

## RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

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

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con trasplante renal con antecedentes de cáncer en tratamiento con un inhibidor de calcineurina, ¿Se debe cambiar a un inhibidor de mTOR comparado con no cambiar.

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

**Población:** Personas con trasplante renal con antecedentes de cáncer en tratamiento con un inhibidor de calcineurina.

**Intervención:** Cambiar a un inhibidor de mTOR.

**Comparación:** No cambiar.

**Desenlace (outcome):** Mortalidad, rechazo agudo, función renal, pérdida del injerto, hipertensión arterial, infección por citomegalovirus, diabetes, cáncer.

#### 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.<sup>1</sup>

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.

---

<sup>1</sup> 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 8 revisiones sistemáticas que incluyen 29 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>2</sup>, en el siguiente enlace: [Dosis estándar de inhibidores de calcineurina versus sustitución por mTOR-I en trasplante renal](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	8 [1-8]
Estudios primarios	29 [9-37]

### Estimador del efecto

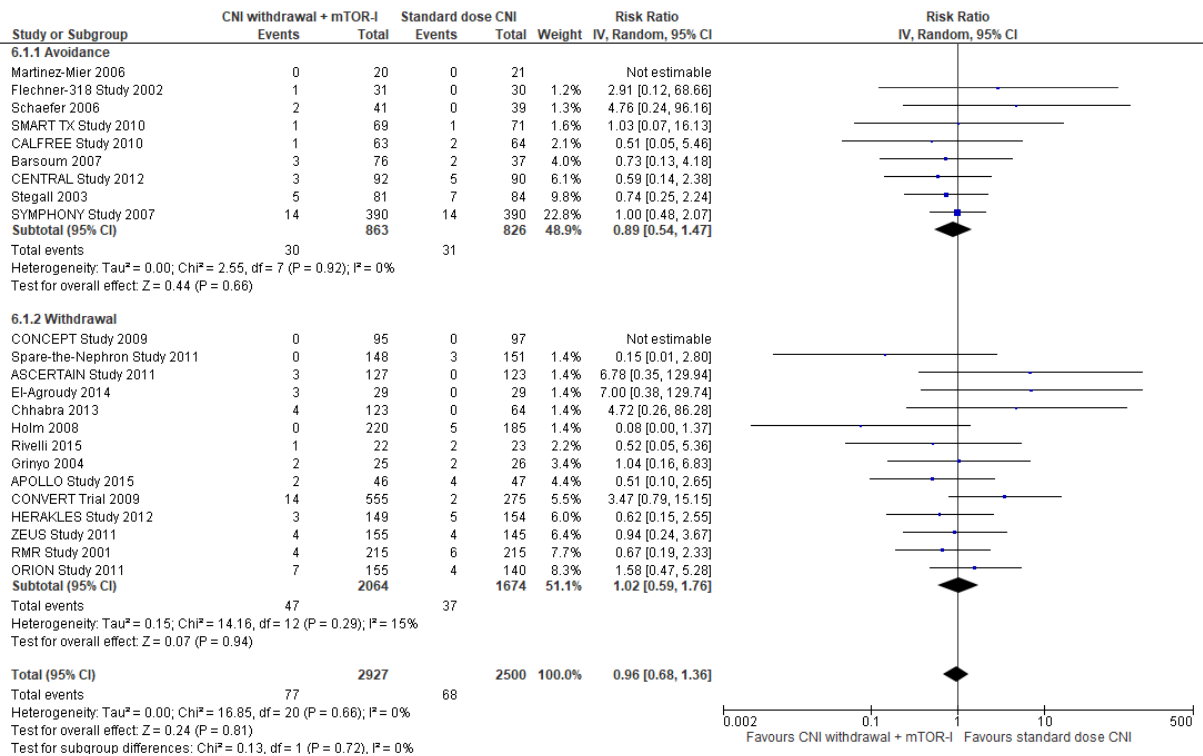
El análisis de la matriz de evidencia reveló que ninguna revisión sistemática realizó un análisis de la población específica con antecedentes de cáncer, ni tampoco los ensayos evalúan particularmente este grupo. Por lo tanto, se analizó una población más amplia con el objetivo de informar la decisión relacionada con esta pregunta. Se identificó una revisión sistemática que incluye todos los ensayos relevantes, por lo que se decidió reutilizar sus metanálisis para construir la tabla de resumen de resultados.

