

Marc GRADE de l'evidència a la decisió (EtD): un enfocament sistemàtic i transparent per prendre decisions sanitàries ben informades. 2: Guies de pràctica clínica*

Pablo Alonso-Coello^{1,2}, Andrew D. Oxman³, Jenny Moberg³, Romina Brignardello-Petersen^{2,4}, Elie A. Akl^{2,5}, Marina Davoli⁶, Shaun Treweek⁷, Reem A. Mustafa^{2,8}, Per O. Vandvik³, Joerg Meerpohl⁹, Gordon H. Guyatt^{2,10}, Holger J. Schünemann^{2,10} i el GRADE Working Group**

¹Centre Cochrane Iberoamericà. CIBERESP-IIB Sant Pau. Barcelona. Espanya; ²Departament d'Epidemiologia Clínica i Bioestadística. McMaster University. Hamilton. Canadà; ³Global Health Unit. Norwegian Institute of Public Health. Oslo. Noruega; ⁴Unitat d'Odontologia Basada en l'Evidència. Facultat d'Odontologia. Universidad de Chile. Santiago. Xile; ⁵Departament de Medicina Interna. Unitat d'Epidemiologia Clínica. American University of Beirut Medical Center. Beirut. Líban; ⁶Departament d'Epidemiologia. Lazio Regional Health Service. Roma. Itàlia; ⁷Unitat de Recerca de Serveis de Salut. University of Aberdeen. Aberdeen. Regne Unit; ⁸Departament de Medicina. University of Missouri-Kansas City. Kansas City. Missouri. EUA; ⁹Cochrane Germany. Centre Mèdic. University of Freiburg. Facultat de Medicina. University of Freiburg. Alemanya; ¹⁰Departament de Medicina. McMaster University. Hamilton. Canadà.

Introducció

Els metges sovint s'enfronten a situacions en què es pot optar entre dues o més accions. Cada alternativa acostuma a tenir diferents avantatges i desavantatges, que impliquen diferències en l'efectivitat, els efectes adversos, els costos i altres factors (criteris). Per prendre una decisió, els metges es basen en les recomanacions de les guies de pràctica clínica, altres recomanacions (com les de col·legues o experts) o procediments implícits per prendre decisions, com els basats en l'experiència personal o en el que fan altres. Per tal de garantir la confiança, les guies de pràctica clínica les elaboren panels (grups d'experts) amb coneixements, perspectives i habilitats rellevants, estan basades en la millor evidència disponible i s'elaboren d'una manera sistemàtica¹⁻⁴.

En el primer article d'aquesta sèrie (www.academia.cat/files/499-434-FITXER/roda1.pdf) vam descriure els marcs GRADE de l'evidència a la decisió (EtD) i la seva lògica per a diferents tipus de decisions⁵. En aquest segon article descrivim l'ús dels marcs EtD per a les recomanacions clíniques i la manera en què aquests poden ajudar els metges i els pacients que utilitzen aquestes recomanacions.

Utilitzarem l'escenari de la Taula 1 per il·lustrar l'ús dels marcs EtD per a les recomanacions clíniques⁶⁻⁸. La

pregunta plantejada aquesta vegada va ser: "Els pacients amb fibril·lació auricular i risc moderat de patir ictus, i que actualment reben warfarina, han de canviar-se a dabigatran?". El panel va especificar els detalls de la pregunta: població, intervenció, comparació i *outcomes* (resultats o desenllaços) (PICO)⁹, l'àmbit al qual s'adreça la recomanació i la perspectiva que s'ha adoptat (Taula 2).

Conceptes bàsics

- Els metges no disposen del temps ni dels recursos per considerar l'evidència subjacent en les nombroses decisions que han de prendre diàriament. En conseqüència, depenen de les recomanacions de les guies de pràctica clínica.
- Els panels de les guies han de tenir en compte tots els criteris rellevants que influeixen en una decisió o recomanació de manera estructurada, explícita i transparent, i proporcionar als metges recomanacions que es puguin dur a terme.
- El grup de treball GRADE ha desenvolupat marcs de l'evidència a la decisió (EtD) per als diferents tipus de recomanacions o decisions.
- L'objectiu dels marcs EtD és ajudar els panels a utilitzar l'evidència d'una manera estructurada i transparent per informar les decisions de les recomanacions clíniques, les decisions de cobertura sanitària i les recomanacions o decisions del sistema sanitari o de la salut pública. En aquest article descriurem els marcs EtD per a les recomanacions de pràctica clínica.
- L'estructura general d'un marc EtD per a recomanacions clíniques és similar a la dels marcs EtD per a altres recomanacions i decisions, i inclou la formulació de la pregunta, l'avaluació dels diferents criteris i les conclusions.
- Les recomanacions clíniques requereixen que els criteris es considerin de forma diferent, depenent de si s'adopta

Correspondència: Dr. Pablo Alonso-Coello
Centre Cochrane Iberoamericà
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Antoni M. Claret, 167
08025 Barcelona
Tel. 935 537 832
Fax 935 537 809
Adreça electrònica: palonso@santpau.cat

una perspectiva individual o poblacional. Per exemple, des de la perspectiva individual, les despeses personals són un aspecte important a tenir en compte, mentre que des de la perspectiva poblacional són més importants l'ús de recursos (no només les despeses personals) i el cost-efectivitat.

- Són també importants des de la perspectiva poblacional l'equitat, l'acceptabilitat i la factibilitat, mentre que la importància d'aquests criteris acostuma a ser limitada en el cas de la perspectiva individual.
- Els subgrups específics per als quals es poden necessitar recomanacions han d'estar clarament identificats i considerats amb relació a cada criteri, ja que els judicis poden variar entre subgrups.

