidad del método cuando no se cuen-

tan con los estimadores globales del efecto para los desenlaces considerados de interés, puesto que se dificulta el proceso de valoración de la calidad de la evidencia disponible.

Otra debilidad que se ha identificado es que todavía hay aspectos relacionados con la valoración de la evidencia y formulación de recomendaciones no resueltos por el grupo que obligan a realizar aproximaciones metodológicas hasta que el grupo GRADE difunda sus propuestas al respecto. Un ejemplo de esto es el abordaje de la valoración de la evidencia para los costes que realiza NICE (73). Otro ejemplo lo constituye el abordaje de preguntas que no sean de tipo intervención o diagnóstico, aunque el grupo GRADE ya está trabajando en ello.

En un estudio reciente que valoraba la aplicación de diferentes métodos de elaboración de guías se concluía que la decisión de las sociedades científicas por el sistema que debería ser utilizado depende del área de investigación a la que pertenecen las preguntas que se quieran responder (85), considerando en cualquier caso que si el diseño de los estudios requerido para responder a las preguntas es heterogéneo se podrían utilizar diferentes sistemas de elaboración. Sin embargo, la utilización de varios sistemas en la elaboración de una misma guía sería una aproximación poco práctica que podría confundir al usuario final de la guía. Por ello, los autores recomiendan seleccionar el sistema que más eficazmente pueda dirigir el tipo de estudio que va a ser evaluado de forma predominante en la guía. En nuestro caso, la mayoría de las preguntas incluidas en la guía eran de tipo intervención, por lo que tuvo sentido escoger el sistema GRADE como método de elaboración de la guía. Sin embargo, para abordar las preguntas de tipo predictivo y pronóstico incluidas en la guía, tal y como se ha descrito en los resultados y en apartados anteriores de la discusión, se tuvieron que hacer aproximaciones metodológicas al sistema GRADE que probablemente habrá que revisar cuando el grupo GRADE difunda sus propuestas al respecto.

En relación al paso de la evidencia a la recomendación, las y los profesionales sanitarios señalan que la tabla EtR utilizada les ha ayudado a pensar en conceptos como cuáles son los riesgos de las intervenciones, los valores y preferencias de los pacientes, los costes, la implementación y la factibilidad de las recomendaciones. Además, creen que las recomendaciones tienen un mayor sentido para la práctica médica diaria, por lo que ambos aspectos han sido considerados como fortalezas del sistema GRADE.

Tras la discusión sobre las posibles amenazas y oportunidades que tendría una organización que se plantea utilizar el sistema GRADE para la elaboración de todas sus GPC, consideramos que las estrategias que podrían llevar a cabo dichas organizaciones tanto para aprovechar las oportunidades



que ofrece la implementación de GRADE como para afrontar sus amenazas podrían ser las siguientes: 1) fomentar la difusión de este sistema como método de elaboración de guías; 2) realizar programas de formación continuada tanto para los profesionales clínicos como para los metodólogos que participan en la elaboración de las guías; 3) difundir las experiencias propias de nuestro contexto, así como las internacionales, en las que se haya utilizado el sistema GRADE para la elaboración de guías; 4) tener en cuenta la mayor carga de trabajo y el mayor número de recursos necesarios a la hora de planificar el alcance y los objetivos de las guías que se quieran elaborar, y 5) facilitar la búsqueda de alianzas de colaboración entre grupos nacionales e internacionales para el intercambio en el desarrollo e investigación común en este ámbito.



## VI. Conclusiones

Las conclusiones que se derivan de este trabajo se detallan a continuación.