### Metanálisis

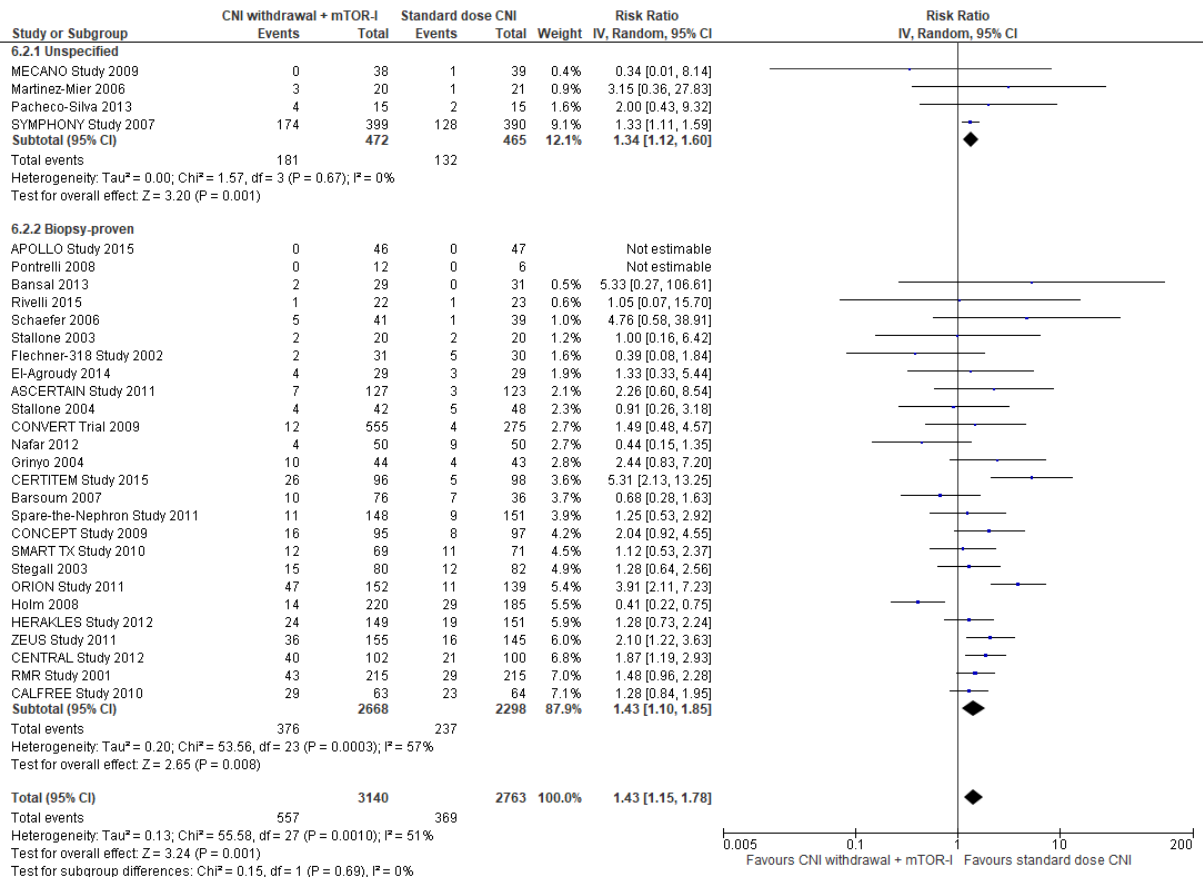
#### Mortalidad

---

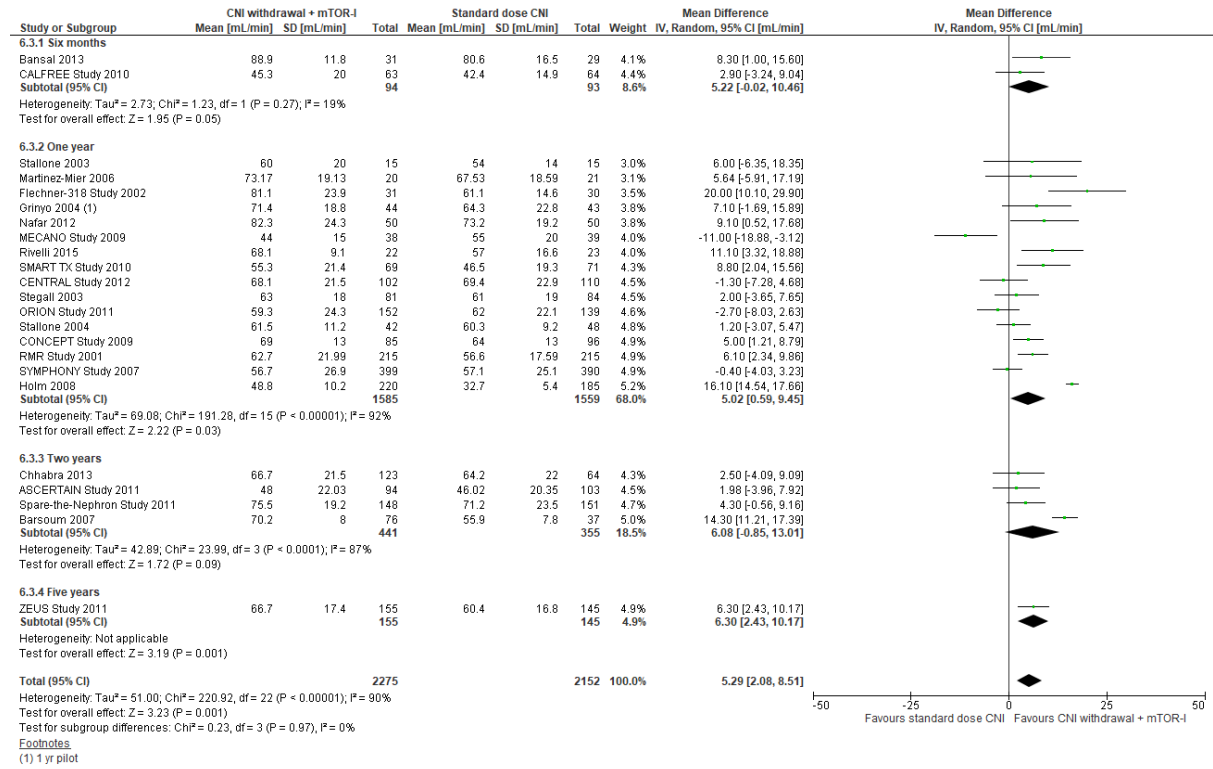
<sup>2</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros 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.



