

RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Trasplante Renal - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En población pediátrica con trasplante renal en esquema de mantención, ¿Se debe usar corticoides comparado con no usar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Población pediátrica con trasplante renal en esquema de mantención.

Intervención: Suspensión de corticoides.

Comparación: Mantención de corticoides.

Desenlace (outcome): Mortalidad, pérdida del órgano, rechazo agudo, Enfermedades linfoproliferativas post trasplante, función renal, diabetes, infecciones.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 4 revisiones sistemáticas que incluyen 12 estudios primarios, seis de ellos correspondientes a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Corticoides en el trasplante renal pediátrico](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	4 [1-4]
Estudios primarios	6 [5-10] ensayos aleatorizados y 6 [11-16] observacionales

Estimador del efecto

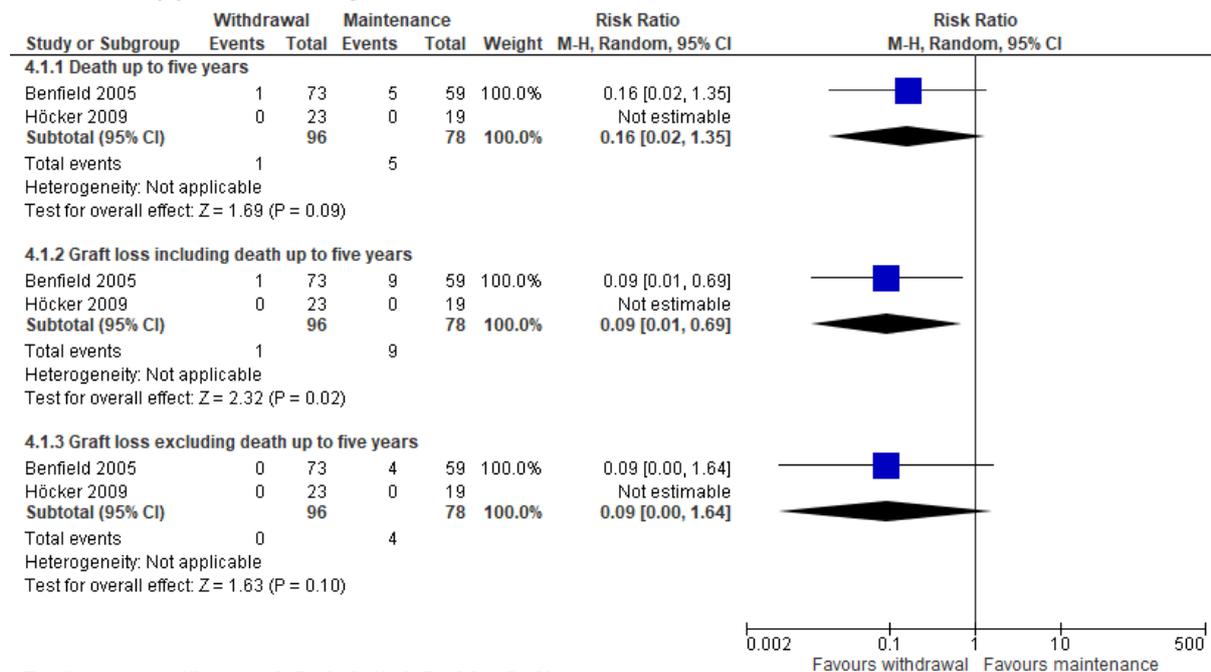
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática Cochrane [1] que incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes, excepto tres, uno de éstos solamente ha sido reportado en forma de resumen en un congreso, por lo que no entrega la información necesaria para ser incorporado a un metanálisis [6]. A su vez, los otros dos ensayos [9, 10] fueron excluidos explícitamente por la revisión [1] ya que presentan una cointervención inadecuada (los grupos difieren no solo en corticoides, lo cual puede provocar que las diferencias no se expliquen solamente por el uso de corticoides). De esta forma, se decidió reutilizar el metanálisis de la revisión Cochrane para construir la tabla de resumen de resultados.