TAULA 1. Situació clínica

La warfarina redueix el risc d'ictus isquèmic en pacients amb fibril·lació auricular, però augmenta el risc d'hemorràgia i es necessita fer anàlisis de sang i visites clíniques freqüents per monitorar l'INR (sigla de l'anglès *International Normalized Ratio*) i ajustar la dosi. L'apixaban, el dabigatran i el rivaroxaban són anticoagulants nous de dosis fixes que s'han comparat amb la warfarina en assaigs amb assignació aleatòria⁶⁻⁸.

El dabigatran és un inhibidor directe de la trombina. L'assaig RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) va ser un estudi internacional multicèntric amb assignació aleatòria, en què 18.113 pacients amb fibril·lació auricular amb alt risc de patir ictus (puntuació ≥ 1 en l'escala CHADS₂) van ser assignats a l'atzar a rebre dabigatran a dosis baixes (110 mg dues vegades al dia) o dosis altes (150 mg dues vegades al dia) o una dosi ajustada de warfarina⁶. La mitjana de seguiment va ser de 2 anys. Els resultats van ser millors amb la dosi alta de dabigatran.

Un panel del programa de guies del sistema nacional de salut del Regne Unit es fa la següent pregunta: "En pacients amb un risc de moderat a alt de patir un ictus, s'ha d'usar dabigatran o warfarina per a la fibril·lació auricular?"

El marc EtD per a les recomanacions clíniques es va desenvolupar com a part del projecte DECIDE mitjançant un procés iteratiu¹⁰⁻¹². El punt de partida dels marcs EtD per a les recomanacions clíniques va ser la metodologia del grup de treball GRADE per passar de l'evidència a la recomanació clínica¹³⁻¹⁵. Es va continuar desenvolupant el marc EtD per a recomanacions clíniques prenent com a base revisions de la literatura rellevant i manuals per elaborar guies clíniques, mitjançant pluja d'idees i debat entre els autors, comentaris dels grups d'interès, fent proves d'usuari i aplicant el marc a una sèrie de recomanacions en tallers i guies reals. Els mètodes usats per al desenvolupament dels marcs EtD estan disponibles amb més detall en el protocol del projecte DECIDE¹⁰. L'Annex 1 en línia conté un glossari amb la terminologia emprada en els marcs EtD.

TAULA 2. Marc de l'evidència a la decisió (EtD): formulació de la pregunta*

Els pacients amb fibril·lació auricular i un risc de moderat a alt de patir ictus, que actualment reben warfarina, s'han de canviar a dabigatran?

Problema: pacients amb fibril·lació auricular i un risc d'ictus de moderat a alt que reben warfarina.

Intervenció: 150 mg diaris de dabigatran.

Comparació: warfarina.

Resultats o desenllaços principals: mort, ictus, sagnat greu, infart de miocardi, càrrega terapèutica.

Marc: àmbit amb importants recursos.

Perspectiva: sistema sanitari.

Subgrups: pacients ben controlats amb warfarina.

Antecedents: la warfarina redueix el risc de patir un ictus isquèmic en pacients amb fibril·lació auricular, però augmenta el risc d'hemorràgia i requereix que es realitzin anàlisis de sang i visites clíniques freqüents per monitorar l'INR i ajustar la dosi. L'apixaban, el dabigatran i el rivaroxaban són anticoagulants nous que s'administren per via oral i a dosis fixes, i que s'han comparat amb la warfarina en assaigs amb assignació aleatòria⁶⁻⁸.

El dabigatran és un inhibidor directe de la trombina. L'assaig RE-LY va ser un assaig internacional multicèntric amb assignació aleatòria, en què 18.113 pacients amb fibril·lació auricular amb alt risc de patir ictus (puntuació ≥ 1 en l'escala CHADS₂) van ser assignats a l'atzar a rebre dabigatran a dosis baixes (110 mg dues vegades al dia) o dosis altes (150 mg dues vegades al dia) o una dosi ajustada de warfarina⁶. La mitjana de seguiment va ser de 2 anys. Els resultats van ser millors amb la dosi alta de dabigatran.

* Els models usats per als marcs estan adaptats per a tipus específics de decisions. El que aquí es mostra és per a una recomanació clínica des d'una perspectiva poblacional.

L'estructura general dels marcs EtD és la mateixa per a les recomanacions clíniques, les decisions de cobertura sanitària i les recomanacions, i les decisions sobre el sistema sanitari o la salut pública⁵. Els marcs EtD inclouen tres seccions principals: formulació de la pregunta, avaluació de l'evidència i consideracions addicionals de cada criteri, i conclusions. L'Annex 2 en línia és un exemple de marc EtD per a la situació de la Taula 1. En aquest article ens centrem en elements dels marcs EtD per a les recomanacions clíniques que són especialment rellevants per als metges i els pacients.

Formulació de la pregunta

Quan es formulen preguntes rellevants, els panels han d'especificar els pacients, la intervenció, la comparació i els *outcomes* (resultats o desenllaços) (PICO)⁹, així com la seva perspectiva, els subgrups per als quals els judicis i les

recomanacions de l'evidència pot diferir de la recomanació general, i els àmbits als quals es dirigeix la recomanació.