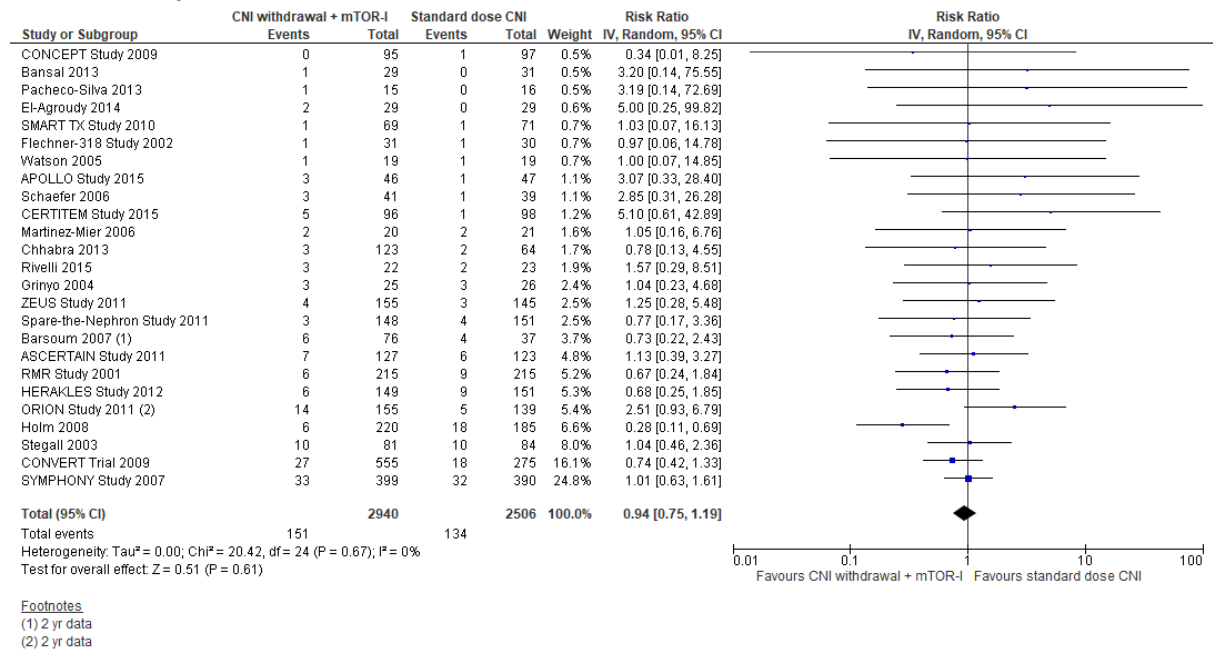
## Rechazo agudo