Por otra parte, el panel de expertos consideró que la información proveniente de los estudios excluidos con cointervención inadecuada [9, 10] pudiese ser de utilidad de todas formas, por lo que solicitó la confección de una tabla de resumen de resultados que los incorporara, la cual fue realizada a partir del metanálisis de una revisión sistemática [4] que presentó un estimador del efecto agregado de todos los estudios relevantes.

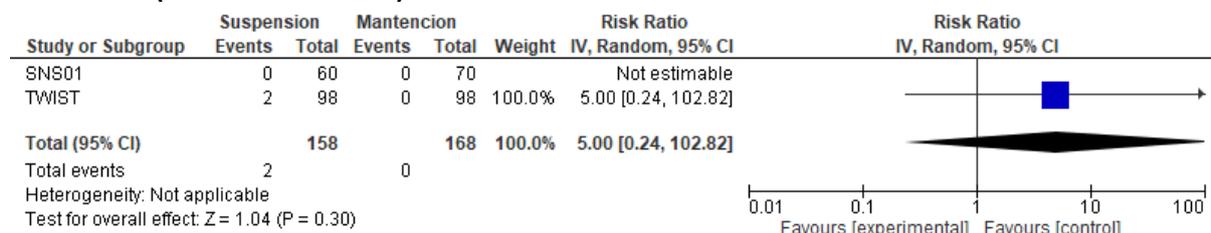
² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

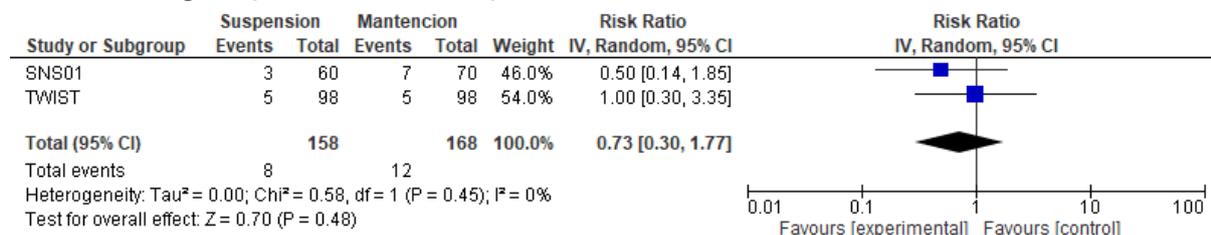
Mortalidad y pérdida del órgano (evidencia directa)



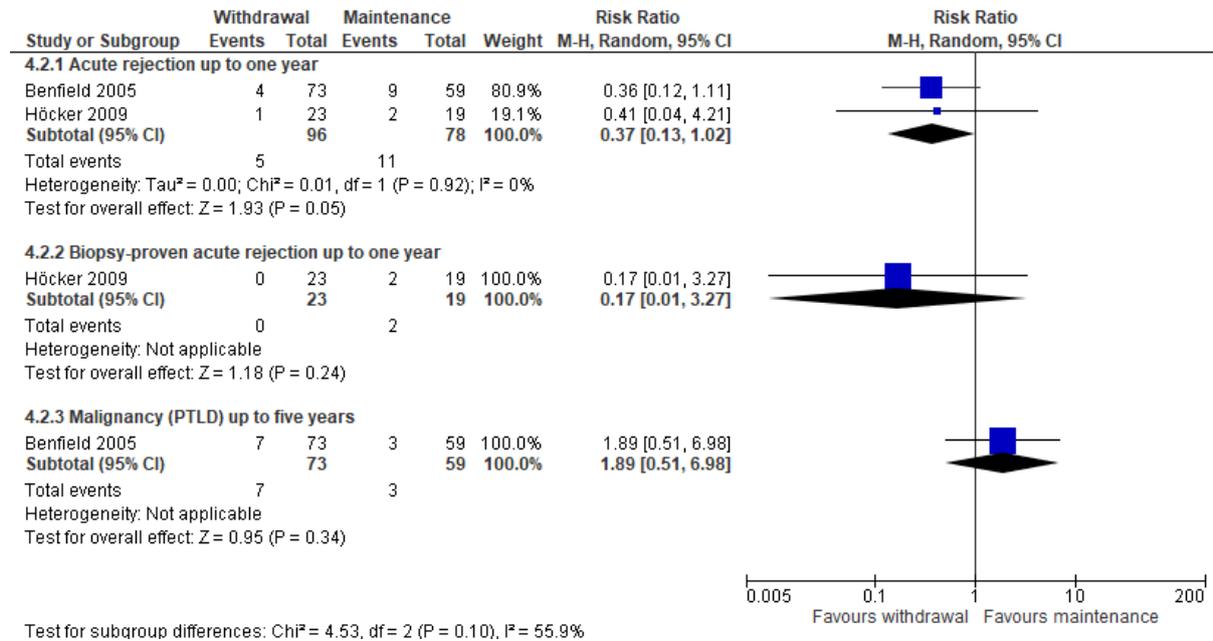
Mortalidad (evidencia indirecta)



