

Medicina Basada en la Evidencia. Lectura Crítica de “Guías de Práctica Clínica”

Temte, J. Medicina Basada en la Evidencia. Lectura Crítica de “Guías de Práctica Clínica”. *Práctica Familiar Rural*. 2020 marzo; 5(1).

Daniel Simancas-Racines [1], Paula Zambrano-Achig[1], Camila Montesinos-Guevara[1], Verónica Guerra-Cevallos[1], Victoria Zambrano[2], Ricardo Hidalgo Ottolenghi[1].

1. Universidad UTE. Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo. Centro de Investigación en Epidemiología Clínica y Salud Pública (CISPEC). Quito - Ecuador

2. Universidad UTE. Docente de la Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo. Quito - Ecuador

Recibido: 27/12/2019 Aprobado: 16/03/2020

Resumen

Las guías de práctica clínica (GPC) son documentos que incluyen recomendaciones basadas en la evidencia científica para la toma de decisiones clínicas; al mismo tiempo, pueden desempeñar un papel importante en la elaboración de políticas de salud. Por lo tanto, es crucial que se evalúe críticamente su calidad y aplicabilidad en diversos contextos, para lo cual se ha desarrollado la herramienta AGREE II. Este artículo tiene como objetivo dar a conocer el desarrollo, la aplicación y la evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica, de manera que se pueda realizar una lectura crítica de las mismas.

Palabras Claves. – Guías de Práctica Clínica, Lectura Crítica, AGREE

Evidence-Based Medicine. Critical Appraisal of Clinical Practice Guidelines

Abstract

Clinical Practice Guidelines (CPG) are documents that include recommendations based in scientific evidence to make clinical decisions. These documents can also inform in the development of health policies. As it is important to critically assess their quality and applicability in different contexts, the AGREE II tool has been developed for this purpose. The aim of this article is to inform about the development, application and quality assessment of clinical practice guidelines and to promote a critically appraisal of these documents.

Keywords. - Clinical Practice Guidelines, Critical Appraisal, AGREE.

Este es el primer artículo de la serie de Medicina Basada en la Evidencia; esta serie tratará sobre la lectura crítica de diferentes diseños epidemiológicos, por lo que empezaremos con las Guías de Práctica Clínica (GPC). En el presente trabajo abordaremos varios aspectos sobre las GPC, instrumentos que desempeñan un papel cada vez más importante en la atención médica basada en la evidencia científica y que aportan a la toma de decisiones en salud. (1) Según Field y Lohr (2) “Las GPC son declaraciones que incluyen recomendaciones, destinadas a optimizar la atención al paciente y se basan en evidencia científica”. Además, Barham, Begg y Foote (3) mencionan que las GPC “se desarrollan sistemáticamente para ayudar a los profesionales de salud y mejorar la atención al paciente”.

Existen diversos beneficios de la implementación y utilización de las GPC, entre los principales está su potencial para mejorar los procesos de atención y con esto tener mejores resultados finales para los pacientes. (4) De acuerdo a varios estudios sobre el uso de GPC en la toma de decisiones, se ha demostrado que cuando se aplican GPC en comparación a cuando no se las aplica, existe una reducción hasta de un 30% de la mortalidad y morbilidad en eventos cardiovasculares y en lesiones traumáticas cerebrales. (5–7) Además, las GPC permiten mejorar los resultados en salud a través de la promoción de intervenciones adecuadas y la reducción en la variabilidad injustificada durante la práctica clínica. (8)

Por otra parte, las GPC permiten planificar y gestionar los gastos en salud, (9) de manera que cumplen un rol importante en el manejo y seguimiento de los pacientes. (10) Se ha demostrado que es posible disminuir el costo de intervenciones médicas entre un 26% y 80% de acuerdo a datos de diferentes países. (11) Por tanto, las GPC deberían tomar un papel fundamental en la elaboración de políticas de salud.