Els panells de les guies no acostumen a ser explícits sobre la perspectiva que adopten, la qual cosa pot comportar recomanacions confuses i, de vegades, inapropiades. Per exemple, des de la perspectiva del pacient, el fet que l'efecte desitjat net d'una intervenció com el dabigatran compensi les despeses personals que costa pot ser crucial per prendre una decisió; això pot ser un problema si el govern o l'asseguradora no paguen el cost complet del fàrmac o si la cobertura sanitària és limitada. Els recursos totals que s'han necessitat (a part de les despeses personals), el cost-efectivitat (des de la perspectiva poblacional) i l'impacte sobre l'equitat probablement no siguin crucials en la presa de decisions personals. No obstant això, des de la perspectiva poblacional, com la del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), les decisions afecten l'ús dels limitats recursos sanitaris. Els recursos necessaris totals, el cost-efectivitat (des d'una perspectiva més àmplia que la del pacient), l'equitat, l'acceptabilitat i la viabilitat poden determinar una recomanació. Si es tenen en compte perspectives diferents es poden formular recomanacions diferents. Per exemple, des de la perspectiva poblacional, el panel pot recomanar l'ús restringit d'anticoagulants nous per a pacients amb fibril·lació auricular atès el seu alt cost i el petit augment dels efectes desitjats en pacients ben controlats amb warfarina (el comparador). D'altra banda, des d'una perspectiva individual, en un escenari de despeses personals baixes (pacients a qui l'asseguradora paga la major part o tot el cost dels nous anticoagulants), el panel pot recomanar els nous anticoagulants perquè la càrrega (terapèutica) és menor que la de la warfarina, la qual suposa una administració diària, limitacions en l'estil de vida, restriccions dietètiques, visites clíniques i anàlisis de sang freqüents.

L'àmbit de la institució que formula una recomanació acostuma a determinar la perspectiva que adopta un panel. Per exemple, una organització nacional com el NICE pot adoptar la perspectiva del govern o del ministeri de sanitat, atesa la seva obligació de garantir l'ús òptim del pressupost en salut del país. D'altra banda, una associació de professionals pot adoptar la perspectiva individual per orientar els pacients i el personal sanitari en la presa de decisions sobre un pacient.

Les recomanacions poden diferir entre els subgrups de població que en principi es tenen en compte en formular la pregunta. Això pot ser degut a les diferències entre les persones (diferències en el risc inicial segons el valor obtingut en l'escala CHADS₂), entre les intervencions (dosi o fàrmacs diferents dins d'una mateixa classe), entre les comparacions (diferents nivells de control de l'INT amb warfarina) o entorns diversos (com diferències en l'accés a les unitats de trombosi)¹⁶. En el cas de la pregunta de

la Taula 2, el panel va posar una atenció especial en els pacients amb bon control de l'INR. El raonament és que aquests pacients presenten millors resultats que els pacients amb mal control de l'INR. En conseqüència, els efectes desitjables del dabigatran són menors en comparació als de la warfarina¹⁶.

Avaluació dels criteris tinguts en compte

Els marcs EtD per a recomanacions clíniques des de la perspectiva poblacional inclouen 12 criteris. En les recomanacions des de la perspectiva del pacient individual, alguns criteris s'apliquen de manera diferent (Taula 3 en línia). L'equip tècnic o el panel poden usar l'evidència de revisions sistemàtiques o d'estudis individuals en els quals basar els judicis sobre els efectes de la intervenció i altres criteris. Per exemple, poden utilitzar un estudi epidemiològic sobre el risc inicial d'un desenllaç en el context (o contextos) d'interès, una revisió sistemàtica o, de vegades, un estudi individual dels efectes d'una intervenció quan no hi hagi res més disponible, una revisió sistemàtica o un estudi individual sobre el valor que donen les persones als resultats, o una anàlisi econòmica.

S'ha de referenciar la font de l'evidència resumida en el marc i també s'han de notificar les limitacions de com s'ha resumit l'evidència, en particular quan la font no és una revisió sistemàtica. Si l'equip tècnic no troba evidència per a un criteri, ha de notificar la manca d'evidència i incloure en l'apartat "Consideracions addicionals" qualsevol informació o assumpte rellevant que s'hagi tingut en compte per realitzar un judici.

Els equips tècnics i els panells poden reduir la feina que suposa preparar els marcs. Per exemple, en una guia sovint passa que les revisions sistemàtiques individuals responen a un o més dels criteris de diversos marcs EtD. També poden duplicar els marcs de manera electrònica⁵ i evitar la necessitat de repetir el treball. En altres casos, des del principi de la síntesi de l'evidència pot estar clar que no cal revisar l'evidència per a alguns criteris. Per exemple, si la certesa (qualitat o confiança) de l'evidència és alta pel que fa a danys importants i pocs beneficis, la direcció i la força de la recomanació poden ser clares i, per tant, seria innecessari revisar l'evidència dels altres criteris. Això pot funcionar també en direcció contrària. Per exemple, un panel encarregat de formular recomanacions sobre el finançament de tecnologies sanitàries va considerar recentment el trasplantament de microbiota fecal per a la infecció recurrent per *Clostridium difficile*. Davant l'aclaparadora evidència sobre l'important benefici que suposava per a aquesta malaltia tan greu i costosa, i amb efectes adversos mínims, no va ser necessari tenir en compte altres criteris de manera tan detallada. En aquestes circumstàncies, els panells poden tenir en compte ràpidament la resta dels criteris sense haver de revisar l'evidència de forma siste-

màtica i proporcionar el raonament en l'apartat "Consideracions addicionals".

Les consideracions addicionals poden incloure:

- Una altra evidència, com les estimacions de dades recollides sistemàticament.

- Conseqüències plausibles en casos en què no s'ha trobat evidència (com ara raons lògiques per anticipar una reducció potencial de les iniquitats) o raons plausibles per anticipar que la intervenció (opció) pot no ser acceptable per als grups d'interès o pot ser difícil d'implementar.

- Qualsevol assumptió que es faci i, si fos rellevant, els raonaments en què aquesta es fonamenta.

- L'explicació del fonament per fer un judici si no deriva directament de l'evidència derivada dels estudis (com la lògica en què es basa un judici sobre el balanç entre els efectes desitjats i no desitjats).

- La documentació dels resultats de votacions o debats rellevants del panel.

El problema, constitueix una prioritat?

