



Metodología

3. Metodología

La metodología empleada ha seguido las especificaciones recogidas en el Manual de elaboración de GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social¹⁵ y para la clasificación de la calidad de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones hemos seguido el sistema GRADE¹⁶.

Los pasos que se han seguido son:

Paso 1: Constitución del grupo elaborador de la guía

Integrado por profesionales de atención primaria (medicina de familia, enfermería, farmacia), hospitalaria (medicina interna, anestesiología, medicina preventiva, oncología, enfermería y farmacia), de recursos avanzados de CP (medicina y enfermería), de unidades de control del dolor, y profesionales con experiencia en metodología de elaboración de GPC.

Paso 2: Incorporación de pacientes y cuidadores

En las reuniones de constitución formal del grupo de desarrollo, se debatieron las posibles opciones de participación de pacientes y cuidadores, y las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas, debido a la fragilidad de las personas en situación terminal se decidió no incluirles de forma presencial en las reuniones de trabajo pero si recoger las opiniones de las personas implicadas y tenerlas en cuenta de cara a priorizar los resultados de interés y para elaborar las recomendaciones de la guía, de la siguiente forma:

- > **Búsqueda en la literatura científica** de estudios sobre experiencias, percepciones y opiniones de este grupo de pacientes respecto a la administración de opioides y a la importancia de los posibles efectos de los mismos.
- > **Realización de un estudio con metodología cualitativa** (grupo focal y entrevistas en profundidad) con pacientes y personas cuidadoras con el fin de completar y validar el listado de preguntas; y conocer sus resultados de mayor interés para incorporarlos en dos momentos distintos de la elaboración de la GPC:

- Inicialmente, en la definición de las variables de resultados en la intervención concreta del uso seguro de opiodes para incorporar los resultados que interesen más a los/as pacientes, además de las variables de resultados priorizadas que incluya el equipo elaborador de la GPC.
- Posteriormente, en la gradación de las recomendaciones, según la metodología GRADE, ya que es necesario incluir los valores y preferencias de la población diana a la cual va dirigida la guía. (Anexo 2)

Paso 3: Priorización de resultados de interés

Uno de los aspectos más importantes y novedosos que incorpora la metodología GRADE es la necesidad de evaluar la calidad de la evidencia científica para los resultados de interés.

Es importante tener en cuenta resultados finales de beneficio así como de riesgos e inconvenientes. GRADE recomienda que esta selección de los resultados de interés se hagan al principio del proceso, sin haber realizado la síntesis y evaluación de la literatura. Por ello, el grupo decidió hacerlo previa a la estrategia de búsqueda y selección de los estudios a incluir para la revisión.

Siguiendo la metodología GRADE¹⁶, se elaboró un listado de resultados, priorizados atendiendo a la importancia atribuida por profesionales, pacientes y personas cuidadoras para tenerlos en cuenta al asignar la calidad de la evidencia y elaborar las recomendaciones. Para ello, se efectuó una búsqueda selectiva de artículos sobre posibles resultados de interés en la intervención con opioides. Se consideraron los resultados de interés para pacientes, cuidadores y profesionales presentes en artículos científicos (cuantitativos y cualitativos) y el grupo realizó una tormenta de ideas sobre los posibles resultados de interés. Se elaboró un listado de resultados sobre el que se efectuó una priorización simple, asignando cada miembro una puntuación entre 0 y 9 puntos.

Se determinaron la media y la mediana de las puntuaciones obtenidas para cada resultado con objeto de facilitar el consenso, tal y como establece el método GRADE, para clasificar, finalmente, los resultados en:

| | |
|---|--|
| > | Críticos para la toma de decisiones (puntuación 9,8,7), |
| > | Importantes pero no críticos (puntuación 6,5,4), |
| > | Poco importantes (puntuación 3,2,1). |

El grupo elaborador de la guía tuvo en cuenta para puntuar los resultados de interés, la opinión resultante en el estudio cualitativo realizado con pacientes y cuidadores. Aprobándose el siguiente listado definitivo:

> **Grupo 1, Resultados críticos:**

| |
|--|
| • Alivio de los síntomas dolor y disnea. |
| • Mejora de la calidad de vida. |
| • Satisfacción con el tratamiento. |
| • Neurotoxicidad y otros efectos graves de los fármacos. |
| • Abandono del tratamiento. |
| • Depresión. |

> **Grupo 2, Resultados importantes pero no críticos:**

| |
|--|
| • Mejora de la capacidad funcional. |
| • Efectos adversos digestivos (nauseas, vómitos, estreñimiento). |
| • Mejora del estado de ánimo. |
| • Uso de medicación de rescate. |
| • Uso de medicación coadyuvante. |
| • Otros efectos adversos. |
| • Errores de medicación. |

> **Grupo 3, Resultados poco importantes^{vii}**

| |
|---|
| • Pérdida de adherencia |
| • Preferencias referidas a vía administración |
| • Índice de rotación |

^{vii} La vía de administración no parece un resultado de la intervención, las pérdidas de adherencia ya están incluidas en el abandono (parcial del tratamiento) y el índice de rotación tampoco parece un resultado derivado del tratamiento y es posterior a una primera elección del tratamiento.

Paso 4: Estrategia de búsqueda de la literatura y criterios de inclusión de los estudios a revisar

Para delimitar la búsqueda de información científica, se utilizó el formato Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o resultado:

- > **Pacientes/Problema:** Personas en situación terminal por problemas oncológicos y no oncológicos de cualquier edad, exceptuando los niños, con dolor, y o disnea.
- > **Intervención:** utilización de opioides solos o combinados entre si o con otros fármacos como los antidepresivos tricíclicos/ISRS, hipnóticos, AINE.
- > **Comparaciones:** De las distintas opciones terapéuticas entre si para buscar la que tiene mejor balance entre efectos buscados, efectos adversos, inconvenientes y costes. También, frente a placebo y la opción de abstinencia terapéutica.
- > **Resultados:** Alivio del dolor, disminución de la disnea y todos los incluidos en la priorización realizada.

Tipo de estudio: Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías realizados sobre estudios primarios con diseño de ensayos aleatorizados y controlados. También, los estudios con metodología cualitativa sobre el punto de vista del paciente y/o persona cuidadora sobre las posibles barreras al uso y mantenimiento de estos fármacos.

Revisión bibliográfica

En los principales manuales de metodología de elaboración de guías de práctica clínica^{17,15} se aconseja realizar varias revisiones sistemáticas enfocadas a las preguntas que pretende responder la guía. En este caso, el consenso del grupo de trabajo fue no elaborar una nueva revisión sistemática, tras considerar que ésta no aportaría conocimiento nuevo a la literatura existente. Este razonamiento se basó en una lectura atenta del manual metodológico para revisiones sistemáticas del CRD de la Universidad de York¹⁸, en el que se aconseja que si existe una revisión sistemática que responda a la pregunta planteada, se evalúe su calidad y, si ésta es suficientemente robusta, se asuman sus resultados. Este es el planteamiento metodológico de esta guía: realizar preguntas clínicas, priorizarlas con la opinión de los pacientes, buscar documentos secundarios que la respondan, evaluar su calidad, y buscar estudios primarios solo en caso de necesitar completar la información.

Se realizó una búsqueda para localizar documentos secundarios (informes de agencias de evaluación, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas de la literatura, con y sin metanálisis). Se usaron las siguientes bases de datos: Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA), Cochrane Library, Centro para la Revisión de la Universidad de York (CRD), National Guideline Clearinghouse (NGC) y Guíasalud. Además se usó el metabuscador TRYP para localizar este tipo de documentos en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales que elaboran informes para sus sistemas sanitarios: National Institute of Clinical Excellence (NICE), Wessex Institute, King's Fund, Food and Drug Administration (FDA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI).

Las bases referenciales exploradas fueron Medline, EMBASE y Cinahl, construyéndose una estrategia de búsqueda general para Medline, y adaptándola después a los diferentes tesauros. En la **Tabla 1** se muestran los términos generales de búsqueda, y en la **Tabla 2** se muestran los filtros utilizados para localizar guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y estudios cualitativos.