En cuanto a las limitaciones que existen en el desarrollo y actualización de las GPC, la principal limitación es la falta de recursos humanos y económicos para la elaboración de las GPC en diversos temas clínicos. (12,13) Además, la constante producción de nueva información es un limitante en la actualización periódica de las GPC, ya que se debe renovar con mayor frecuencia para contener la evidencia publicada más reciente y relevante para la aplicación clínica. (12) Por otra parte, en relación a la aplicabilidad de las GPC, una desventaja es la limitada transferencia de las recomendaciones debido a que existen diferentes ámbitos en los que se pueden usar las guías y las recomendaciones no siempre se las adapta de acuerdo a nuevos contextos clínicos. (14)

¿Qué es una Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia?

Las GPC basadas en la mejor evidencia científica disponible son documentos formales y estructurados. (15) Se las pueden identificar por varias características como la formación de un panel de expertos para su desarrollo metodológico y clínico; (16,17) la rigurosidad en la búsqueda sistemática de la evidencia en la cual se sustenta; la flexibilidad y adaptabilidad en su aplicación; la consideración de recursos con los que deberían contar los sistemas de salud que implementan la guía y también la valoración crítica del nivel de evidencia que apoya a las recomendaciones a través de metodologías ampliamente aceptadas, las cuales otorgan mayor validez y confiabilidad. Otros rasgos que destacan en este tipo de guías son su transparencia y credibilidad ya que la metodología que se utiliza para su desarrollo se encuentra disponible para que la comunidad científica pueda revisarla y replicarla. (17)

¿Qué no se considera una Guía de Práctica Clínica?

Existen documentos que generan recomendaciones clínicas que no son basadas en evidencia científica, no son sistematizados ni reproducibles, y a pesar de ello se auto denominan GPC. (15,18) Por esta razón, al no cumplir con estas condiciones están expuestas a sesgos y conflictos de interés que podrían afectar los resultados. Además, estas guías se pueden desarrollar en un tiempo más corto y requieren un menor presupuesto. (15,17) Las GPC no se deberían confundir con protocolos, consensos, recomendaciones de paneles de expertos, por lo que es importante prestar atención a las características de cada documento para poder diferenciarlos. Siendo la opinión de expertos el último nivel de evidencia para la toma de decisiones en salud.

¿Cómo se desarrolla una Guía de Práctica Clínica?

Previo a los años 90 se publicaron diversas investigaciones sobre la variabilidad existente en la práctica clínica ejercida por diferentes especialistas en salud. (19–23) Como respuesta a esto, los últimos treinta años han visto el surgimiento de un notable número de GPC y publicaciones que tratan sobre ellas. (24) Se han propuesto diversas formas para desarrollarlas, adaptarlas y adoptarlas, además se pueden seguir varios procesos para su implementación. (18) La adopción consiste en trasladar la aplicación de una guía de un contexto clínico a otro; la guía para ser empleada debe tener el mismo propósito y población de donde va ser adoptada y

también debe pasar por un proceso de valoración crítica para garantizar la validez de la evidencia usada en la GPC original. (25,26) En cuanto a la adaptación de la GPC, este es un proceso en el que se modifican ciertas recomendaciones al contexto donde va ser aplicada. (26) Y por último la elaboración de una GPC se refiere al desarrollo de la guía desde cero, esta GPC debe estar enfocada al contexto de la población donde va ser aplicada. (27) Los pasos a seguir para el desarrollo de las GPC son: “determinar el propósito y el alcance de la GPC, seleccionar el panel de expertos clínico y metodológicos que van a ser los encargados de la elaboración, realizar y especificar las preguntas clínicas que va a responder la GPC, encontrar y resumir la evidencia, determinar la calidad de la evidencia científica, formular las recomendaciones y por último, considerar la implementación de la GPC”. (27,28)

Paralelamente al creciente interés en el uso de GPC existen varias organizaciones encargadas de la elaboración de dichos documentos, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), el Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) y la Guidelines International Network (G-I-N). (29–32) Estas organizaciones publican manuales para describir la metodología que utilizan para el desarrollo de las GPC y promueven estándares de calidad más altos en el desarrollo de las GPC, con lo cual impulsan a mejorar la validez de sus recomendaciones para poder ser aplicables en la práctica clínica. (33)

¿Cómo valorar la calidad de las Guías de Práctica Clínica?