Com més greu sigui un problema, més probable és que la intervenció per a aquest problema sigui prioritària o recomanada (si és efectiva amb els mínims danys o inconvenients). Per exemple, des de la perspectiva poblacional, és probable que les intervencions útils per a malalties mortals o incapacitants tinguin més prioritat i siguin més recomanades en comparació amb aquelles per a malalties transitòries o que només causen problemes de caràcter menor o reversibles. Els panels poden considerar que tots els problemes abordats per una guia són igualment importants com a part del procés de prioritització, per tant fer que aquest criteri sigui irrellevant. A més, poden argumentar que la importància del problema no és un aspecte rellevant des de la perspectiva del pacient (si el pacient té una malaltia i vol fer alguna cosa al respecte, sempre serà una prioritat). Per exemple, un panel va considerar l'ús de l'ecografia com a complement de la mamografia en dones amb alt risc de patir càncer de mama (1% de les dones), en les quals la ressonància magnètica (la prova d'imatge complementària d'elecció) està contraindicada (una proporció molt petita de les dones en risc). Si bé això només afecta un grup de dones molt reduït, el problema és de gran rellevància per a aquesta població.

No obstant això, la importància d'un problema de vegades pot afectar les decisions que prenen els pacients. Per exemple, les prioritats dels pacients quant a la prevenció primària poden influir sobre la força de les recomanacions, ja que alguns riscos poden ser més importants que d'altres, o el risc inicial dels pacients pot ser tan baix que la prevenció no seria una prioritat fins i tot si fos efectiva. De la mateixa manera, els pacients amb comorbiditat i els seus cuidadors poden necessitar tenir en compte un

nombre de tractaments diferents i prioritzar-los segons la importància dels problemes.

Quina és la magnitud dels efectes desitjats i no desitjats que es preveuen?

El resum de les troballes ([Figura 1 en línia](#)) ofereix les estimacions dels efectes de les intervencions comparades amb els resultats d'interès. Mentre que aquest resum es basa en una revisió sistemàtica que va identificar un únic estudi important, un resum de troballes típic es basa en revisions sistemàtiques de múltiples estudis¹⁷.

Com més gran sigui la magnitud dels efectes desitjats, més probable és que es recomani la intervenció. Per contra, com més gran sigui la magnitud dels efectes no desitjats (inclosa la càrrega relativa de les intervencions), menys probable és que es recomani. Els judicis sobre la magnitud dels efectes han de tenir en compte la quantitat absoluta de l'efecte (com la proporció de persones que obtindrien un benefici) i la importància del resultat (per exemple, quin valor li donen les persones afectades).

Quina és la certesa global (qualitat) de l'evidència dels efectes?

Com més baixa sigui la certesa de l'evidència dels resultats principals (efectes desitjats i no desitjats, inclosa la càrrega), menys probabilitat hi ha que es formuli una recomanació forta ([Annex 1 en línia](#)) per a una intervenció, i més probabilitat hi ha que la intervenció s'hagi d'avaluar, en cas que s'implementi^{18,19}.

En el cas de la Taula 1, la certesa global de l'evidència (la certesa més baixa dels resultats que són crítics per a una decisió) és moderada, degut principalment al risc de biaix ([Taula 4 en línia](#)). L'evidència de l'efecte en pacients ben controlats es va considerar com de baixa certesa a causa de la imprecisió i el risc de biaix ([Figura 2 en línia](#)). Els factors que s'han d'avaluar en valorar la certesa sobre l'evidència per a cada resultat són el risc de biaix, la inconsistència, si l'evidència és indirecta, la imprecisió i el biaix de publicació^{18,19}. Tot i que la certesa de l'evidència era baixa per a aquest subgrup de pacients, el judici del panel va ser que l'efecte era creïble²⁰, és a dir, que les estimacions del subgrup van proporcionar una base millor per a la presa de decisions que les estimacions globals.

Hi ha incertesa important o variabilitat en el valor que les persones donen als resultats principals?

En general, les persones atorguen més valor a evitar un ictus que a evitar el sagnat gastrointestinal greu (Taula 5). La incertesa sobre el valor que donen els afectats (pacients i cuidadors) als resultats d'interès pot ser una raó per formular una recomanació dèbil (condicional) en comptes de forta ([Annex 1 en línia](#)). La variabilitat respecte al valor

que atorguen els pacients als resultats principals (fins al punt que persones amb diferents valors prendrien decisions diferents) és una altra raó per formular una recomanació dèbil. Per exemple, alguns pacients valoren menys que d'altres evitar un ictus en comparació amb evitar el sagnat gastrointestinal greu o la càrrega del tractament amb warfarina.

TAULA 5. Formes d'expressar la importància (el valor) dels resultats com a mesura d'utilitat (o de no utilitat)

- Una manera d'expressar el valor de l'estat en salut és mitjançant utilitats, una mesura de la força de la preferència de les persones respecte a un estat de salut específic: de 0 (mort) a 1 (salut òptima).
- La no utilitat és una reducció de la utilitat. Per exemple, un ictus greu pot tenir un valor d'utilitat de 0,10 (una reducció o no utilitat de 0,90 comparat amb estar sa), un ictus menor pot tenir un valor d'utilitat de 0,75 (no utilitat de 0,25) i el sagnat gastrointestinal greu pot tenir un valor d'utilitat de 0,90 (no utilitat de 0,10).
- Aquests valors indiquen que la importància relativa de l'ictus greu (o el valor que donen les persones a evitar-lo) és més gran que la d'un de menor grau, que al seu torn és més gran que la del sagnat gastrointestinal.
- L'evidència de les utilitats pot derivar d'estudis que hagin mesurat els valors d'utilitat o, idealment, de revisions sistemàtiques d'aquests estudis. Així mateix, pot procedir d'estudis que mesurin directament les decisions de les persones que coneixen les probabilitats dels efectes desitjats i no desitjats, una descripció dels resultats (estats de salut) i d'informació sobre el moment en què apareixeran i la durada. De vegades, l'evidència de la recerca qualitativa pot fonamentar els judicis sobre les diferències entre els valors que donen les persones als resultats.

