



Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA

METODOLOGÍA DE ACTUALIZACIÓN

2022-2024



EDITA Y DISTRIBUYE

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

C/ Campezo 1, edificio 8, 28022, Madrid

CAPÍTULOS DE ODONTOLOGÍA DE LA GUÍA TERAPÉUTICA PRAN DEL SNS (ACTUALIZACIÓN 2024)

NIPO: 134-24-023-0.

www.resistenciaantibioticos.es

pram@aemps.es

1. Introducción

El presente documento recoge la metodología utilizada para la **Actualización de la Guía Terapéutica Antimicrobiana 2018 del Sistema Nacional de Salud** (GTA 2018) (1). La metodología desarrollada está basada en el Manual metodológico para la elaboración de guías de práctica clínica (GPC) en el Sistema Nacional de Salud (SNS) publicado en el año 2016 (GuíaSalud 2016) (2), el manual GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group methodology*) (Manual GRADE 2013) (3) y el enfoque GRADE-ADOLPMENT (GRADE Adolpment 2017) (4), complementada con la consulta de otros manuales de organizaciones relevantes en el desarrollo de GPC y evaluación de tecnologías sanitarias (Manual NICE 2019; SIGN 50 2019; KCE 2017) (5,6,7).

2. Metodología de elaboración

La actualización de cada capítulo se lleva a cabo en diferentes fases, detalladas a continuación: constitución de los grupos de actualización, formulación y priorización de las preguntas, búsqueda y revisión de la literatura, selección, evaluación y síntesis de la evidencia, formulación de las recomendaciones y revisión externa.

2.1 Constitución de los grupos de actualización y descripción de las tareas de cada grupo.

En la actualización de cada capítulo intervienen los siguientes participantes.

- Unidad de Coordinación del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). Coordinación general de los grupos de trabajo.
- Coordinación Científica de la Guía. Coordinación de los grupos de trabajo de expertos clínicos y expertos metodológicos.
- La Unidad de Coordinación del PRAN y la coordinación científica de la Guía intervienen en la conformación del grupo de expertos que participan en cada capítulo, así como en el establecimiento de prioridades que son consensuadas con el Grupo Coordinador de la Guía.
- Grupo de expertos clínicos con labor asistencial en las áreas de interés. Uno de los componentes del grupo es nombrado coordinador de capítulo. El grupo de expertos decide los desenlaces de interés para cada una de las preguntas

abordadas, revisa los materiales metodológicos aportados por el grupo de expertos metodológicos (pudiendo aportar otros documentos relevantes para los aspectos valorados) y decide si la recomendación se mantiene vigente o se actualiza, en función de la evidencia disponible y los ítems valorados por la metodología GRADE. En el caso de tratarse de nuevas preguntas no incluidas en la GTA 2018, la metodología de trabajo es la misma, construyéndose las recomendaciones de *novo*.

- Grupo de profesionales metodólogos, compuesto por expertos en elaboración de Guías de Práctica Clínica y en metodología GRADE, así como especialistas documentalistas. Este grupo elabora los documentos y marcos de síntesis de la evidencia y materiales metodológicos de todos los capítulos actualizados y los que fueran de nueva elaboración.

2.3 Priorización y formulación de las preguntas.

La versión anterior de la GTA, publicada en el año 2018 constituye el punto de partida para la formulación de las preguntas clínicas consideradas prioritarias para ser actualizadas y para desarrollar preguntas de *novo* relevantes para la práctica clínica, sobre la base del criterio del grupo de expertos constituido para cada capítulo, el cual determina la idoneidad y necesidad de actualización de las preguntas.

Las preguntas clínicas priorizadas se trasladan a un formato PICOd (pacientes, intervenciones, comparador, desenlaces (“*outcomes*”) y diseño de los estudios de interés) estructurado, donde se definen de manera exhaustiva sus componentes, población, intervención, comparador, desenlaces claves e importantes para la toma de decisiones y diseño de los estudios de interés.

2.4 Búsquedas bibliográficas y criterios de selección de la evidencia científica

Para cada pregunta de interés se desarrollan estrategias de búsqueda bibliográfica orientadas a localizar GPC, informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y estudios originales, con el objetivo de localizar la evidencia más relevante y reciente.

Las estrategias de búsqueda se diseñan a partir de una descripción explícita y concreta de los componentes de la pregunta PICOd, complementada con términos localizados en documentos testigos procedentes de una búsqueda preliminar. Para

la identificación de los estudios se emplea lenguaje controlado (descriptores) y terminología libre, adaptando la estrategia inicial a la sintaxis de cada base de datos.