Además del rápido incremento que se ha observado en las últimas tres décadas en el desarrollo de GPC, han aparecido inquietudes sobre la calidad y la variabilidad en las recomendaciones de las GPC, Por lo tanto, con el objetivo de evaluar su calidad, en el 2003 se publicó el instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines, REsearch and Evaluation) que se encuentra en su segunda edición (AGREE II) junto al Manual del Usuario. (33,34) El AGREE II es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia mediante los cuales se desarrollan GPC (35) y contiene 23 ítems incluidos en 6 dominios de calidad. (33) A continuación, describiremos los dominios e incluiremos en cada sección ejemplos de diferentes publicaciones sobre la calidad de GPC que han valorado al respectivo dominio.

Los dominios de calidad son:

Alcance y objetivos, este dominio evalúa los objetivos generales de las preguntas clínicas y la descripción de la población diana. (33) Generalmente suele ser uno de los dominios con más alto puntaje al usar el instrumento AGREE II. (35–38) Por ejemplo, una evaluación de calidad sobre las GPC de salud materna desarrolladas por la OMS encontró que las GPC incluidas obtuvieron un alto puntaje en este dominio; posiblemente debido a que estas GPC fueron elaboradas mediante una estricta metodología por parte de un departamento especializado en Salud Reproductiva e Investigación que cuenta con experiencia en realizar estudios de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. (39)

Participación de los implicados, este dominio considera los recursos humanos involucrados en la elaboración de la guía y la participación de los pacientes y usuarios a quienes está destinada la GPC. (33) De acuerdo a una evaluación de GPC publicadas en un periodo de 20 años sobre un variado número de temas, este dominio obtuvo un bajo puntaje y no mejoró a través del tiempo. (24) Estos resultados reflejan que los equipos desarrolladores de GPC deberían ser más multidisciplinarios, además, deberían tomar en cuenta las opiniones y experiencias de los pacientes para el desarrollo e implementación de las guías. (24)

Rigor en la elaboración, evalúa la calidad de la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, métodos usados para formular las recomendaciones y actualización de la guía. (33) Este dominio suele recibir un bajo puntaje en la evaluación de la calidad de GPC, (40–43) en parte, debido a la falta de transparencia en presentar la búsqueda sistemática de la evidencia o en la limitada asociación de la evidencia que usan las GPC para generar recomendaciones. (40–43) Un puntaje bajo en el rigor de la elaboración es preocupante ya que este dominio es el indicador más fuerte sobre la calidad de las GPC comparado a los otros dominios; es posible que las guías se encuentren presentadas correctamente pero aún falta mucho por mejorar su calidad metodológica. (24)

Claridad de la presentación, evalúa el uso del lenguaje, la estructura y el formato de la guía. (33) Al igual que el dominio de alcance y objetivos, este dominio usualmente recibe una alta puntuación en trabajos que evalúan la calidad de GPC en el área de oncología. (44–46) Además, se ha encontrado que una de las ventajas de una GPC que ha sido reportada adecuadamente es que los errores metodológicos pueden ser fácilmente detectados por los usuarios de las guías. (47,48)

Aplicabilidad, este dominio considera las posibles barreras y factores facilitadores para la implementación de las GPC, para su monitoreo y para mejorar su adopción; también toma en cuenta las implicaciones de la aplicación de la guía en los recursos. (33) Este dominio suele obtener un bajo puntaje en estudios de la calidad de GPC. (49,50) La utilidad de una GPC es cuestionable si ésta tiene alta calidad metodológica, pero es difícil de implementar. Por lo tanto, para mejorar la aplicabilidad de las GPC, se recomienda incluir a economistas de la salud en el desarrollo de la guía, implementar estudios pilotos, realizar auditorías para monitorear la aplicación de las GPC por parte del personal de salud, y realizar estudios de análisis de barreras y oportunidades de acuerdo a una retroalimentación por parte de los profesionales de la salud. (37)

