

Centro UC
Evidencias



INFORME DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Tumores Primarios del Sistema
Nervioso Central - 2017

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
MÉTODOS.....	2
Formato de la Tabla SoF.....	3
RESULTADOS	4
Pregunta 1 - Análogos de segunda generación en acromegalia refractaria a análogos de primera generación	4
Pregunta 2 -Resonancia magnética a los 3-4 meses comparado al año en adenoma no funcionante operado.....	8
Pregunta 3 - Neurorehabilitación junto al inicio de la radioterapia versus al final	11
Pregunta 4 - Radiocirugía o radioterapia conformal 3D en pacientes que requieren radioterapia luego de la cirugía.....	13
Pregunta 5 - Rehabilitación de la deglución en pacientes tratados por tumores del SNC	15

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* (Resumen de resultados) con el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC (CEUC) llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos (<https://love.epistemonikos.org/#/diseases/5a1c3caeed9c78fc32bd3728/about>), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas *Summary of Findings Tables* con el método GRADE.

Se recibió las preguntas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes para realizar la síntesis de evidencia.
- 2- **Extracción de datos.** Para este proceso se utilizó una planilla estándar adecuada para este proyecto específico. Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde lo las revisiones sistemáticas que reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.
- 3- **Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:
 - a. Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.

- b. Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.

Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.

- 4- **Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado, utilizando el software RevMan.
- 5- **Tabla resumen de evidencia (Summary of findings - SoF).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE.
Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. El MINSAL tomó la decisión final de qué formato seleccionar.
Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo de CEUC y cada una de ellas fue verificada por un investigador senior con vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos serán realizados a través de los programas RevMan y GRADE.
- 6- **Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SoF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%.
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

PREGUNTA 1 - ANÁLOGOS DE SEGUNDA GENERACIÓN EN ACROMEGALIA REFRACTARIA A ANÁLOGOS DE PRIMERA GENERACIÓN

Pregunta solicitada: En pacientes con acromegalia operados con enfermedad activa refractaria al uso de análogos de 1º generación, ¿Se deben usar análogos de 2º generación en comparación a análogos de 1º generación?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con acromegalia operados con enfermedad activa refractaria al uso de análogos de 1º generación

INTERVENCIÓN

Análogos de segunda generación

COMPARACIÓN

Mantener tratamiento

DESENLACE (OUTCOME)

Respuesta bioquímica, desenlaces clínicos

Resumen de la evidencia identificada

Se identificó una revisión sistemática relevante, que no identificó ningún estudio que responda a la pregunta de interés. Se identificó un ensayo controlado aleatorizado que responde una pregunta relacionada [2].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	1 [2]
Estudios primarios	1 [2]

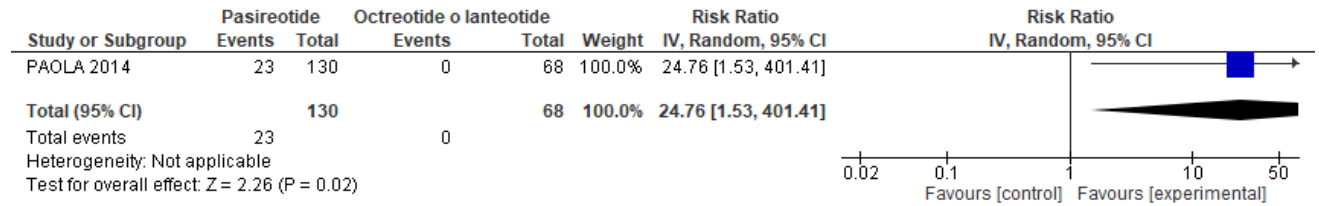
Ver LOVE en [Link a la pregunta en L·OVE](#)