A las búsquedas elaboradas se les aplica un límite por idioma (español, inglés o francés) y un límite temporal desde la última fecha de actualización para cada capítulo (fecha indicada en el apartado de metodología de la actualización de la GTA 2018). En las preguntas elaboradas de *novo* no se establece límite temporal en la búsqueda bibliográfica. Las estrategias utilizadas se incorporan en un anexo en los materiales metodológicos desarrollados.

Además, se realiza una búsqueda de literatura gris con el objetivo de localizar documentos institucionales, especialmente relacionados con el tratamiento de enfermedades infecciosas, el uso de antimicrobianos y las resistencias a los antimicrobianos. Se puede complementar con búsquedas manuales secundarias de referencias, localizadas en los artículos obtenidos mediante las estrategias anteriormente descritas y con documentos relevantes facilitados por los expertos clínicos, así como la consulta de fuentes específicas adaptadas a cada pregunta planteada.

La fecha de realización de las búsquedas se incluye en los materiales metodológicos elaborados.

En el Anexo 1 se incorpora el listado general de las fuentes consultadas comunes a todas las preguntas.

Selección de la evidencia

La selección de la literatura para responder a las preguntas de investigación se lleva a cabo en varias etapas consecutivas.

Las referencias bibliográficas se gestionan mediante el software *Covidence systematic review* (8). Tras la eliminación de todos los duplicados, se realiza el filtrado de los documentos a título/resumen aplicando los criterios de inclusión y exclusión definidos para cada una de las preguntas y, posteriormente, a texto completo, para seleccionar aquellos que cumplan los criterios para ser incluidos en la síntesis de resultados.

Los resultados de las búsquedas se analizan por dos evaluadores, pudiendo disponer de un tercer evaluador en caso de discrepancias no resueltas.

Los criterios de inclusión para la selección de los documentos se basan en los componentes de la pregunta PICOd. En el Anexo 1 se incluyen los criterios de exclusión que se utilizan de manera general para todas las preguntas.

2.5 Evaluación y síntesis de la evidencia científica

La evaluación de la calidad de los documentos se realiza con instrumentos específicos para cada diseño de estudio.

El instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) se utiliza para la evaluación de las GPC (9). Se requieren unos criterios de calidad para que una GPC sea seleccionada —puntuación mínima de 60% en al menos 3 dominios entre los que estén incluidos el rigor y la independencia editorial, tal como se realizó en la GTA 2018 — y que el alcance coincida con el alcance determinado por la pregunta en formato PICOd. Los desacuerdos se discuten y revisan hasta llegar a una calificación definitiva.

Las RS se evalúan con AMSTAR-2 (*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*) (10). Los requisitos establecidos para incluir una RS en la síntesis de evidencia son los siguientes: población e intervención que abarque la población e intervención de la pregunta de interés, búsqueda realizada en más de una base de datos, criterios de inclusión y exclusión formulados con claridad y evaluación de la calidad de los estudios incluidos. En caso de cumplir los requerimientos descritos, las tablas de resultados pueden ser adoptadas o adaptadas, o bien se identifican los estudios primarios de la revisión sistemática, en función de la respuesta requerida. En determinadas preguntas cabe la posibilidad de utilizar la evaluación de la calidad y metaanálisis realizados en la RS seleccionada, una vez que se comprueba que cumplen los criterios de calidad establecidos.

En los estudios primarios se utilizan instrumentos de evaluación específicos para cada tipo de estudio. La herramienta de la Colaboración Cochrane propuesta en el Manual metodológico para la elaboración de GPC en el SNS (GuíaSalud 2016) se utiliza para la evaluación del riesgo de sesgo de ECA (2); en los estudios no aleatorizados se analizan las principales fuentes de sesgo descritas en el Manual GuíaSalud, basadas en la herramienta ACROBAT-NRSI (11), los estudios de pruebas diagnósticas se evalúan con QUADAS-2 (12) y la herramienta CASPe se utiliza para la evaluación de estudios cualitativos (13).

Para realizar la síntesis de evidencia se elaboran perfiles de evidencia y marcos “de la Evidencia a la Decisión” (EtD), utilizando el software GRADEpro-GDT (14).

El método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) se utiliza para la evaluación de la calidad o confianza de cada uno de los desenlaces incluidos en el perfil de evidencia (3).