TABLA 1. Estrategia de búsqueda general para Medline

| | |
|----|--|
| #1 | Terminal care/ or Hospice care/ or Palliative Care/ or Terminally Ill/ |
| #2 | ((((Palliative or "end of life" or terminal* or hospice) adj3 (treat* or car* or medicine or management)) or ((terminal* or irreversible or incurable or "end stage" or endstage) adj3 (ill* or patient* or disease*))) or "chronic pain" or constipation or nausea or vomit*).ti. |
| #3 | exp *Analgesics, Opioid/ or exp *Morphinans/ |
| #4 | (opiod* or opioid* or opiate? or morphin* or Alphaprodine or Buprenorphine or Butorphanol or Codeine or Fentanyl or Heroin or Hydromorphone or Meperidine or Methadone or Morphine or Nalbuphine or Opium or Oxycodone or Pentazocine or Propoxyphene or Dextropropoxyphene or Sufentanil or Tramadol).ti. |
| #5 | (#1 or #2) and (#3 or #4) |

TABLA 2. Filtros utilizados en Medline para localizar diferentes tipos de documentos

| Tipo de documento | Filtro utilizado |
|--|---|
| Guías de Práctica Clínica | guideline*.ti,pt,sh. or "practice guideline".pt. or "health planning".sh. or "consensus development conference".pt,sh. or "consensus development conference, nih".pt,sh. or "consensus statement".tw. |
| Revisiones Sistemáticas y Metanálisis | (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or reference list\$.ab. or bibliograph\$.ab. or hand-search\$.ab. or relevant journals.ab. or manual search\$.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/))) |
| Estudios Cualitativos | qualitative.ti. or Qualitative research/ or Nursing Methodology Research/ or Focus Groups/ or Discourse analysis.mp. or Content analysis.mp. or Anthropology, Cultural/ or Ethnology/ or Ethnonursing research.mp. or Constant comparative method\$.mp. or Qualitative validity. mp. or Purposive sample.mp. or Observation/ or Field stud\$.mp. or Theoretical sampl\$.mp. or Phenomenology. mp. or Phenomenological research.mp. or Life Change Events/ or Cluster sampl\$.mp. |

No se pusieron límites temporales ni de idioma a las búsquedas. De acuerdo con las preguntas elaboradas por el grupo se elaboraron los criterios para seleccionar los estudios que se muestran en la **Tabla 3**.

TABLA 3. Criterios de selección de estudios

| Criterios de inclusión | |
|--------------------------------|--|
| Tipo de documentos | <ul style="list-style-type: none">> Revisiones sistemáticas, con o sin metanálisis, consideradas de buena calidad> Guías de Práctica Clínica, basadas en la evidencia, recomendables o muy recomendables (con puntuaciones en AGREE >40)> Informes de evaluación de tecnologías o procedimientos basados en revisiones sistemáticas de la literatura |
| Población de referencia | <p>Pacientes con dolor (moderado o intenso) o disnea, con indicación de tratamiento con opioides, en las siguientes situaciones</p> <ul style="list-style-type: none">> Pacientes en situación terminal> Pacientes con enfermedad avanzada, de origen oncológico> Pacientes con enfermedad avanzada, de origen no oncológico |
| Tipo de resultados | |
| Intervención | <ul style="list-style-type: none">> Tratamiento con cualquier opiáceo, por cualquier vía y a cualquier dosis> Con o sin tratamiento coadyuvante> Comparado con cualquier otro tratamiento farmacológico |
| Criterios de exclusión | |
| | <ul style="list-style-type: none">> Anteriores a 2003 (5 últimos años)> Idiomas diferentes a los oficiales del estado español (español, euskera, catalán, gallego) o al inglés.> Claro conflicto de interés de los autores en sus declaraciones explícitas en las guías o las revisiones sistemáticas |

Se localizaron:

- > **10 Guías de Práctica Clínica**
 - 6 guías localizadas en la NGC (National Guideline Clearinghouse)
 - 2 guías localizadas en la British Pain Society
 - 1 guía localizada en Guíasalud
 - 1 guía localizada en el SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
- > **38 Revisiones Sistemáticas**
- > **41 Informes de evaluación de tecnologías sanitarias**
- > **Búsquedas en Bases Referenciales**
 - 40 guías de práctica clínica
 - 34 revisiones sistemáticas de la literatura
 - 9 estudios cualitativos

Todos estos documentos fueron revisados, por título y resumen, por dos revisores independientes, y en caso de duda se revisaron a texto completo y se recurrió a un tercer revisor en caso de discrepancia. Se usó un formulario en el que se incluyeron los criterios de inclusión y exclusión (**Tabla 3**), para disminuir la variabilidad.

Finalmente se seleccionaron 21 revisiones sistemáticas y 10 guías de práctica clínica.

Periodo de búsqueda: la fecha de cierre de la búsqueda es enero del 2008. Sin embargo, se ha mantenido un servicio de alerta bibliográfica hasta diciembre de 2009 con el objeto de incluir la bibliografía reciente más relevante de aparición posterior a la finalización de la búsqueda.

Paso 5: Evaluación de la calidad de los estudios y resumen de la evidencia para cada pregunta, siguiendo las recomendaciones GRADE.

Con objeto de asegurar el rigor y el proceso explícito de la evaluación de la evidencia de los resultados que aportaban los estudios, se optó por hacer una lectura crítica previa de cada uno de los documentos seleccionados, antes de realizar la evaluación de la calidad de la evidencia por cada resultado crítico, según establece el método GRADE.

Cada uno de los estudios seleccionados fue asignado a una pareja de revisores para realizar la evaluación crítica de su calidad. Se utilizó la plantilla CASPE¹⁹, en el caso de las revisiones sistemáticas de la literatura y el instrumento AGREE²⁰ para las guías de práctica clínica. Se realizó un taller formativo sobre evaluación crítica de revisiones sistemáticas y sobre la utilización del instrumento AGREE para garantizar el rigor en la evaluación y la homogeneidad de los criterios. Realizada la evaluación las puntuaciones obtenidas, en ambos casos, se incluyeron en una tabla de *Excel* para categorizar la calidad.

En el caso de las GPC las categorías utilizadas fueron:

| | |
|---|--|
| > | muy recomendada |
| > | recomendada |
| > | no recomendada o con información insuficiente |

En el caso de las RSL, a los resultados obtenidos por las parejas de evaluadores con las plantillas CASPE, se les asignaron, para cada pregunta, puntuaciones de:

| | |
|---|----------------------------|
| > | 0 (no o no se sabe) |
| > | 1 (si) |

Se obtuvieron puntuaciones globales entre 0 y 8 puntos y se clasificaron como de calidad alta, media o baja. Las revisiones de **calidad alta** corresponden a puntuaciones de 6 a 8, de **calidad media** de 3 a 5 y **baja** de 0 a 2. La puntuación media de las revisiones fue de 6,75, con un mínimo de 1 y un máximo de 8.

Estos resultados se compararon con los obtenidos por otro evaluador a través de la aplicación FL Crítica del grupo OSTEBA²¹ que es un procedimiento validado que utiliza un mayor número de **items** que CASPE y permite asignar tres categorías de calidad (alta, media, baja). Se compararon los resultados de los dos procedimientos y las discrepancias se discutieron y resolvieron entre los evaluadores participantes por consenso simple. (**Anexo 1**)

Resultados de la evaluación de la calidad:

- > Del total de 21 revisiones sistemáticas, se obtuvieron 7 revisiones consideradas como de **calidad alta**, 8 de **calidad media** y 6 de **calidad baja**.
- > De las 10 guías evaluadas, 2 se consideraron como **muy recomendadas**, 6 como **recomendadas** y 2 como **no recomendada** (según AGREE).

De la alerta bibliográfica mantenida hasta diciembre de 2009, se obtuvieron 6 documentos a tener en cuenta para la elaboración de las recomendaciones: 6 ECA y 1 RSL. Su calidad fue evaluada por 2 revisores y sus resultados se suministran en la Tabla GRADE profile del **Anexo 1**.