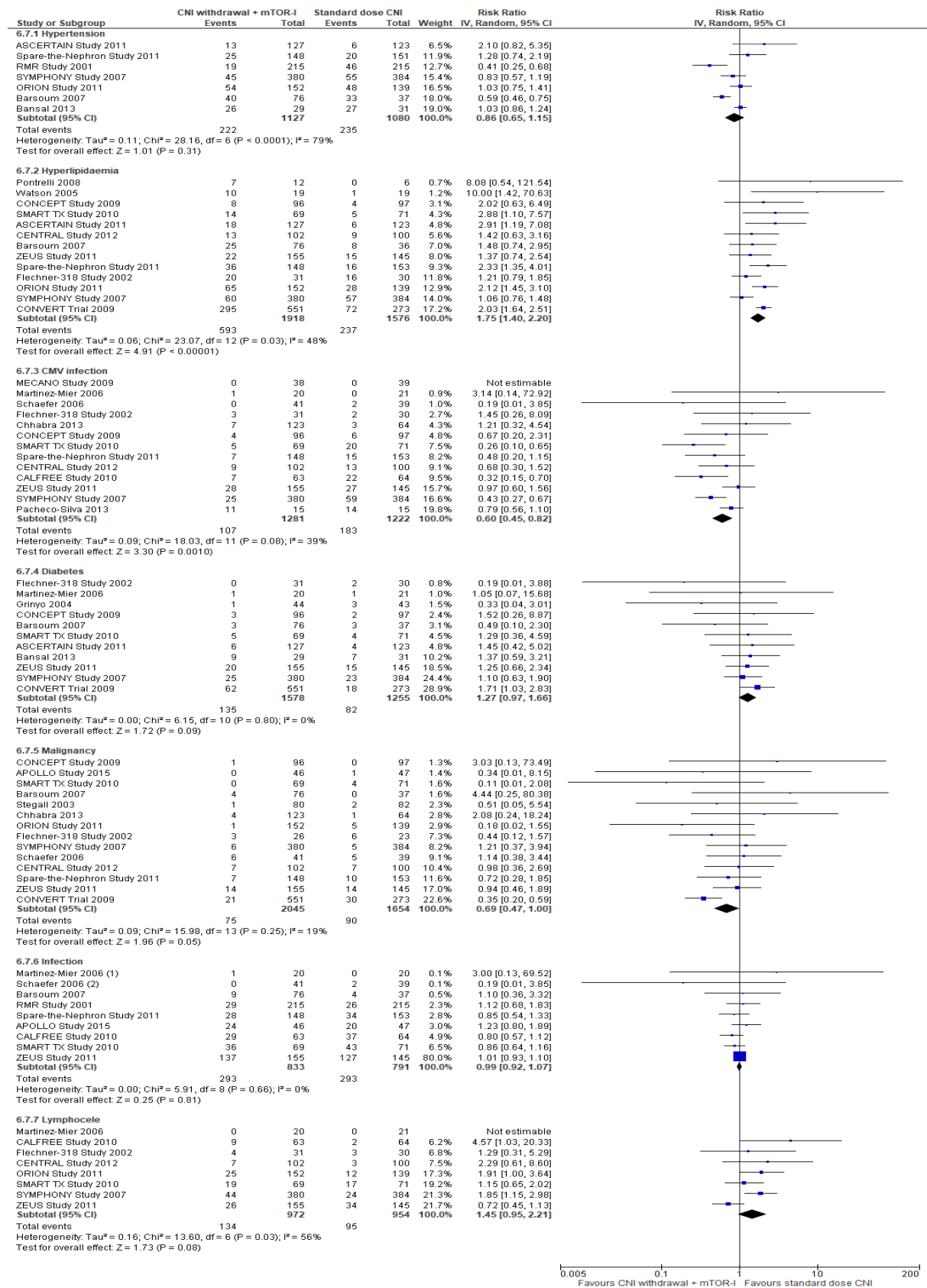
## Función renal (VFG en ml/min)