1. La aplicación de GRADE en la elaboración de la GPC sobre asma infantil ha supuesto una mayor necesidad de tiempo y recursos, así como conocimientos estadísticos/epidemiológicos, no exigidos por otros métodos de elaboración de guías.
2. A la hora de valorar la calidad de la evidencia para cada desenlace de interés, el criterio que mayores dificultades ha generado entre los propuestos por el sistema GRADE ha sido la valoración de la imprecisión de la estimación del efecto.
3. Se han tenido que realizar varias aproximaciones metodológicas para presentar los resultados y evaluar la calidad de la evidencia en aquellas preguntas que no son de tipo intervención o diagnóstico.
4. La tabla EtR de las preguntas de tipo intervención se ha podido utilizar, con pequeñas modificaciones, en la formulación de recomendaciones de otro tipo de preguntas.
5. Se deben evaluar las aproximaciones utilizadas en esta experiencia para la valoración de preguntas que no sean de tipo intervención o diagnóstico.
6. La utilización de cuestionarios para conocer cuáles son los desenlaces que los pacientes consideran importantes o críticos en relación al manejo de su enfermedad puede ser una herramienta útil que permita a los grupos elaboradores de guías tener una información real sobre la opinión de los pacientes a los que se aplicará las recomendaciones.
7. La realización de grupos focales para conocer los valores y preferencias de los pacientes en relación a las preguntas que se plantean en una GPC puede ser de utilidad en la formulación de las recomendaciones.
8. Se debe explorar la utilidad de otras estrategias de identificación de valores y preferencias de pacientes que permitan conocer, por ejemplo, cuál sería la decisión que tomarían los pacientes ante una determinada intervención sabiendo cuál es la magnitud y el balance entre los efectos deseados e indeseados, así como su nivel de calidad, y si hay variabilidad entre los pacientes al respecto.

9. El marco de la EtR es una herramienta adecuada para poder integrar los valores y preferencias de los pacientes durante la formulación de las recomendaciones.
10. El uso de la herramienta GRADE-pro para el desarrollo el resumen de la evidencia y la formulación de recomendaciones ha mostrado una utilidad limitada en esta experiencia, aunque la nueva aplicación GDT va a solventar en un futuro próximo parte de las limitaciones encontradas.
11. Los profesionales sanitarios que participaron en la elaboración de esta guía consideran que el sistema GRADE es un sistema de elaboración de guías más complejo que los utilizados con anterioridad. Sin embargo, señalan que esta dificultad puede disminuir a medida que se normalice su uso y que la utilización de una versión simplificada del mismo podría facilitar su implementación.
12. Las organizaciones o instituciones que quieran elaborar guías siguiendo el sistema GRADE deben de tener en cuenta los recursos disponibles, así como la carga de trabajo adicional que supone la utilización de este nuevo sistema en la elaboración de las mismas, lo que deberá reflejarse en la planificación del alcance y objetivos de las guías que se quieran elaborar.
13. La elaboración de guías con GRADE puede facilitar el establecimiento de colaboraciones entre grupos nacionales e internacionales para el intercambio de recursos, el desarrollo del propio sistema y la realización de investigación común en este ámbito.

## VII. Referencias

1. National Research Council. Clinical Practice Guideline we can trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
2. Atkins D, Best D, Shapiro EN. The third U.S. Preventive Services Task Force: background, methods and first recommendations. *Am J Preventive Medicine*. 2001;20(3 [supplement 1]):1-108.
3. Ball C, Sackett D, Phillips B, Straus S, Haynes B. Levels of evidence and grades of recommendations. Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible en: [http://www.webcitation.org/query.php?url=http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp&refdoi=10.1186/1472-6963-4-38](http://www.webcitation.org/query.php?url=http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp&refdoi=10.1186/1472-6963-4-38).
4. National Health Medical Research Council. How to review the evidence: systematic identification and review of the scientific literature: Commonwealth of Australia; 2000. Disponible en: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp65>.
5. Briss PA, Zaza S, Pappaioanou M, Fielding J, Wright-De Agüero L, Truman BI, *et al*. Developing an evidence-based Guide to Community Preventive Services--methods. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000 Jan;18(1 Suppl):35-43.
6. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001;323(7308):334-6.
7. Guyatt G, Schunemann H, Cook D, Jaeschke R, Pauker S, Bucher H. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):3S-7S.
8. 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 Health Serv Res*. 2004. 22;4(1):38.
9. Gopalakrishna G, Langendam MW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Loefflang MM. Guidelines for guideline developers: a systematic review of grading systems for medical tests. *Implement Sci*. 2013;8:78.
10. GRADE working group 2013. Disponible en: <http://www.gradeworking-group.org/index.htm>.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, *et al*. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283-93.

12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, *et al.* GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.
14. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-15.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-82.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, *et al.* GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-302.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, *et al.* GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.
20. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, *et al.* GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):140-50.
21. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-7.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, *et al.* GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):158-72.
23. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, *et al.* GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):173-83.

24. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, *et al.* GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25.
25. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, *et al.* GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, 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;26;336(7650):924-6.
28. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, Lang DM, Bossuyt P, Glasziou P, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy.* 2009;64(8):1109-16.
29. Hsu J, Brozek JL, Terracciano L, Kreis J, Compalati E, Stein AT, *et al.* Application of GRADE: making evidence-based recommendations about diagnostic tests in clinical practice guidelines. *Implement Sci.* 2011;6:62.
30. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008;336(7653):1106-10.
31. Alonso-Coello P, Rigau D, Sanabria AJ, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. *Arch Bronconeumol.* 2013;49(06):261-7.
32. Brozek JL, Akl EA, Compalati E, Kreis J, Terracciano L, Fiocchi A, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy.* 2011;66(5):588-95.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, *et al.* Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008;24;336(7654):1170-3.
34. Alonso-Coello P, Rigau D, Solà I, Martínez García L. La formulación de recomendaciones en salud: el sistema GRADE. *Med. Clin. (Barcelona).* 2013;140(08):366-73.

35. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, *et al.* Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51.
36. Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brozek J, *et al.* Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement scie*. 2013;8:6.
37. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS. 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/OI.
38. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS, 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01.
39. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02.
40. Grupo de trabajo de implicación de pacientes en el desarrollo de GPC. Implicación de Pacientes en el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica: Manual Metodológico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IACS. 2011; Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS N° 2010/01.
41. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Osakidetza/Servicio Vasco de Salud, 2005. Disponible en: [http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc\\_05-1.pdf](http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf).
42. Etxeberria A, Rotache R, Lekue L, Callén B, Merino M, Villar Mea. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe n°. Osteba D-05-03.
43. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42.



44. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med. Res. Methodol.* 2007;7:10.
45. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).2011.
46. Wells GA, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nos\\_manual.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nos_manual.pdf)2000.
47. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-36.
48. Cuello García CA, Pacheco Alvarado KP, Perez Gaxiola G. Grading recommendations in clinical practice guidelines: randomised experimental evaluation of four different systems. *Arch Dis Child.* 2011;96(8):723-8.
49. Cuello-García CA, Dávalos-Rodríguez ML. Perceptions and attitudes towards different grading systems from clinical guidelines developers. *J Eval Clin Pract.* 2009;15(6):1074-6.
50. Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? *Pediatrics.* 2009;124: 729-42.
51. Ahmad E, Grimes DE. The effects of self-management education for school-age children on asthma morbidity: a systematic review. *J Sch Nurs.* 2011;27(4):282-92.
52. Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC, Riemsma R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. *Pediatrics.* 2012;130(3):e658-68.
53. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting 2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics.* 2012;130(3):e650-7.
54. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010 (4):CD005533.
55. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson Toby J, Ducharme Francine M. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line

therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2009; (4). Disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005307/frame.html>.

56. Gappa M, Zachgo W, von Berg A, Kamin W, Stern-Sträter C, Steinkamp G, *et al.* Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED). *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1132-42.
57. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, *et al.* Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(10):1221-7.
58. de Blic J, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J, *et al.* Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(8):763-71.
59. National Health and Medical Research Council. NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra: NHMRC 2005. Disponible en: [http://www.nhmrc.gov.au/advice/pdf/levels\\_grades05.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/advice/pdf/levels_grades05.pdf)
60. Merlin T, Weston A, Tooher R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Med Res Methodol.* 2009;9:34.
61. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280-6.
62. Senthinathan A TT, Jones D, Alderson P, McFarlane E. The challenges of using GRADE methodology with prognostic studies-a case study of managing an acute painful sickle cell episode in hospital. Guidelines International Network (G-I-N Conference). Berlin 2012.
63. Sickle Cell Acute Painful Episode: Management of an Acute Painful Sickle Cell Episode in Hospital. Manchester UK: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2012.
64. Bouwmeester W, Zuithoff NP, Mallett S, Geerlings MI, Vergouwe Y, Steyerberg EW, *et al.* Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review. *PLoS Med.* 2012;9(5):1-12.
65. Hendriksen JM, Geersing GJ, Moons KG, de Groot JA. Diagnostic and prognostic prediction models. *Journal of thrombosis and haemostasis. JTH.* 2013;11 Suppl 1:129-41.

66. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J*. 2003;22(5):767-71.
67. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London. April 2007.
68. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. 2008.
69. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Atención al Parto Normal. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención al Parto Normal. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t). Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2009/01.2010.
70. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, *et al*. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g5630.
71. Alonso P, Brandt L, Agoritsas T, Kristiansen A, Rigau D, Treweek S, *et al*. on behalf of DECIDE. DECIDE WP1 Strategies For Healthcare professionals. Poster Communications presented at: Decide International Conference: Royal College of Physicians of Edinburgh; Jun 2-4; Scotland.2014 .
72. Thornton J, Alderson P, Tan T, Turner C, Latchem S, Shaw E, *et al*. Introducing GRADE across the NICE clinical guideline program. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):124-31.
73. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). 2012.
74. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJ, Hyde C, Brozek J, *et al*. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(7):760-8.
75. Hugué A, Hayden JA, Stinson J, McGrath PJ, Chambers CT, Tougas ME, *et al*. Judging the quality of evidence in reviews of prognostic factor research: adapting the GRADE framework. *Syst Rev*. 2013;2:71.

76. Goldsmith R, Wright C, Bell SF, Rushton A. Cold hyperalgesia as a prognostic factor in whiplash associated disorders: a systematic review. *Man Ther.* 2012;17(5):402-10.
77. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S.
78. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. [GRADE: Methodology for formulating and grading recommendations in clinical practice]. *Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica.* Aten Primaria. 2014.
79. Akl EA, Kennedy C, Konda K, Caceres CF, Horvath T, Ayala G, *et al.* Using GRADE methodology for the development of public health guidelines for the prevention and treatment of HIV and other STIs among men who have sex with men and transgender people. *BMC Public Health.* 2012;12:386.
80. Glenton C, Lewin S, Carlsen B, Colvin C, Kaas H, Noyes J, *et al.* Assessing the certainty of findings from qualitative evidence syntheses: the CerQUAL approach. Draft for discussion. 2013.
81. Lewin S, Glenton C, Noyes J, Hendry M, Rashidian A. CerQual approach: assessing how much certainty to place in findings from qualitative evidence syntheses. 21st Cochrane Colloquium; Quebec, Canada. 2013.
82. Glenton C, Colvin CJ, Carlsen B, Swartz A, Lewin S, Noyes J, *et al.* Barriers and facilitators to the implementation of lay health worker programmes to improve access to maternal and child health: qualitative evidence synthesis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;10:CD010414.
83. University M. GDT – Guideline Development Tool. 2014.
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. Baker A, Young K, Potter J, Madan I. A review of grading systems for evidence-based guidelines produced by medical specialties. *Clin Med.* 2010;10(4):358-63.

## VIII. Anexos

- Anexo VIII.1. Preguntas clínicas sobre asma infantil respondidas en la guía
- Anexo VIII.2. Estrategia de búsqueda de estudios cualitativos sobre valores y preferencias
- Anexo VIII.3. Cuestionario dirigido a madres y padres de niños con asma
- Anexo VIII.4. Guión del desarrollo del estudio cualitativo para la identificación y evaluación de valores y preferencias de madres de niños con asma
- Anexo VIII.5. Cuestionario dirigido al grupo elaborador de la GPC sobre asma infantil



## Anexo VIII.1. Preguntas clínicas sobre asma infantil respondidas en la guía

### PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

1. La utilización continuada de paracetamol durante el embarazo, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en el niño mayor?
2. La utilización continuada de paracetamol en niños pequeños, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en el niño mayor?
3. En niños con asma y PRICK/RAST positivo a la leche de vaca, ¿el consumo de leche de vaca puede provocar la aparición de síntomas o aumentar su gravedad?

### PREDICCIÓN DE ASMA EN EDAD ESCOLAR

4. ¿Cuál es el índice predictivo más apropiado para predecir la evolución a asma en niños menores de 3 años con clínica de sibilancias?  
¿La frecuencia de episodios de sibilancias podría servir como índice predictivo de asma persistente en edad escolar?
5. ¿La medición de la FeNO en niños menores de cinco años con sibilancias ayuda a predecir la presencia de asma en edad escolar?

### DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

6. ¿Cuál es la utilidad de la medición de la FeNO en niños mayores de cinco años con síntomas dudosos de asma?
7. ¿Cuál es la efectividad de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con glucocorticoides inhalados en niños mayores de 5 años con asma?