Paso 6: Juicios sobre la calidad de la evidencia para los resultados críticos, según método GRADE y valoración global de la calidad de la evidencia.

Para la realización de los juicios sobre la calidad de la evidencia se seleccionaron las RSL que obtuvieron una **calidad media o alta**. Apoyándose, así mismo en las GPC valoradas como **recomendadas y muy recomendadas**.

Para los resultados priorizados como **críticos o muy críticos**, fueron analizándose cada uno de los factores que GRADE establece que pueden elevar o disminuir la calidad la evidencia. Se utilizaron las plantillas GRADE y se extrajeron los datos y la magnitud de los resultados según las plantillas GRADE Profile. Posteriormente, se realizó la valoración de la calidad de la evidencia global (**Anexo 1**).

Esta información se contrastó con los resultados de otras GPC y con las recomendaciones relacionadas con cada una de las preguntas y el conjunto de la información obtenida, se presentó al grupo elaborador para valorar, finalmente, la calidad global de la evidencia para cada una de las preguntas y resultados priorizados.

Paso 7: Formulación de recomendaciones.

Una vez presentadas las evidencias para cada pregunta y resultado, se solicitó al grupo que redactara una o varias recomendaciones para cada una de las preguntas y que se asignara la fuerza de la recomendación en base a cuatro criterios:

- > **El balance entre riesgos y beneficios:**
 - a. balance claro a favor o en contra
 - b. balance equilibrado a favor o en contra
- > **La calidad de la evidencia: muy alta, alta, baja, muy baja**
- > **Los valores y preferencias de los pacientes (existencia o no de variabilidad mayor del 10 %)**
- > **El balance entre costes y beneficios (consumo de recursos en relación a los beneficios que provocará la recomendación).**

Para cada recomendación se asignó una categoría de **fuerte o débil y a favor o en contra** utilizando una plantilla con dichos criterios que se adjunta en el **Anexo 1**.

Se procedió a la discusión de cada una de las recomendaciones elaboradas y a su votación en las reuniones del grupo. Hubo una mayoría superior a 2/3 de las personas a favor de la asignación de la fuerza de las recomendaciones para todas las recomendaciones elaboradas, exceptuando la primera recomendación en la que 5 personas se inclinaron por una recomendación **fuerte a favor** y 6 por una recomendación **débil a favor**. Las discrepancias se relacionaron con la importancia asignada a las posibles diferencias en costes entre las distintas opciones, y a las opiniones sobre las preferencias de los pacientes, aunque por un voto de diferencia, finalmente se asignó una recomendación **débil a favor**.

Se ha realizado una revisión externa, por profesionales expertos en metodología, y por las distintas Sociedades Científicas:

- > Asociación Andaluza de Enfermería Comunitaria (ASANEC)
- > Asociación de Enfermeras de Hospitales de Andalucía (ASENHOA)
- > Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL)
- > Asociación Andaluza del Dolor (AAD)
- > Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)
- > Asociación Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria (AAFAP)
- > Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC)
- > Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
- > Sociedad Andaluza de Cancerología (SAC)

Procedimientos de actualización de la GPC.

La actualización de la GPC es un aspecto fundamental que debe ser abordado para mantener la vigencia y la calidad de sus recomendaciones. Siguiendo el Manual de actualización de GPC del MSPS²², aunque no existen muchos estudios al respecto, se estima que el plazo en el que una GPC queda obsoleta es entre tres y cinco años, por lo que transcurrido este periodo debe ser actualizada. Para ello vamos a asumir 2 momentos claramente diferenciados:

- > **La monitorización**
- > **La actualización propiamente dicha.**

Para la actualización de esta GPC se llevará a cabo una monitorización periódica, mediante la realización anual, durante 4 años de:

- > **búsqueda focalizada, repitiendo la estrategia de búsqueda inicial.**
- > **Recopilación de alertas de organismos reguladores.**
- > **Recopilación de información de expertos**
- > **Análisis del contexto sanitario**

Esto permitirá valorar la necesidad de realizar una actualización completa, parcial, sin modificaciones o retirarla tras finalizar el periodo de vigencia.