Estimador del efecto

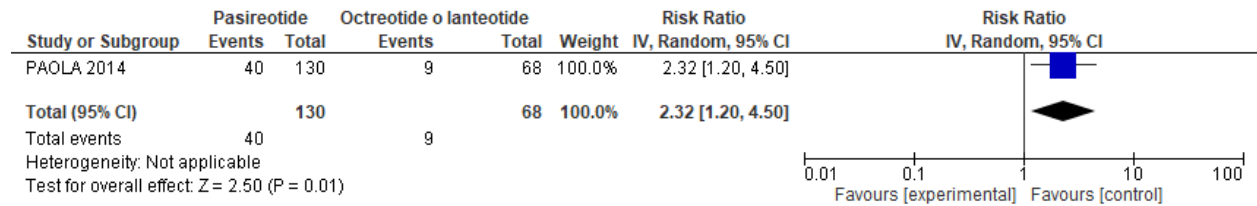
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia (Ver en detalle en: [Pasireotide para la acromegalia](#)), la cual contiene solo una revisión, que a su vez incluye un solo ensayo controlado aleatorizado pertinente a la pregunta, el cual se utilizó para confeccionar la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

Control bioquímico



Hiperglicemia



Diabetes

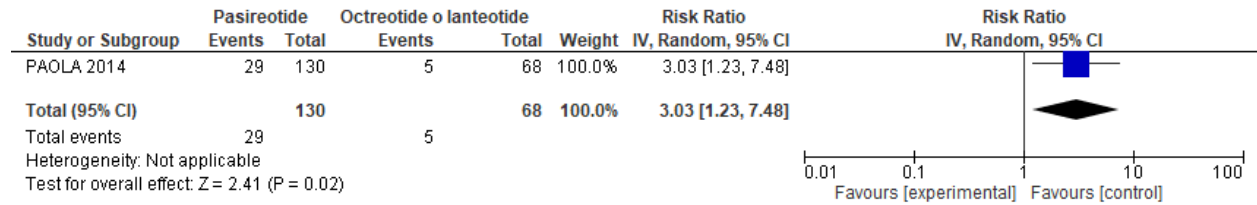


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Análogos de segunda generación para acromegalia con control insuficiente						
Pacientes	Acromegalia con control insuficiente luego de cirugía + análogos de somastatina de primera generación (octeotride o lanreotide)					
Intervención	Cambiar a análogo de somastatina de segunda generación (pasireotide)					
Comparación	Mantener tratamiento previo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN octreotide o Lanreotide	CON pasireotide	Diferencia (IC 95%)		
Control bioquímico A las 24 semanas de tratamiento (concentración promedio de GH < 2,5 µg/L y concentración de IGF-1 normalizada)	RR 24,76 (1,53 a 401,41) (1 ensayos/ 198 pacientes) [2]	1 por 1000	36 por 1000	35 más (1 a 589 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	El uso de análogos de segunda generación probablemente aumenta el control bioquímico.
Hiperglicemia	RR 2,32 (1,20 a 4,50) (1 ensayos/ 198 pacientes) [2]	132 por 1000	307 por 1000	175 más (26 a 463 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	El uso de análogos de segunda generación probablemente aumenta el riesgo de hiperglicemia.
Diabetes	RR 3,03 (1,23 a 7,48) (1 ensayo/ 198 pacientes) [2]	74 por 1000	223 por 1000	149 más (17 a 476 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	El uso de análogos de segunda generación probablemente aumenta el riesgo de desarrollar diabetes..

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

*Los riesgos **CON octreotide o lanreotide** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON pasireotide** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, ya que es un estudio único.

Fecha de elaboración de la tabla: Marzo de 2018

Referencias

1. Turnkey Clinical Evidence Review Team. Evidence Review: Pasireotide for acromegaly as third-line treatment (adults). Turnkey Clinical Evidence Review Team on behalf of NHS England Specialised Commissioning. 2016;
2. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, Pronin V, Raverot G, Shimon I, Lievre KK, Fleck J, Aout M, Pedroncelli AM, Colao A, Pasireotide C2402 Study Group. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2014;2(11):875-84.

PREGUNTA 2 -RESONANCIA MAGNÉTICA A LOS 3-4 MESES COMPARADO AL AÑO EN ADENOMA NO FUNCIONANTE OPERADO

Pregunta solicitada: En pacientes con adenoma no funcionante operados ¿Se debe realizar resonancia magnética a los 3-4 meses en comparación a realizarla al año?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con adenoma no funcionante operados.

INTERVENCIÓN

Realizar resonancia magnética a los 3-4 meses.

COMPARACIÓN

Realizar resonancia magnética al año.

DESENLACE (OUTCOME)

Desenlaces clínicos, facilidad de interpretación de la resonancia magnética.