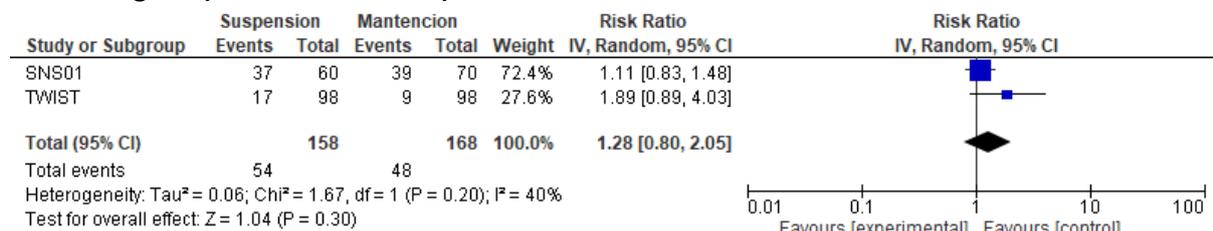
Pérdida del órgano (evidencia indirecta)



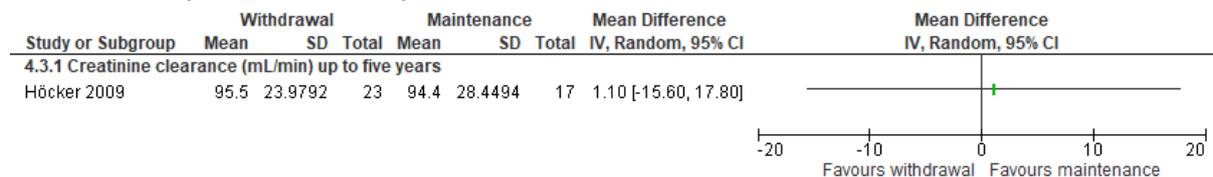
Rechazo agudo (evidencia directa)



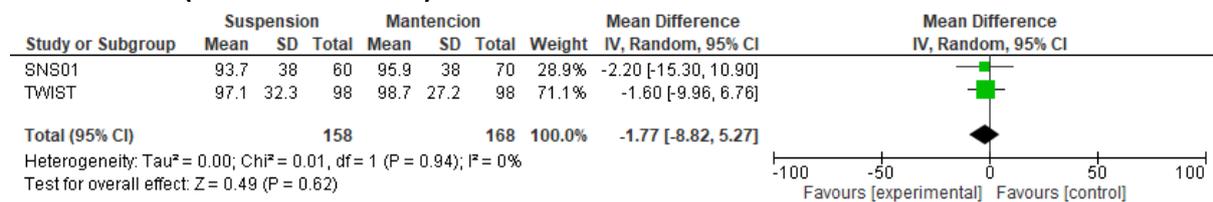
Rechazo agudo (evidencia indirecta)



Función renal (evidencia directa)



Función renal (evidencia indirecta)



Crecimiento (pacientes pre-puberales)

No disponible de forma gráfica, solo narrativamente en la revisión sistemática [2].