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

8. En niños preescolares con episodios de sibilancias/asma, ¿es eficaz el tratamiento con montelukast?
9. En niños mayores de 5 años con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento preventivo con glucocorticoides inhalados versus montelukast?

10. ¿Cuál es la eficacia de los macrólidos en el tratamiento, tanto en reagudizaciones como en prevención, de niños preescolares con asma/sibilancias?
11. ¿Cuál es la efectividad de los diferentes GCI para el tratamiento de mantenimiento de niños con asma?
12. En niños preescolares con episodios de sibilancias recurrentes y sin síntomas entre las crisis, ¿el tratamiento con glucocorticoides inhalados durante los catarros es eficaz para la prevención de exacerbaciones de asma?
13. En niños con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento con glucocorticoides inhalados utilizados de forma intermitente (durante las infecciones virales o de forma estacional) en comparación con el tratamiento continuo?
14. En niños con asma y tratamiento farmacológico, ¿cuándo se recomienda bajar de escalón y con qué estrategia?
15. ¿Cuál es el tratamiento de elección como terapia añadida en niños asmáticos?
16. ¿Cuál es la eficacia de la terapia SMART en niños asmáticos?

#### INTERVENCIONES EDUCATIVAS

17. ¿Cuál es el mejor plan de acción escrito para niños con asma: el plan basado en síntomas o el plan basado en la medición de pico flujo?
18. ¿Cuál es el papel de las escuelas en la educación y control de los niños con asma?
19. ¿Es eficaz la tutoría entre iguales en adolescentes con asma para mejorar el control de la enfermedad?
20. ¿Es eficaz la intervención educativa en niños con alto riesgo de visita a urgencias o ingreso hospitalario?



## ANEXO VIII.2. Estrategia de búsqueda de estudios cualitativos sobre valores y preferencias

### PubMed

(«Asthma»[All Fields] OR «Mild asthma»[All Fields]) AND («childhood»[All Fields] OR «children»[All Fields]) AND ((«Qualitative research [MeSH Terms]») OR («Qualitat\*» OR «Qualitative research»)) AND ((«patient perception\*» OR «carer perception\*» OR «Patients preference\*» OR «Patient value\*» OR «Patient perspectiv\*» OR «Patient choice\*» OR «Consumer satisfaction») OR («Patient satisfaction [MeSH Terms]») OR («Patient preference [MeSH Terms]») OR («Consumer satisfaction [MeSH Terms]»)) AND ((«1990/01/01»[PDAT] : «2011/12/31»[PDAT]) AND «humans»[MeSH Terms] AND («infant»[MeSH Terms] OR «child»[MeSH Terms] OR «adolescent»[MeSH Terms]))

### PsycInfo

(«Asthma») AND («childhood» OR «children») AND («patient perception\*» OR «carer perception\*» OR «Patients preference\*» OR «Patient value\*» OR «Patient perspectiv\*» OR «Patient choice\*» OR «Consumer satisfaction» OR «Patient satisfaction»)

### Scielo (Scientific Electronic Library Online)

(asma) AND (infancia OR niñ\*) AND (opinion\* OR perspectiv\* OR prefer\* OR satisfacción)