Una revisió sistemàtica va mostrar que hi ha una certesa moderada de l'evidència que en general els pacients donen un valor aproximadament tres vegades més gran a evitar un ictus que al sagnat gastrointestinal greu²¹, i va mostrar que la variabilitat entre els valors dels pacients era moderada. En el cas del dabigatran, hi ha incertesa pel que fa a si els pacients ben controlats amb warfarina valorarien més evitar la càrrega que suposa prendre warfarina que les possibles desavantatges de canviar a dabigatran. Probablement, la variabilitat respecte al valor que els pacients donen a evitar la càrrega de prendre warfarina sigui important, és a dir, és probable que alguns pacients triessin canviar i d'altres no per la càrrega que implica el tractament amb warfarina. De la mateixa manera, les dones de 40 a 50 anys d'edat poden prendre decisions diferents sobre el cribratge del càncer de mama segons si es mostren més o menys contràries als efectes no desitjats i a la càrrega que implica el cribratge mitjançant mamografia^{22,23}.

El balanç entre els efectes desitjats i no desitjats, afavoreix la intervenció o la comparació?

Per fer els judicis sobre el balanç entre els efectes desitjats i no desitjats es necessita tenir en compte els judicis dels quatre criteris anteriors (la magnitud dels efectes desitjats i no desitjats, la certesa de l'evidència dels efectes i el valor que donen els afectats als resultats). En el cas de la Taula 1, el panel va decidir que probablement el balanç entre els efectes desitjats i no desitjats afavoria el dabigatran (Figura 1 en línia i Taula 4 en línia). No obstant això, el balanç està menys clar en el subgrup de pacients ben controlats amb warfarina. Aquests pacients presentarien resultats similars, a part de la major càrrega que implica prendre warfarina en comparació amb dabigatran (Figura 2 en línia)^{6,16}. En el cas d'aquest subgrup, els panels poden inclinar-se més a jutjar que el balanç probablement afavoreix la warfarina o a cap opció en concret. La incertesa sobre els potencials efectes adversos del dabigatran i sobre el compliment del tractament podrien augmentar la incertesa respecte al balanç entre els efectes desitjats i no desitjats (Annex 2 en línia).

Quina és la magnitud dels recursos necessaris (costos)?

Com més alt sigui el cost, més baixa és la probabilitat que es recomani una intervenció. Si es considera que l'ús de recursos és crucial per prendre una decisió sobre una recomanació, és més probable que l'ús de recursos s'hagi d'avaluar formalment. Els costos i l'estalvi que s'inclouen depenen de la perspectiva que s'adopti. En l'exemple del dabigatran, per aproximadament 66.000 pacients amb fibril·lació auricular es va estimar un cost de 30 milions d'euros anuals més amb dabigatran que amb warfarina, tinent en compte tant el cost dels fàrmacs com les visites de monitoratge. La diferència en l'estimació del cost dels dos fàrmacs al llarg de la vida per a una població de 66.000 pacients va ser de 308 milions d'euros més per al dabigatran²⁴. Des de la perspectiva individual, els costos depenen de quant estaria disposada a pagar la població diana de la seva butxaca. Podrien ser totes les despeses (si l'asseguradora no cobreix els costos del dabigatran), una part (si els costos estan parcialment coberts) o gens (si cobreix tots els costos).

Quina és la certesa de l'evidència dels recursos necessaris (costos)?

Si es considera que l'ús de recursos és crucial per a una recomanació, com més baixa sigui la certesa de l'evidència dels recursos necessaris, més baixa és la probabilitat que el panel formuli una recomanació forta a favor o en contra d'una intervenció. Els judicis sobre la certesa de l'evidència dels recursos necessaris són similars als judicis sobre l'evidència dels efectes²⁵. En el cas de la Taula 1, hi ha incertesa

important sobre l'ús de recursos per al dabigatran i altres anticoagulants nous ([Annex 2 en línia](#)).

El cost-efectivitat de la intervenció, afavoreix la intervenció o la comparació?

Com més elevat sigui el cost en relació amb el benefici net, menys probable és que es recomani la intervenció. Els judicis sobre el cost-efectivitat d'una intervenció han de tenir en compte diversos criteris:

- El balanç entre els efectes desitjats i no desitjats (el benefici net), la certesa de l'evidència dels efectes, i la incertesa o variabilitat de com valoren les persones els resultats principals.
- Els recursos necessaris (costos) i la incertesa sobre els costos.

Diverses avaluacions econòmiques han valorat el cost-efectivitat del dabigatran per a la prevenció de l'ictus en pacients amb fibril·lació auricular en diferents contextos²⁶. En general, aquests models van observar que el dabigatran era cost-efectiu, però les ràtios de cost-efectivitat incremental variaven considerablement ([Annex 2 en línia](#)). En una avaluació econòmica noruega, la ràtio de cost-efectivitat incremental va ser menor que el llinar suggerit de 70.000 euros per any de vida ajustat per qualitat en el 80% de les simulacions. No va ser cost-efectiva per al subgrup de pacients ben controlats amb warfarina ni globalment per als llinars per sota de 38.000 euros (2.012 euros)²⁴.

A més, si s'usa una ràtio de cost-efectivitat a partir d'una avaluació econòmica formal, els panels han de considerar també la fortalesa de l'estimació quan es canvien variables simples o múltiples en el model (anàlisi de sensibilitat unilaterals i multifactorials), si l'avaluació econòmica és fiable i, en cas d'utilitzar una avaluació econòmica publicada, quina és la seva aplicabilitat en el marc o els marcs d'interès.