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CORTICOIDES PARA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON TRASPLANTE RENAL EN ESQUEMA DE MANTENCIÓN						
Pacientes	Población pediátrica con trasplante renal en esquema de mantención.					
Intervención	Suspensión de corticoides					
Comparación	Mantención de corticoides					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
	-- Estudios/pacientes	CON mantención de corticoides	CON suspensión de corticoides	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	Desde evidencia directa					
	RR 0,16 (0,02 a 1,35) -- 2 ensayos / 174 pacientes [5, 7]	64 por 1000	10 por 1000	Diferencia: 54 menos (63 menos a 22 más)	Baja	La suspensión de los corticoides, en comparación con la mantención, podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Mortalidad	Desde evidencia indirecta (cointervención)					
	RR 5,00 (0,24 a 102,82) -- 2 ensayos / 326 pacientes [9, 10]	64 por 1000	320 por 1000	Diferencia: 256 más (49 menos a 1000 más)	Muy baja	La suspensión de los corticoides, en comparación con la mantención, podría aumentar la mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Pérdida del órgano	Desde evidencia directa					
	Un ensayo no reportó eventos para ninguno de los grupos comparados [6] y un ensayo sólo reportó 4 eventos en el grupo de mantención [5].				Baja	La suspensión de los corticoides, en comparación con la mantención, podría tener poco o nulo impacto en la pérdida del órgano, pero la certeza de la evidencia es baja.
	Desde evidencia indirecta (cointervención)					
Pérdida del órgano	RR 0,73 (0,30 a 1,77) -- 2 ensayos / 326 pacientes [9, 10]	71 por 1000	52 por 1000	Diferencia: 19 menos (50 menos a 55 más)	Muy baja	La suspensión de los corticoides, en comparación con la mantención, podría disminuir la pérdida de órgano. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
	Desde evidencia directa					
Rechazo agudo	RR 0,37 (0,13 a 1,02) -- 2 ensayos / 174 pacientes [5, 7]	141 por 1000	52 por 1000	Diferencia: 89 menos (123 menos a 3 más)	Moderada	La suspensión de los corticoides podría, en comparación con la mantención, probablemente disminuye el rechazo agudo.
	Desde evidencia indirecta (cointervención inadecuada)					
	RR 1,28 (0,80 a 2,05) -- 2 ensayos / 326 pacientes [9, 10]	286 por 1000	366 por 1000	Diferencia: 80 más (57 menos a 300 más)	Muy baja	La suspensión de los corticoides, en comparación con la mantención, podría aumentar el rechazo agudo. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Enfermedades linfoproliferativas post trasplante	RR 1,89 (0,51 a 6,98) -- 1 ensayo/ 132 pacientes [5]	51 por 1000	96 por 1000	Diferencia: 45 más (25 menos a 304 más)	Baja	La suspensión de los corticoides, en comparación con la mantención, podría aumentar la aparición de enfermedades linfoproliferativas post trasplante.
Función renal (clearance de creatinina)	Desde evidencia directa					
	-- 1 ensayo/ 40 pacientes [7]	94,4 ml/min	95,5 ml/min	DM: 1,1 más (15,6 menor a 17,8 más)	Baja	La suspensión de los corticoides, en comparación con la mantención, podría no hacer diferencia en la función renal, pero la certeza de la evidencia es baja.