## Anexo VIII.3. Cuestionario dirigido a madres y padres de niños con asma

### ACTUALIZACIÓN DE LA GUIA DE PRACTICA CLINICA SOBRE ASMA INFANTIL

DATOS DEL FAMILIAR QUE RESPONDE									
Edad de la persona que responde: <input type="text"/>					Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>				
¿Trabaja fuera de casa? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>									
Nº de hijos: <input type="text"/>		Nº de hijos con asma: <input type="text"/>		Edad/es: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>					
IMPORTANCIA DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN EL NIÑO ASMÁTICO									
Valore la importancia que le concede a cada una de las siguientes situaciones relacionadas con el asma de su hijo/a. Puntúe en una escala del 1 al 9, de menos importante a más importante.									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Que su(s) hijo/a(s) tenga ingresos hospitalarios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Que su(s) hijo/a(s) tenga "ataques o crisis de asma" y que para ser resueltas necesite de tratamiento con corticoides por vía venosa (cortisona), hospitalización o acudir a urgencias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Que su(s) hijo/a(s) tenga broncoespasmos y/o dificultad para respirar, tos y pitos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Que su(s) hijo/a(s) tenga síntomas de asma durante el día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Que su(s) hijo/a(s) tenga síntomas de asma durante la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Que mejore la capacidad respiratoria de su(s) hijo/a(s) (espirometría, pico flujo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Que su hijo/a(s) usen menos medicación (inhaladores) para las crisis (p.ej. Ventolin®, Terbasmin®, Salbutamol Aldo®, etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Que mejore la calidad de vida de su(s) hijo/a(s) (que pueda hacer deporte, participar en juegos, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Que su(s) hijo/a(s) tenga que abandonar el tratamiento por los efectos secundarios que pueda(n) sufrir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Que a su hijo/a(s) se le irrite la garganta, tenga ronquera o una infección bucal por hongos debido al uso de corticoides orales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Que su hijo/a(s) crezca menos centímetros al año	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Que la altura final a la que su hijo/a(s) llegue sea menor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Que por utilizar corticoides su hijo/a(s) sufra una crisis adrenal que suponga una bajada de tensión con o sin pérdida de conocimiento, cansancio, mareo, confusión mental o deshidratación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Que su(s) hijo/a(s) sufra una neumonía por usar corticoides inhalados.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Que su(s) hijo/a(s) sufra cambios en su comportamiento, estado de ánimo y/o la memoria.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**OTROS RESULTADOS QUE CREA QUE PUEDAN SER DE INTERÉS PARA SU HIJO/A O PARA USTED Y QUE NO SE HAYAN DETALLADO ANTERIORMENTE**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**GRADO DE SATISFACCIÓN CON LA ASISTENCIA SANITARIA**

*Por último, valore su grado de satisfacción con la asistencia sanitaria que recibe/n su(s) hijo/a(s) y usted en relación con el asma que padece. Puntúe en una escala del 1 al 9, de menos importante a más importante.*

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*¿Qué aspectos relacionados con la asistencia sanitaria modificaría?*

1.

2.

3.

4.

## Anexo VIII.4. Guión del desarrollo del estudio cualitativo para la identificación y evaluación de valores y preferencias de madres de niños con asma

### **GUIÓN GRUPO FOCAL PERCEPCIÓN DE PACIENTES (CUIDADORES) - GPC ASMA INFANTIL**

---

#### **PREGUNTAS:**

1. Desde vuestra experiencia, ¿en qué momento os empezasteis a preocupar y acudisteis al médico?

Aspectos a explorar:

- *Importancia de sibilancias, tos persistente y tos nocturna. (¿Identificasteis sibilancias o tos? ¿No le disteis importancia? ¿cuándo pensasteis que no era normal?)*
- *Importancia de frecuencia con la que el niño enfermaba de infección respiratoria de vías bajas de los pulmones (¿Tuvisteis la sensación de que el niño enfermaba más de lo normal? ¿Especialmente de infecciones pulmonares?).*

2. ¿Qué sabíais sobre asma antes del diagnóstico de la enfermedad de vuestros hijos/as?

3. ¿Cómo creéis que fue la información que recibisteis al respecto en el momento del diagnóstico?, ¿cómo valoráis el conocimiento que tenéis en la actualidad?

Aspectos a explorar:

- Grados de enfermedad, sus implicaciones y la importancia de las pruebas diagnósticas para su clasificación. ¿Recibisteis información sobre los diferentes grados de enfermedad, sus implicaciones, pruebas que tendrían que hacerle al niño para diagnosticarle correctamente, etc?
- Cronicidad.

4. ¿En el proceso de diagnóstico de vuestros hijos se ha utilizado la prueba del óxido nítrico?

5. ¿Cómo creéis que lo viven los niños cuando se utiliza para el diagnóstico?, ¿y vosotras como cuidadoras?

6. ¿Creéis que existe algún alimento que se relacione con la aparición o la gravedad del asma?

Aspectos a explorar:

- Información al respecto: ¿Os han informado al respecto?
- De qué alimentos sospechan (en nuestro caso, hablábamos de la leche de vaca)
- Alternativas: ¿creéis que hay alternativa a esos alimentos?, ¿cuáles creéis que son?

7. ¿Qué opináis respecto a los diferentes tipos de tratamientos?

Aspecto a explorar:

- Nivel de información respecto a los distintos tratamientos (¿creéis estar bien informados al respecto?)