Independencia editorial, considera si la formulación de las recomendaciones está sesgada por conflictos de intereses de quién financia y elabora las GPC. (33) De acuerdo a una revisión sistemática que incluyó 12 GPC publicadas entre 1980 y 2011, la mayor parte de las guías poseen conflictos de interés y divergencias de opinión en las evidencias utilizadas para su realización. (51) En cuanto a los conflictos en el desarrollo de las GPC, el conflicto más sobresaliente es el financiero, ya que las guías pueden convertirse en un instrumento de marketing para las empresas farmacéuticas. (52) Por ejemplo, en el presente año, la OMS retractó dos de sus GPC más importantes sobre el uso de opioides para el control del dolor. (52) Estas guías fueron descritas como “material de marketing para Purdue”, una compañía farmacéutica que promueve el uso de opioides; además, se encontró que parte de los científicos que desarrollaron las GPC tenían vínculos con la compañía farmacéutica Mundipharma. (52) De acuerdo a un estudio realizado para investigar la relación entre autores de GPC y la industria farmacéutica, se encontró que el 87% de los autores tenían algún vínculo con dicha industria; (53) 58% de los autores tenían apoyo financiero y 38% eran empleados o consultores de compañías farmacéuticas. (53) Por lo tanto, es necesario que estos conflictos financieros sean considerados por parte de quienes toman decisiones en salud, tanto a nivel clínico como administrativo. Existen organizaciones, como el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS), que ha creado manuales para manejar los conflictos de interés y cuyo principio debería aplicar para todas las organizaciones que se dedican a desarrollar GPC. (54)

A pesar de que la herramienta AGREE II puede ser considerada subjetiva, es una herramienta muy útil para evaluar la calidad de GPC debido a que incluye aspectos metodológicos relevantes dentro de sus seis dominios de evaluación. Este instrumento puede ser usado consistentemente por varios profesionales de distintas ramas de la salud y permite establecer un marco para comparar las diversas GPC que han sido desarrolladas internacionalmente sobre un tema específico. (33)

Finalmente, mejorar la calidad de las GPC es esencial para su aplicación en la práctica clínica, de manera que se cumplan con los estándares mínimos para que los pacientes y el personal de salud se beneficien de las recomendaciones otorgadas en las mismas. En un segundo trabajo sobre lectura crítica de GPC, describiremos más detalladamente el uso de la herramienta AGREE II para la valoración de la calidad de las GPC.