Quin seria l'impacte sobre l'equitat en salut?

És més probable que es recomanin intervencions que disminueixen les desigualtats que no pas aquelles que no (o que les augmenten)^{27,28}. En l'exemple del dabigatran, el panel va considerar que podia reduir les desigualtats de les persones que no puguin accedir fàcilment a les proves d'INR, encara que no hi ha evidència directa sobre això.

És acceptable la intervenció per als grups d'interès clau?

Com menys acceptable sigui la intervenció per als grups d'interès clau (pacients inclosos), menys probabilitats hi ha que es recomani; o, si es recomana, més probable és que es necessiti una estratègia d'implementació per resoldre els problemes d'acceptabilitat. Una intervenció pot ser inacceptable per la distribució dels efectes desitjats i no desitjats i els costos, és a dir, qui es beneficia (o qui surt

perjudicat) i qui paga (o estalvia). Per exemple, les persones per a qui els costos o la càrrega són més grans, sense experimentar els beneficis d'una intervenció, poden trobar-la inacceptable.

Una altra raó per la qual alguns grups d'interès poden trobar inacceptable una intervenció són les discrepàncies en els principis ètics (com ara autonomia, no maleficència, beneficència o justícia)^{29,30}. Algunes consideracions ètiques, com ara l'autonomia, poden ser prou importants per a algunes institucions o panels com per considerar-les per separat, ja sigui com un judici detallat o com a criteri.

En l'exemple del dabigatran, alguns pacients i metges poden oposar-se a les restriccions en el seu ús. És improbable que acabin sent raons per no restringir l'ús del dabigatran, però poden ser aspectes importants per a la seva implementació.

És factible implementar la intervenció?

Com menys factible (capacitat que s'aconsegueixi o produeixi) sigui una intervenció, menor serà la probabilitat que es recomani. Els obstacles per implementar una intervenció poden canviar la força d'una recomanació. És possible que els metges no trobin útil rebre recomanacions fortes si les intervencions no poden implementar-se en el seu àmbit. No obstant això, si el públic diana és responsable de formular polítiques sanitàries, pot ser que el panel vulgui fer una recomanació forta tot i que als metges els sigui difícil o impossible adherir-s'hi. A més, els panels poden incloure directament en les seves recomanacions els principals obstacles per a la implementació, com ara la disponibilitat de la intervenció. Normalment, els panels poden ajudar els responsables d'implementar les recomanacions informant-los en les seves conclusions sobre les barreres clau per a la seva implementació³¹.

Resum

La importància de cada un dels criteris anteriors per a una recomanació pot variar. Per formular una recomanació, el panel ha de tenir en compte les implicacions i la importància de tots els judicis anteriors. En molts casos serà fàcil i no es requerirà una reflexió profunda. No obstant això, quan hi hagi incertesa o discrepància, pot ser útil tenir-les en compte (la importància i l'aplicació) per a cada criteri.

Basant-se en l'avaluació global dels criteris, els panels han d'arribar a una conclusió sobre la direcció (a favor o en contra de la intervenció) i la força de la recomanació^{13,14}. Han de justificar la recomanació segons els criteris usats en l'avaluació. Poden arribar a aquestes conclusions de diferents maneres, tant mitjançant un procés de consens formal com informal o per votació. En el cas de les recomanacions senzilles, acostuma a ser suficient amb processos de consens informals.

En l'exemple del dabigatran, el panel formula una recomanació dèbil a favor que es canviï a dabigatran només els pacients mal controlats amb warfarina malgrat una bona adherència. El cost del dabigatran (des de la perspectiva poblacional) i la incertesa sobre el balanç entre els efectes desitjats i no desitjats (inclòs el risc dels infreqüents efectes adversos greus) van ser les raons per les quals la recomanació va resultar dèbil. El panel va formular una recomanació dèbil (condicional) en contra que els pacients ben controlats amb warfarina es canviï a dabigatran, ja que la reducció del risc d'ictus pot ser petita o nul·la, i la warfarina és cost-efectiva per a aquests pacients en comparació amb el dabigatran. No obstant això, el tractament amb warfarina pot suposar una important càrrega per a alguns pacients. Una justificació resumeix els judicis del panel per a cada un dels criteris més importants en la decisió (Taula 6).

TAULA 6. Justificació i justificació detallada d'una recomanació forta i una dèbil (condicional)

Recomanació forta

El panel de la guia recomana l'ús dels anticoagulants per via oral en lloc de l'àcid acetilsalicílic per a pacients amb fibril·lació auricular i alt risc de patir un ictus (puntuació ≥ 2 en l'escala CHADS₂).

Justificació: En els pacients amb fibril·lació auricular i alt risc de patir un ictus (puntuació ≥ 2 en l'escala CHADS₂), la reducció del nombre d'ictus compensa l'augment del nombre de sagnats extracranials greus no mortals addicionals i la càrrega que suposa prendre els anticoagulants per via oral; aquests anticoagulants, a més, són cost-efectius. Així, el panel va formular una recomanació forta a favor de l'anticoagulació per via oral davant l'àcid acetilsalicílic per a pacients amb alt risc de patir un ictus.

Recomanació dèbil (condicional)

En els pacients amb fibril·lació auricular i risc de moderat a alt de patir un ictus (puntuació ≥ 1 en l'escala CHADS₂), el panel suggereix que es canviï a dabigatran només si no estan ben controlats amb warfarina malgrat una bona adherència (recomanació condicional, certesa moderada de l'evidència).