8. ¿Creéis que existen algunos medicamentos mejores que otros?

Aspectos a explorar:

- Eficacia.
- Comodidad.
- Implicaciones para la calidad de vida.
- Precio.
- ...

9. ¿Qué opináis respecto a los inhaladores?

Aspectos a explorar:

- Facilidad de utilización: ¿son fáciles de utilizar por/para los niños/as?
- Implicaciones en la vida cotidiana del niño/a y de los cuidadores: ¿cuáles son sus implicaciones en la vida cotidiana?
- Utilidad/eficacia: tratamientos vs prevención; tratamiento continuo vs intermitente.

10. Si pudierais elegir entre inhaladores y comprimidos, ¿por qué opción os decantaríais?, ¿por qué motivos?

11. ¿Qué os parece la idea de que vuestro hijo/a utilice dos/varios inhaladores?

12. ¿Qué supondría para el niño/a y para su cuidado la integración de todos en uno sólo?

13. ¿Habéis recibido algún tipo de información al respecto por parte del personal sanitario?

14. ¿Conocéis los medicamentos que le dan al niño en caso de fiebre?, ¿conocéis el nombre de alguno?

Aspectos a explorar:

- Paracetamol.

15. ¿Qué os parece que se mida la calidad de vida de vuestros/as hijos/as?, ¿creéis que sería útil?, ¿para qué?

Aspectos a explorar:

- Salud física: ¿a su salud física?
- Vida cotidiana: ¿a cómo ésta le incapacita para hacer vida normal? ¿a cómo influye en su estado de ánimo?, ¿a cómo influye en sus relaciones sociales?

16. ¿Cómo es la relación con el médico del niño?

Aspectos a explorar:

- Toma de decisiones compartidas: ¿os hace partícipes de las decisiones clínicas que toma?
- Relación médico paciente: ¿le planteáis dudas o realizáis propuestas?

17. ¿Os ha explicado el pediatra o el especialista cómo realizar el seguimiento según los síntomas de vuestros/as hijo/as y cómo actuar?, ¿qué opináis?

18. ¿Hasta dónde creéis que debe llegar el papel del cuidador del niño asmático?

Aspectos a explorar:

- Formación: ¿creéis que con formación, información y entrenamiento podríais adquirir más peso en el «autocuidado» de vuestros/as hijos/as?

19. ¿Cuáles son vuestras principales preocupaciones en el presente respecto a la enfermedad?, ¿y respecto al futuro?

## Anexo VIII.5. Cuestionario dirigido al grupo elaborador de la GPC sobre asma infantil

### GRADE EN LA GPC SOBRE ASMA INFANTIL



#### Características Generales

---

1. Edad

2. Sexo

3. Profesión

4. Lugar de trabajo

5. ¿En cuántas GPC has participado antes de esta experiencia?

6. ¿Qué sistema metodológico se utilizó para la elaboración de las guías en las que has participado anteriormente?

marca cuantas sean necesarias

☐ SIGN

☐ NICE

☐ CEBM-Oxford

☐ Consenso

☐ Otros

7. En caso de haber seleccionado 'otros' en la pregunta anterior, especifica cuál(es).

### Tablas de perfil de evidencia GRADE:

8. Cómo te ha resultado, en términos de DIFICULTAD, la comprensión de los CRITERIOS DE CALIDAD GRADE y la VALORACIÓN GLOBAL de la evidencia de cada desenlace.

	Muy difícil	Difícil	Ni difícil, ni fácil	Fácil	Muy fácil
Riesgo de sesgo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inconsistencia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Evidencia indirecta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Imprecisión	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gradación general de la calidad de cada desenlace	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. Cómo te ha resultado, en términos de DIFICULTAD, la comprensión del resumen de los RESULTADOS NUMÉRICOS recogido en la tabla GRADE.

	Muy difícil	Difícil	Ni difícil, ni fácil	Fácil	Muy fácil
Número de eventos y población por grupo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estimaciones relativas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estimaciones absolutas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Señala tu grado de acuerdo con la siguiente afirmación: "La forma de presentar la información en la tabla GRADE me ha ayudado a decidir sobre":

	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Indiferente	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
Calidad Global de la evidencia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Balance de beneficios y riesgos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11. Razona las respuestas a las preguntas anteriores