Cuando las recomendaciones revisadas no son modificadas se mantiene el formato y la evaluación de la calidad basada en la clasificación SIGN utilizada en la versión anterior de la guía, tal como se acordó por el grupo de coordinación para la actualización de la GTA y que está recogida en el documento metodológico de referencia para los autores de la actualización de la GTA.

En el anexo 2 se incluye la clasificación GRADE de la calidad de la evidencia y los principales factores determinantes para su evaluación.

3 Elaboración de recomendaciones.

En los materiales metodológicos se expone la información relacionada con la pregunta o preguntas de interés: pregunta PICOd, búsqueda de documentos, resultados, recomendaciones incluidas en la GTA 2018, perfiles de evidencia y marcos EtD en los que se incluye una propuesta de recomendación y un resumen de juicios.

Estos materiales elaborados por el grupo metodológico se envían al Grupo de Actualización de la Guía (GAG), y se utilizan en las reuniones de trabajo como ayuda para tomar la decisión acerca de actualizar la recomendación.

A los componentes del GAG les corresponde cumplimentar las decisiones sobre cada uno de los criterios contenidos en el marco EtD, así como las decisiones explícitas en el resumen de juicios incluido en el material metodológico. Además, se les solicita que resuelvan si la propuesta de recomendación es ADOPTADA, ADAPTADA, o bien redactar una recomendación de *novo*. Se considera un acuerdo del 70 % de votos para aprobar las decisiones sobre cada una de las recomendaciones.

Una vez finalizado el proceso de revisión de la evidencia disponible, las recomendaciones pueden ser clasificadas en los 4 tipos siguientes:

- *Recomendaciones nuevas.*
- *Recomendaciones revisadas y modificadas.*
- *Recomendaciones revisadas y no modificadas.*
- *Recomendaciones retiradas.*

4 Registro de preguntas y recomendaciones revisadas

La guía incorpora un registro de las preguntas y recomendaciones que han sido revisadas, detallando las recomendaciones actualizadas, adaptadas, adoptadas o elaboradas de *novo*. La información recopilada se traslada a un documento que se elabora de forma individualizada para cada capítulo.

5 Revisión externa

La revisión externa de la documentación se lleva a cabo una vez que el grupo de actualización de la guía considere definitivo el material metodológico que contiene la síntesis de evidencia, marco EtD y recomendaciones actualizadas o recomendaciones elaboradas de *novo*. Los profesionales expertos clínicos y metodológicos que participan en la revisión externa son propuestos por las diferentes sociedades científicas involucradas en el tema objeto de la guía, así como por el propio grupo de actualización de la GTA 2018.

6 Declaración de conflicto de intereses

Una declaración de conflicto de intereses es firmada por los miembros de los grupos implicados en la actualización de la GPC, así como por los profesionales que realizan las revisiones externas, y por los miembros del Grupo Coordinador de la Guía. La gestión de los potenciales conflictos de intereses se realiza desde la Unidad de Coordinación del PRAN.

7 Bibliografía

1. Coordinadora: R. Fernández Urrusuno. Grupo de Trabajo de la Guía. Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe, 3ª edición, Sevilla. Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe, 2018. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guia terapeutica aljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/>
2. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [Febrero 2018]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/egpc/manual-elaboracion-introduccion/>
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
4. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, Brignardello-Petersen R, Neumann I, Falavigna M, Alhazzani W, Santesso N, Zhang Y, Meerpohl JJ, Morgan RL, Rochweg B, Darzi A, Rojas MX, Carrasco-Labra A, Adi Y, AlRayees Z, Riva J, Bollig C, Moore A, Yepes-Nuñez JJ, Cuello C, Waziry R, Akl EA. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. J Clin Epidemiol. 2017 Jan;81:101-110. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27713072.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE Guidelines: The Manual. London: NICE; October 2014. Last Update 2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg20>
6. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh (UK): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2019
7. Processbook.kce.be. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); c2012. Available from: <https://processbook.kce.be>
8. Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. Available at www.covidence.org

9. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K; AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Mar 8;352:i1152. doi: 10.1136/bmj.i1152. Erratum in: *BMJ*. 2016 Sep 06;354:i4852. PMID: 26957104; PMCID: PMC5118873.
10. Shea, B. J. et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)* 358, j4008–j4008 (2017).
11. Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI). Version 1.0.0, 24 September 2014 [07/10/2014]. Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/>.
12. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, y col. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. Oct 18 2011;155(8):529-536
13. Critical Appraisal Skills Programme. (2020). CASP qualitative studies checklist. Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
14. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. [Internet]. McMaster University. 2020. Available from: <https://gradepro.org>

8 Autores

Trinidad Sabaleta Moya. Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-AETSA, Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud-FPS.