Justificació: En general, i en particular en el cas dels pacients que no estiguin ben controlats amb warfarina, l'equilibri entre els efectes desitjats i no desitjats afavoreix el dabigatran. No obstant això, el panel formula una recomanació (dèbil) a favor que els pacients que no estiguin ben controlats amb warfarina es canviï a dabigatran a causa del cost del dabigatran (des de la perspectiva poblacional) i a la incertesa sobre l'equilibri entre els efectes desitjats i no desitjats (inclosa la incertesa sobre el risc dels efectes adversos greus poc freqüents). El panel formula una recomanació dèbil (condicional) en contra que els pacients ben controlats amb warfarina es canviï a dabigatran, perquè la reducció del risc de patir un ictus pot ser limitada o nul·la, i la warfarina és cost-efectiva per a aquests pacients en comparació amb el dabigatran, si bé el tractament amb warfarina pot suposar una important càrrega per a alguns pacients.

En un altre escenari, el panel va formular una recomanació forta a favor de l'anticoagulació per via oral, en lloc de amb àcid acetilsalicílic, en els pacients amb fibril·lació auricular i risc d'ictus (puntuació ≥ 2 en l'escala CHADS₂). El panel tenia confiança en què la reducció del nombre d'ictus clarament va compensar el nombre de sagnats extracranials greus no mortals addicionals, per la qual cosa va formular una recomanació forta (Taula 6).

Les conclusions del panel sobre les consideracions per a la implementació han d'especificar els problemes clau de factibilitat i acceptabilitat de la intervenció, i les estratègies per a solucionar-los. Per exemple, si el panel va recomanar l'ús limitat del dabigatran en els pacients mal controlats amb warfarina, pot anticipar que seria inacceptable per a alguns grups d'interès, com la indústria farmacèutica, alguns clínics i certs pacients. En aquest cas, és important estar preparat per manejar les objeccions que puguin fer els grups d'interès. A més, pot ser important pensar estratègies per garantir que el dabigatran es prescriuï només a aquests pacients.

Finalment, els panels poden especificar qualsevol indicador que s'hagi de monitoritzar, quan s'implementarà la recomanació i les prioritats de futures investigacions per tractar incerteses importants (*Annex 2 en línia*)³². Per exemple, atès que hi ha incertesa sobre els costos i els possibles efectes adversos del dabigatran i els potencials problemes amb l'adherència a la recomanació, pot ser convenient que es monitoritzi.

Observacions finals

Els marcs EtD per recomanacions de pràctica clínica ofereixen un mètode estructurat i transparent per als panels de guies. Els marcs ajuden a garantir la consideració de criteris clau que determinen si s'ha de recomanar una intervenció, i al fet que la millor evidència disponible informi els judicis realitzats. Els marcs són també una manera que els panels donin a conèixer als usuaris de les guies el raonament (la justificació) subjacent a les recomanacions.

Els comentaris en els tallers i l'ús dels marcs EtD per part dels panels de guies han estat positius en general. El problema més important dels marcs EtD que van observar els responsables de desenvolupar guies és que són complexos i necessiten recursos addicionals per a la seva preparació. S'han observat problemes similars sobre la complexitat d'altres elements del sistema GRADE per fer judicis sobre la certesa de l'evidència i la força de les recomanacions, si bé són els propis judicis els que són complicats i no el sistema GRADE ni els marcs EtD en si mateixos.

El repte amb què es troba GRADE i qualsevol altre sistema és mantenir el mètode per fer els judicis tan senzills com es pugui però no més simples. Encara que és possible no considerar alguns criteris, es corre el risc d'ignorar criteris potencialment importants per als panels en el

moment de formular una recomanació. No obstant això, els panels necessiten prendre decisions pragmàtiques. Per exemple, no sempre és possible, ni tampoc és sempre necessari, dur a terme una avaluació econòmica completa o fer revisions sistemàtiques que puguin ser rellevants per a cada criteri. L'ús de marcs EtD no ho requereix, però cal fer una reflexió transparent de quins judicis són fonamentals per a una recomanació i quina evidència s'empra per basar cada judici.

Annexos

Es poden consultar els annexos d'aquest article en la seva versió electrònica disponible a:

Annex 1. Marcs de l'evidència a la decisió: terminologia. Disponible a: http://inpecs.com/wp-content/uploads/2017/11/Marcs_GRADE_2_Annex-1.pdf.

Annex 2. Marc GRADE de l'evidència a la decisió per a recomanacions clíniques (perspectiva de la població). Disponible a: http://inpecs.com/wp-content/uploads/2017/11/Marcs_GRADE_2_Annex-2.pdf.

Annex 3. Presentació GRADE de la recomanació a la decisió (RtD) d'un marc de l'evidència a la decisió (EtD) per a una recomanació clínica. Disponible a: http://inpecs.com/wp-content/uploads/2017/11/Marcs_GRADE_2_Annex-3.pdf.

Notes

*Aquest article és una traducció (amb permís de l'editor) de l'original anglès: Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089.

La traducció ha estat finançada per la Fundació Dr. Antoni Esteve i realitzada pel Centre Cochrane Iberoamericana i per l'Institut per a l'Excel·lència Clínica i Sanitària (INPECS).

**GRADE Working Group

Els membres d'aquest grup que han contribuït a redactar aquest article són: Pablo Alonso-Coello, Andrew D. Oxman, Jenny Moberg, Romina Brignardello-Petersen, Elie A. Akl, Marina Davoli, Shaun Treweek, Reem A. Mustafa, Per O. Vandvik, Joerg Meerpohl, Gordon H. Guyatt, Holger J. Schünemann, Itziar Etxeandia-Ikobaltzeta, Nora Ibarгойen-Roteta, María Ximena Rojas Reis, Elena Parmelli, Kevin Pottie, David Rigau, Sarah Rosenbaum, Andrea Juliana Sanabria, Jasvinder Singh, Roger Stanev, Robin W. Vernooij i Ilse Verstijnen.

Agraïm a Roman Jaeschke els seus comentaris i suggeriments.