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas pertinentes a esta pregunta. Se amplió la búsqueda mediante la revisión de las principales guías clínicas (1-2), identificando 4 estudios primarios relevantes.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	4 estudios observacionales

[Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

Considerando que no se identificaron revisiones sistemáticas, se reanalizaron los estudios primarios identificados, concluyendo que los estudios no presentaban suficientes datos como para realizar un metanálisis, por lo que se realizó una síntesis narrativa de sus resultados.

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Resonancia de control a los 3 meses versus al año en el postoperatorio de adenomas pituitarios no funcionantes				
Pacientes Intervención Comparación	Pacientes con adenoma pituitario no funcionante operados Realización de resonancia magnética de control a los 3 meses postoperatorios Resonancia magnética al año			
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Impacto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Factibilidad de interpretación radiológica	No estimable (4 estudios/223 pacientes) [3-6]	Los estudios coinciden en que a los 3 meses ya se han resuelto los cambios quirúrgicos que interfieren con la interpretación de la resonancia. No se observó diferencia con respecto al seguimiento al año.	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No está claro si la realización de la resonancia magnética postoperatoria a los 3 meses es mejor o peor que al año, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Desenlaces clínicos	--	No se identificaron estudios midiendo el impacto sobre desenlaces clínicos.	--	No se encontró evidencia

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

¹ Todos los estudios son de diseño observacional

² Los estudios tienen limitaciones importantes, incluyendo diseño retrospectivo y pérdidas en el seguimiento.

Fecha de elaboración de la tabla: 29 de noviembre de 2017

Referencias

1. Ziu M, Dunn IF, Hess C, Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patel KS, Wang R, Carter BS, Chen JY, Chen CC, Patil CG, Litvack Z, Zada G, Aghi MK. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline on Posttreatment Follow-up Evaluation of Patients With Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurgery*. 2016;79(4):E541-3.
2. Woodmansee WW, Carmichael J, Kelly D, Katznelson L, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: POSTOPERATIVE MANAGEMENT FOLLOWING PITUITARY SURGERY. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2015;21(7):832-8.
3. Dina TS, Feaster SH, Laws ER Jr, Davis DO. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14:763–769.
4. Rajaraman V, Schulder M. Postoperative MRI appearance after transsphenoidal pituitary tumor resection. *Surg Neurol*. 1999;52:592–598; discussion 598–599.
5. Kremer P, Forsting M, Ranaei G, et al. Magnetic resonance imaging after transsphenoidal surgery of clinically non-functional pituitary macroadenomas and its impact on detecting residual adenoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002; 144:433–443.
6. Berkmann S, Schlaffer S, Buchfelder M. Tumor shrinkage after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma. *J. Neurosurg*. 2013;119(6):1447-1452.

PREGUNTA 3 - NEUROREHABILITACIÓN JUNTO AL INICIO DE LA RADIOTERAPIA VERSUS AL FINAL

Pregunta solicitada: En pacientes con tumor hipofisario que recibe radioterapia, ¿Se debe realizar neurorehabilitación en comparación a no realizar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con tumor hipofisario operados que requieren radioterapia.

INTERVENCIÓN

Neurorehabilitación.

COMPARACIÓN

No neurorehabilitar.

DESENLACE (OUTCOME)

Impacto clínico.

Resumen de la evidencia identificada

No se identificaron revisiones sistemáticas que evaluaran la pregunta solicitada. Se extendió la búsqueda a través de síntesis amplias y guías clínicas [1-3], sin encontrar ningún estudio que permitiera estimar el efecto de la neurorehabilitación.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	No encontrados

Análisis de los estudios

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Neurorehabilitación en tumor hipofisario			
Pacientes Intervención Comparación	Tumor hipofisario Neurorehabilitación No neurorehabilitar		
Desenlaces	Efecto	Certeza de evidencia	Mensajes clave en términos sencillos
Impacto clínico	No se identificó evidencia para responder la pregunta.	--	--

GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

Fecha: 8 de mayo 2018

Referencias

1. Lovely MP. Care of the Adult Patient with a Brain Tumor. American Association of Neuroscience Nurses. 2014;
2. Ziu M, Dunn IF, Hess C, Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patel KS, Wang R, Carter BS, Chen JY, Chen CC, Patil CG, Litvack Z, Zada G, Aghi MK. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on posttreatment follow-up evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E541-3
3. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JAH, Endocrine Society. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51

PREGUNTA 4 - RADIOCIRUGÍA O RADIOTERAPIA CONFORMAL 3D EN PACIENTES QUE REQUIEREN RADIOTERAPIA LUEGO DE LA CIRUGÍA

Pregunta solicitada: En pacientes con tumores hipofisarios operados que requieren radioterapia, ¿Se debe realizar radiocirugía en comparación a realizar radioterapia conformal 3D (RTC 3D)?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Tumores hipofisarios operados que requieren radioterapia (enfermedad recurrente o residual)

INTERVENCIÓN

Radiocirugía

COMPARACIÓN

Radioterapia conformal 3D (RTC-3D)

DESENLACE (OUTCOME)

Desenlaces imagenológicos (tamaño del tumor), desenlaces clínicos, efectos adversos

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas para responder la pregunta solicitada. Se extendió la búsqueda a través de síntesis amplias y guías clínicas, sin encontrar ningún estudio que permitiera estimar el efecto.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	No encontrados

Análisis de los estudios

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Rehabilitación de la deglución en pacientes operados por tumor hipofisario			
Pacientes	Tumor hipofisario con secuelas de la deglución		
Intervención	Rehabilitación para deglución		
Comparación	No rehabilitar para deglución		
Desenlaces	Efecto	Certeza de evidencia	Mensajes clave en términos sencillos
Desenlaces imagenológicos (tamaño del tumor), desenlaces clínicos, efectos adversos	No se identificó evidencia para responder la pregunta.	--	--

GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

Fecha de elaboración de la tabla: 28 de noviembre de 2017

Referencias

No aplica

PREGUNTA 5 - REHABILITACIÓN DE LA DEGLUCIÓN EN PACIENTES TRATADOS POR TUMORES DEL SNC

Pregunta solicitada: En pacientes operados por tumores hipofisarios, ¿Se debe realizar rehabilitación para la deglución en comparación a no realizar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes operados por tumores hipofisarios con secuelas en la deglución

INTERVENCIÓN

Rehabilitación de la deglución

COMPARACIÓN

No rehabilitar

DESENLACE (OUTCOME)

Impacto clínico: Deglución, episodios de aspiración, neumonía aspirativa, mortalidad.

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas evaluando la pregunta de interés. Se identificó una revisión sistemática que aborda una pregunta más amplia [1], sin embargo al evaluar los estudios incluidos, la proporción de participantes que corresponden a la población relevante es mínima y sus datos no se analizan por separado, por lo que se estimó que no procedía su utilización como evidencia indirecta. Se extendió la búsqueda a través de síntesis amplias y guías clínicas [2-4], sin encontrar ningún estudio que permitiera estimar el efecto de la rehabilitación en esta población.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	No encontrados

Análisis de los estudios

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Rehabilitación de la deglución en pacientes operados por tumor hipofisario			
Pacientes	Tumor hipofisario con secuelas de la deglución		
Intervención	Rehabilitación para deglución		
Comparación	No rehabilitar para deglución		
Desenlaces	Efecto	Certeza de evidencia	Mensajes clave en términos sencillos
Deglución, episodios de aspiración, neumonía aspirativa, mortalidad	No se identificó evidencia para responder la pregunta.	--	--

GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

Fecha de elaboración de la tabla: 8 de mayo 2018

Referencias

1. Speyer R, Baijens L, Heijnen M, Zwijnenberg I. Effects of therapy in oropharyngeal dysphagia by speech and language therapists: a systematic review. *Dysphagia*. 2010;25(1):40-65.
2. Lovely MP. Care of the Adult Patient with a Brain Tumor. *American Association of Neuroscience Nurses*. 2014;
3. Ziu M, Dunn IF, Hess C, Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patel KS, Wang R, Carter BS, Chen JY, Chen CC, Patil CG, Litvack Z, Zada G, Aghi MK. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guideline on posttreatment follow-up evaluation of patients with nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2016 Oct;79(4):E541-3
4. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JAH, Endocrine Society. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):3933-51