Desde evidencia indirecta (cointervención inadecuada)						
	-- 1 ensayo	94,4 ml/min	92,6 ml/min	DM: 1,77 menos (8,82 menos a 5,27 más))	 Muy baja	La suspensión de los corticoides, en comparación con la mantención, podría no hacer diferencia en la función renal. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Crecimiento***	-- 4 ensayos en una revisión sistemática [2] / cantidad de pacientes no reportado.	DME: 0,33 (0,13 a 0,53)			 Moderada	La suspensión de los corticoides, en comparación con la mantención, probablemente incrementa el crecimiento.
Diabetes	No se encontraron estudios comparativos para esta población en específico (niños).			--	--	
Infecciones	No se encontraron estudios comparativos para esta población en específico (niños).			--	--	

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // DM: Diferencia de media.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo SIN Corticoides** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON corticoides** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

** Los desenlaces mortalidad, pérdida de órgano, enfermedades linfoproliferativas post trasplante y función renal fueron medidos a los 5 años. El desenlace rechazo agudo fue medido al año.

***Crecimiento medido en diversas escalas a 12 meses en pacientes pre-puberales (Definido por Tanner o menores a 5 años). Mayor puntaje significa mayor estatura/crecimiento.

¹ Si bien algunos ensayos tienen riesgo de sesgo, no se disminuyó la certeza de la evidencia por este factor debido a que el mayor ensayo (mayor peso en el estimador del efecto) tiene bajo riesgo de sesgo.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva a una decisión diferente. En el caso de los desenlaces mortalidad y pérdida del órgano, se disminuyeron dos niveles de certeza de evidencia, debido a que las decisiones en ambos extremos del intervalo son sustancialmente diferentes.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que función renal es un desenlace sustituto.

⁴ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que los ensayos no fueron ciegos.

⁵ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que existían cointervenciones en los ensayos, lo cual puede provocar que la diferencia observada sea explicada por estas cointervenciones y no por la intervención de interés.

⁶ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva decisiones diferentes.

Fecha de elaboración de la tabla: Noviembre, 2018.

Referencias

1. Haller MC, Royuela A, Nagler EV, Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;8(8):CD005632.
2. Tsampalieros A, Knoll GA, Molnar AO, Fergusson N, Fergusson DA. Corticosteroid Use and Growth After Pediatric Solid Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2017;101(4):694-703.
3. Ali AK, Guo J, Ahn H, Shuster J. Outcomes of Late Corticosteroid Withdrawal after Renal Transplantation in Patients Exposed to Tacrolimus and/or Mycophenolate Mofetil: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International journal of organ transplantation medicine*. 2011;2(4):149-59.
4. Zhang H, Zheng Y, Liu L, Fu Q, Li J, Huang Q, Liu H, Deng R, Wang C. Steroid Avoidance or Withdrawal Regimens in Paediatric Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PloS one*. 2016;11(3):e0146523.
5. Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, Warshaw B, Bridges N, Morrison Y, Harmon W. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal
6. Del Castillo, D, Franco, A, Taberner, J M, Errasti, P, Valdes, F, Garcia, C, Pallardo, L, Sanchez-Plumed, J, Gomez, E, Dias, L, Mota, A, Machado, D, Sanz, A, Rivero, M, Puig, J M. Steroid withdrawal, assessment in micophenolate sodium versus standard regimen to prevent acute rejection in de novo kidney transplantation. *Transplantation*. 2006;82(1).
7. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, Pohl M, Zimmering M, Fründ S, Klaus G, Wühl E, Tönshoff B. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(2):617-24.
8. Mericq V, Salas P, Pinto V, Cano F, Reyes L, Brown K, Gonzalez M, Michea L, Delgado I, Delucchi A. Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: a randomized controlled trial. *Hormone research in paediatrics*. 2013;79(2):88-96.
9. SNS01. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, McDonald R, Harmon W, Kershaw D, Vehaskari VM, Kamil E, Baluarte HJ, Warady B, Tang L, Liu J, Li L, Naesens M, Sigdel T, Waskerwitz J, Salvatierra O. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012;12(10):2719-29.
10. TWIST. Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, Murer L, Vondrak K, Maxwell H, van Damme-Lombaerts R, Loirat C, Mor E, Cochat P, Milford DV, Brown M, Webb NJ. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010;10(4):828-36.