Contribucions d'autoria a la versió anglesa

P. Alonso-Coello i A. D. Oxman van redactar el primer esborrany d'aquest manuscrit, i P. Alonso-Coello, A. D. Oxman, J. Moberg, R. Brignardello-Petersen, E. A. Akl, M. Davoli, S. Treweek, R. A. Mustafa, P. O. Vandvik, J. Meerpohl, G. H. Guyatt, H. J. Schünemann, I. Etxeandia-Ikobaltzeta, N. Ibarгойen-Roteta, M. X. Rojas Reyes, E. Parmelli, K. Pottie, D. Rigau, S. Rosenbaum, A. J. Sanabria, J. Singh, R. Stanev, R. W. Vernooij i I. Verstijnen van contribuir en la seva redacció. Tots els autors han llegit i comentat els resultats i les conclusions del manuscrit, i han aprovat la seva autoria per escrit.

Finançament

La versió en anglès d'aquest article ha estat finançada en part pel Programa FP7 de la Comissió Europea (acord de subvenció 258583) com a part del projecte DECIDE. La responsabilitat recau exclusivament sobre els autors; la Comissió Europea no es fa responsable de l'ús que es doni a la informació continguda en aquest manuscrit.

Conflictes d'interessos

Tots els autors han completat l'informe de declaració de l'ICMJE (http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) i declaren: suport del Programa FP7 de la Comissió Europea (acord de subvenció 258583); cap relació financera amb institucions que puguin tenir interès en el treball enviat durant els 3 anys previs; cap altra relació o activitat que pugui semblar que ha influït en el treball presentat. Els autors són membres del grup de treball GRADE i del projecte DECIDE. P. Alonso-Coello està contractat com a investigador Miguel Servet de l'Institut de Salut Carlos III (CPII15/0034).

Declaració de transparència

P. Alonso-Coello afirma que el manuscrit és un informe honest, exacte i transparent de l'estudi; que no s'ha omès cap aspecte important del mateix; i que qualsevol discrepància respecte a l'estudi ha estat explicada.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. National Academies Press; 2011. p. 4 [consultat 4 Sep 2017]. Disponible en: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13058&page=4.
2. Laine C, Taichman DB, Mulrow C. Trustworthy clinical guidelines. *Ann Intern Med*. 2011;154:774-775. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00011>.
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F. Board of Trustees of the Guidelines International Network: Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156:525-531. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-7-201204030-00009>.
4. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etxeandia I. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline Enterprise. *CMAJ*. 2014;186:E123-E142. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.131237>.

5. Alonso-Coello P, Schunemann H, Moberg J. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-891. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-992. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
9. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123:A12-A13.
10. Treweek S, Oxman AD, Alderson P. DECIDE Consortium. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. *Implement Sci*. 2013;8:6. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-8-6>.
11. Rosenbaum SE. Improving the user experience of evidence. A design approach to evidence-informed health care. Oslo College of Architecture and Design; 2010. pp. 108-116.
12. Morville P. User experience design. Semantic Studios LLC. 2004 [consultat el 4 de setembre de 2017]. Disponible en: www.semanticstudios.com/publications/semantics/000029.php.
13. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations *J Clin Epidemiol*. 2013;66:719-725. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>.
14. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation — determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:726-735. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.003>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-1051. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39493.646875.AE>.
16. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975-983. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61194-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61194-4).
17. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA. GRADE guidelines: 1. Introduction. GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383-394. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.
18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:401-406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:151-157. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.006>.
20. Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA*. 2014;311:405-411. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.285063>.
21. MacLean S, Mulla S, Akl EA. American College of Chest Physicians. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e1S-23S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2290>.
22. Earle CC, Chapman RH, Baker CS. Systematic overview of cost-utility assessments in oncology. *J Clin Oncol*. 2000;18:3302-3317. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2000.18.18.3302>.
23. Hall J, Gerard K, Salkeld G. A cost utility analysis of mammography screening in Australia. *Soc Sci Med*. 1992;34:993-1004.
24. Hamidi V, Wisløff T, Ringerike T, Linnestad KK, Harboe I, Klemp M. Treatment of patients with acute stroke in stroke units (with or without early supported discharge). Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 18 – 2010. ISBN 978-82-8121-354-8 ISSN 1890-1298. 04/09/2017: <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications/treatment-of-patients-with-acute-stroke-in-stroke-units-with-or-without-early-supported-discharge?vis=sammendrag>.
25. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:140-150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.012>.
26. Sorensen SV, Peng S, Monz BU. A comparative analysis of models used to evaluate the cost-effectiveness of dabigatran versus warfarin for the prevention of stroke in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:589-604. <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-013-0035-8>.
27. Dans AM, Dans LF, Oxman AD. Addressing inequities in clinical practice guidelines. *Clin Epidemiol*. 2007;60:540-546.
28. Oxman AD, Schünemann HJ, Frertheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 12. Incorporating considerations of equity. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:24. <http://dx.doi.org/10.1186/1478-4505-4-24>.
29. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7th ed. Oxford University Press; 2013.
30. Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B. Different methods for ethical analysis in health technology assessment: an empirical study. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27:305-312. <http://dx.doi.org/10.1017/S0266462311000444>.
31. Flottorp SA, Oxman AD, Krause J. A checklist for identifying determinants of practice: a systematic review and synthesis of frameworks and taxonomies of factors that prevent or enable improvements in healthcare professional practice. *Implement Sci*. 2013;8:35. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-8-35>.
32. Frertheim A, Oxman AD, Lavis JN. SUPPORT tools for evidence-informed policymaking in health 18: planning monitoring and evaluation of policies. *Health Res Policy Syst*. 2009;7:S18. <http://dx.doi.org/10.1186/1478-4505-7-S1-S18>.