CONCLUSIONES

Las GPC son documentos que promueven el uso de la evidencia y el cambio de diferentes directrices en la práctica clínica mediante la generación de recomendaciones que pueden servir de guía para los profesionales de salud en su ámbito laboral. El desarrollo y la implementación de las GPC son procesos complejos, que consume recursos humanos y económicos. Sin embargo, disminuyen la variabilidad que existe en la atención a pacientes, lo cual conlleva a mejores resultados. A través de las recomendaciones que aportan las GPC es posible efectuar políticas de salud basadas en la evidencia científica. Por esta razón, es importante realizar una lectura crítica de las GPC, conocer su calidad y las limitaciones de su aplicación, mismas que se pueden efectuar mediante la aplicación de la herramienta AGREE II que es de fácil acceso para los profesionales de la salud. Además, su aplicación permite planificar y ejecutar procesos de evaluación continua de la calidad de la atención sanitaria, relevantes para diversos contextos clínicos, con el objetivo de mejorar la experiencia y resultados en salud. Finalmente, es especialmente importante que se realice una evaluación crítica durante la aplicación de las GPC ecuatorianas, ya que estas han sido adaptadas de otros contextos y requieren de un mayor análisis crítico al momento de utilizarlas en la práctica clínica dentro del país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brietzke SE. Individualized clinical practice guidelines: ¿the next step in the evidence-based health care evolution? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(3):342–5.
2. Field M, Lohr K. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program. [Internet]. Washington; 1990. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/1626/clinicalpractice-guidelines-directions-for-a-new-program>
3. Barham P, Begg E, Foote S. Guidelines for guidelines: principles to guide the evaluation of clinical practice guidelines. *Dis Manag Heal Outcomes.* 1997; 4:197–209.
4. Graham I. Evaluation and adaptation of clinical practice guidelines. *Evid Based Nurs.* 2005;8(3):68–72.
5. VanWagner LB, Holl JL, Montag S, Gregory D, Connolly S, Kosirog M, et al. Blood Pressure Control According to Clinical Practice Guidelines is Associated with Decreased Mortality and Cardiovascular Events among Liver Transplant Recipients. *Am J Transplantation.* 2019;
6. Arabi YM, Haddad S, Tamim HM, Al-Dawood A, Al-Qahtani S, Ferayan A, et al. Mortality reduction after implementing a clinical practice guidelines-based management protocol for severe traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2010;25(2):190–5.
7. Vukić M, Negovetić L, Kovač D, Ghajar J, Glavić Z, Gopčević A. The Effect of Implementation of Guidelines for the Management of Severe Head Injury on Patient Treatment and Outcome. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(11):1203–8.
8. Serón P, Lanás F, Ríos E, Bonfill X, Alonso-Coello P. Evaluation of the quality of clinical guidelines for cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2015; 35:1–12.
9. Miller M, Kearney N. Guidelines for clinical practice: Development, dissemination and implementation. *Int J Nurs Stud.* 2004;41(7):813–21.
10. Woolf S, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999;318(7182):527–30.
11. Kosimbei G, Hanson K, English M. Do clinical guidelines reduce clinician dependent costs? *Heal Res Policy Syst.* 2011;9(24).
12. Vernooij RWM, Sanabria AJ, Solà I, Alonso-Coello P, Martínez García L. Guidance for updating clinical practice guidelines: A systematic review of methodological handbooks. *Implement Sci.* 2014;9(1):1–9.
13. Barth JH, Misra S, Aakre KM, Langlois MR, Watine J, Twomey PJ, et al. Why are clinical practice guidelines not followed?: The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and European Union of Medical Specialists joint working group on Guidelines. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(7):1133–9.
14. Gagliardi AR, Brouwers MC. Do guidelines offer implementation advice to target users? A systematic review of guideline applicability. *BMJ Open.* 2015;
15. Geldof M, Teije A ten, Harmelen F van, Marcos M, Votruba P. Informal and Formal Medical Guidelines: Bridging the Gap. In: *Artificial Intelligence in Medicine.* 2003. p. 173–8.
16. Berg A, Atkins D, Tierney W. Clinical practice guidelines in practice and education. *J Gen Intern Med.* 1997;12(2):25–33.
17. Manterola C, Otzen T, García N. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. 2019;71(5):468–75.
18. Woolf S, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999;318(7182):527–30.
19. Chassin M, Brook R, Park R. Variations in the use of medical and surgical services by the Medicare population. *N Engl J Med.* 1986;314:285–90.
20. Lewis C. Variations in the incidence of surgery. *N Engl J Med.* 1969;281:880–4.
21. Roos N. Hysterectomy: variations in raters across small areas and across physicians' practices. *Am J Public Health.* 1984;74:327–35.
22. Stockwell H, Vayada E. Variations in surgery in Ontario. *Med Care.* 1979;17:390–6.
23. Wennberg J, Gittelsohn A. Small-area variations in health care delivery. *Science.* 1973;182:1102–8.
24. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: A systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Heal Care.* 2010;19(6).
25. Fontanesi J, Messonnier M, Hill L, Shefer A. A New Model of Adoption of Clinical Practice Guidelines. *J Public Heal Manag Pract.* 2007;13(6):605–11.