Juan Antonio Blasco Amaro. Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-AETSA, Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud-FPS.

Maria Piedad Rosario Lozano. Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-AETSA, Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud-FPS.

ANEXOS

Anexo 1. Fuentes de información de evidencia

- Para la revisión de la evidencia científica se lleva a cabo una búsqueda bibliográfica en las **bases de datos referenciales** *Medline* (without Revisions, Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print March, Ovid MEDLINE Daily Update March), *Embase* (Excerpta Medica DataBase), *Cochrane Library* (Cochrane Review Database), *INAHTA* (International HTA Database), *CINHAL* (Ebscohost) y *WOS* (SCI).
- Con objeto de identificar documentos publicados en **otras fuentes**, así como informes, guías de práctica clínica, documentos de sociedades científicas o agencias estatales e internacionales, se consultan los siguientes recursos:
- Tripdatabase, NICE Evidence Search, Epistemonikos, RedETS (Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), GIN (Guideline International Network), GuíaSalud, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), ECRI Guidelines Trust, CMA Infobase (Canadian Medical Association Infobase), Top Alberta, Alberta - Toward Optimized Practice, Australian Clinical Practice Guidelines, British Columbia - Guidelines and Protocol Advisory Committee (GPAC), Singapore - Ministry of Health Singapore Practice Guidelines, Guideline Advisory Committee (GAC) (Ontario), New Zealand - Guidelines Group (NZGG)- GUIDELINECENTRAL, Registered Nurses' Association of Ontario – Nursing Best Practice Guidelines, US- Preventive Services Task Force (USPSTF), US- Clinical Practice Guidelines at University of California, Ministry of Health Sri Lanka AND Ceylon College of Physicians, The Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS), CEP (Centre for Effective Practice), Organización Mundial de la Salud (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Se consultan fuentes de información para recuperar ensayos clínicos, en caso de ser necesarios, tales como directorios y repositorios. Entre ellos: ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ISRCTN Registry y Registro Español de Estudios Clínicos (Reec).
- Adicionalmente se consultan para cada pregunta páginas web específicas de **sociedades científicas a nivel nacional** (Asociación Española de Pediatría (AEP),

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPAP), Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC), Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP-AEP), Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria (SEMPSPH), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), otras sociedades científicas que puedan estar implicadas en capítulos concretos, y finalmente, **sociedades científicas a nivel internacional** (*International Society for Infectious Diseases* (ISID), *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), entre otras).

Criterios de exclusión de los documentos identificados y revisados

- Documentos que no incluyen en el título o resumen la intervención.
- Estudios con un tamaño de muestra inferior a 20 pacientes.
- Estudios realizados en animales, ex vivo o con modelos de simulación.
- Estudios preclínicos o subpoblaciones de estudios.
- Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas de campo y comunicaciones a congresos.
- Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, francés, italiano o portugués.
- Respecto a los documentos de síntesis de evidencia, se excluyen aquellos que no cumplen unos criterios de calidad preestablecidos. Para las GPC se considera como requisito de calidad una puntuación mínima en AGREEII del 60% en al menos 3 dominios entre los que deben estar incluidos el rigor y la independencia. Para las revisiones sistemáticas se considera como requisito de calidad la ausencia de errores claves en las 16 preguntas incluidas en AMSTAR 2.

Anexo 2 Clasificación de la calidad de la evidencia y los principales factores determinantes según GRADE.

Clasificación para la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

Alta	Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
Baja	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
Muy Baja	Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

Factores que modifican la calidad de la evidencia según GRADE

Factores que permiten bajar la calidad de la evidencia	
Limitaciones en el diseño o ejecución de los estudios (riesgo de sesgos)	↓ 1 ó 2 grados
Inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios	↓ 1 ó 2 grados
Disponibilidad de evidencia indirecta	↓ 1 ó 2 grados
Imprecisión de los estimadores del efecto	↓ 1 ó 2 grados
Sospecha de sesgo de publicación	↓ 1 grado
Factores que permiten aumentar la calidad de la evidencia	
Magnitud del efecto importante	↑ 1 ó 2 grados
Gradiente dosis-respuesta	↑ 1 grado
Impacto de las variables de confusión plausibles	↑ 1 grado