26. Dizon, Janine Margarita Machingaidze S, Grimmer K. To adopt, to adapt, or to contextualise? The big question in clinical practice guideline development. *BMC Res Notes*. 2016;9(442).
27. Woolf S, Schünemann HJ, Eccles MP, Grimshaw JM, Shekelle P. Developing clinical practice guidelines: types of evidence and outcomes; values and economics, synthesis, grading, and presentation and deriving recommendations. *Implement Sci*. 2012;7(61).
28. Rosenfeld, Richard M. Shiffman RN, Rosenfeld R, Shiffman R. Clinical practice guideline development manual: A quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(6):1–43.
29. NHMRC. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. 1999.
30. NZGG. Handbook for the Preparation of Explicit EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. 2001.
31. NICE. The Guideline Manual. 2007.
32. Peterson P., Rumsfeld J. *Annals of Internal Medicine* Editorial The Evolving Story of Guidelines and Health Care : Does Being. 2014;(10):269–72.
33. Cluzeau F, Burgers J, Brouwers M, Grol R, Mäkelä M, Littlejohns P, et al. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. *Qual Saf Heal Care*. 2003;12(1):18–23.
34. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II. [Internet]. 2009 [cited 2019 Dec 23]. Available from: www.agreetrust.org.
35. Sanclemente G, Acosta J., Tamayo M., Bonfill X, Alonso-Coello P. Clinical practice guidelines for treatment of acne vulgaris: a critical appraisal using the AGREE II instrument. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(3):269–77.
36. Sabharwal S, Patel V, Nijjer S., Kirresh A, Darzi A, Chambers J., et al. Guidelines in cardiac clinical practice: evaluation of their methodological quality using the AGREE II instrument. *J R Soc Med*. 2013;106(8):315–22.
37. Sabharwal S, Patel N., Gauher S, Holloway I, Athansiou T. High methodologic quality but poor applicability: assessment of the AAOS guidelines using the AGREE II instrument. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(6):1982–8.
38. Shallwani S., King J, Thomas R, Thevenot O, De Angelis G, Ala'S A, et al. Methodological quality of clinical practice guidelines with physical activity recommendations for people diagnosed with cancer: A systematic critical appraisal using the AGREE II tool. *PLoS One*. 2019;14(4).
39. Polus S, Lerberg P, Vogel J, Watananirun K, Souza J., Mathai M, et al. Appraisal of WHO guidelines in maternal health using the AGREE II assessment tool. *PLoS One*. 2012;7(8):38891.
40. Gao Y, Wang J, Luo X, Song X, Liu L, Ke L, et al. Quality appraisal of clinical practice guidelines for diabetes mellitus published in China between 2007 and 2017 using the AGREE II instrument. *BMJ Open*. 2019;9(9).
41. Castellani A, Girlanda F, Barbui C. Rigour of development of clinical practice guidelines for the pharmacological treatment of bipolar disorder: systematic review. *J Affect Disord*. 2015;174:45–50.
42. Chiappini E, Bortone B, Galli L, de Martino M. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ open*, 7(7), p.e015404. *BMJ Open*. 2017;7(7).
43. Zhang J, Wang Y, Weng H, Wang D, Han F, Huang Q, et al. Management of non-muscle-invasive bladder cancer: quality of clinical practice guidelines and variations in recommendations. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1054.
44. omeo V, Stanzione A, Coccoza S, Ugga L, Cuocolo R, Brunetti A, et al. A critical appraisal of the quality of head and neck cancer imaging guidelines using the AGREE II tool: A EuroAIM initiative. *Cancer Med*. 2019;8(1):209–15.
45. Madera M, Franco J, Solà I, Bonfill X, Alonso-Coello P. Screening and diagnosis of oral cancer: a critical quality appraisal of clinical guidelines. *Clin Oral Investig*. 2019;23(5):2215–2226.
46. Irajpour A, Hashemi M, Taleghani F. The quality of guidelines on the end-of-life care: a systematic quality appraisal using AGREE II instrument. *Support Care Cancer*. 2019;1–7.
47. Fervers B, Burgers J., Haugh M., Brouwers M, Browman G, Cluzeau F, et al. Predictors of high quality clinical practice guidelines: examples in oncology. *Int J Qual Heal Care*. 2005;17(2):123–32.
48. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer E., Brockhaus A., McGauran, N. Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: online survey of the potential influence of AGREE II items on overall assessment of guideline quality and recommendation for use. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):143.

49. Simancas-Racines, D Montero-Oleas, N Vernooij R, Arevalo-Rodriguez, I Fuentes P, Gich I, Hidalgo R, Martinez-Zapata, MJ Bonfill X, Alonso-Coello P. Quality of clinical practice guidelines about red blood cell transfusion. *J Evidence-Based Med.* 2018;12(2):113–24.

50. Tyagi N., Dhesy-Thind S. Clinical practice guidelines in breast cancer. *Curr Oncol.* 2018;25(1):151.

51. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Burda BU. Conflict of interest in clinical practice guideline development: A systematic review. *PLoS One.* 2011;6(10).

52. Dyer O. WHO retracts opioid guidelines after accepting that industry had an influence. *BMJ.* 2020;368(m 105).

53. Choudhry N, Thomas H, Detsky A. Relationships Between Authors of Clinical Practice Guidelines and the Pharmaceutical Industry. *JAMA.* 2002;287(5):612.

54. NHS England. Managing Conflicts of Interest in the NHS : A Consultation. *NHS Guid.* 2016;45.