## Pérdida del injerto



# Efectos adversos











## Footnotes

(1) cmv

(2) cmv + bkv

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ESQUEMA DE MANTENCIÓN INHIBIDORES DE MTOR COMPARADO CON INHIBIDORES DE CALCINEURINA PARA TRASPLANTE RENAL.						
Pacientes	Personas con trasplante renal con antecedentes de cáncer en tratamiento con un inhibidor de calcineurina.					
Intervención	Cambiar a un inhibidor de mTOR.					
Comparación	No cambiar.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		Inhibidores de calcineurina	Inhibidores de mTOR	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,96 (0,68 a 1,36) -- 23 ensayos en una revisión sistemática [1] / 5427 pacientes	27 por 1000	26 por 1000	Diferencia: 1 menos (9 menos a 10 más)	 Baja	Podría existir poca o nula diferencia en mortalidad entre un esquema de mantención inhibidores de mTOR comparado con inhibidores de calcineurina, pero la certeza de la evidencia es baja.
Rechazo agudo	RR 1,43 (1,15 a 1,78) -- 30 ensayos en una revisión sistemática [1] / 5903 pacientes	134 por 1000	191 por 1000	Diferencia: 57 más (20 a 104 más)	 Moderada	Un esquema de mantención con inhibidores de mTOR comparado con inhibidores de calcineurina probablemente aumenta el rechazo agudo.
Función renal	-- 23 ensayos en una revisión sistemática [1] / 4427 pacientes	60 ml/min	66 ml/min	DM: 5,9 más (2,08 a 8,51 más)	 Muy baja	Un esquema de mantención con inhibidores de mTOR comparado con inhibidores de calcineurina podría llevar a una mejora de la función renal. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.

Pérdida del injerto	RR 0,94 (0,75 a 1,19) -- 25 ensayos en una revisión sistemática [1] / 5446 pacientes	53 por 1000	50 por 1000	Diferencia: 3 menos (13 menos a 10 más)	 Baja	Un esquema de mantención con inhibidores de mTOR comparado con inhibidores de calcineurina podría tener poco impacto en pérdida del injerto, pero la certeza de la evidencia es baja.
Hipertensión arterial	RR 0,86 (0,65 a 1,15) -- 7 ensayos en una revisión sistemática [1] / 2707	218 por 1000	187 por 1000	Diferencia: 30 menos (76 menos a 33 más)	 Muy baja	Un esquema de mantención con inhibidores de mTOR comparado con inhibidores de calcineurina podría disminuir la hipertensión arterial. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Infección por citomegalovirus	RR 0,60 (0,45 a 0,82) -- 13 ensayos en una revisión sistemática [1] / 2503 pacientes	150 por 1000	90 por 1000	Diferencia: 60 menos (27 a 82 menos)	 Moderada	Un esquema de mantención con inhibidores de mTOR comparado con inhibidores de calcineurina probablemente disminuye el riesgo de infección por citomegalovirus.
Diabetes	RR 1,27 (0,97 a 1,66) -- 11 ensayos en una revisión sistemática [1] / 2833 pacientes	65 por 1000	83 por 1000	Diferencia: 18 más (2 menos a 43 más)	 Baja	Un esquema de mantención con inhibidores de mTOR comparado con inhibidores de calcineurina podría aumentar el riesgo de diabetes, pero la certeza de la evidencia es baja.
Dislipidemia	RR 1,75 (1,40 a 2,20) -- 13 ensayos en una revisión sistemática [1]	150 por 1000	263 por 1000	Diferencia: 113 más (60 a 180 más)	 Moderada	Un esquema de mantención con inhibidores de mTOR comparado con inhibidores de calcineurina

	/ 3494 pacientes					probablemente aumenta el riesgo de dislipidemia.
Cáncer	RR 0,69 (0,47 a 1,00) -- 14 ensayos en una revisión sistemática [1] / 3699 pacientes	54 por 1000	38 por 1000	Diferencia: 16 menos (0 a 29 menos)	 Baja	Un esquema de mantención con inhibidores de mTOR comparado con inhibidores de calcineurina podría disminuir el riesgo de cáncer, pero la certeza de la evidencia es baja.

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 CON inhibidores de calcineurina** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON esquema de mantención inhibidores de mTOR** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

<sup>1</sup> Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

<sup>2</sup> Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia ya que diferentes ensayos presentaban diferentes conclusiones (12 sobre 70%).

<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por indirecto, ya que corresponde a una población distinta (más amplia). Además en el desenlace de función renal se disminuyó un nivel de certeza de evidencia adicional ya que corresponde a un desenlace sustituto.

**Fecha de elaboración de la tabla:** Noviembre, 2018.



## Referencias

1. Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD. Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;7:CD006750.
2. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, Barsoum R, Bernasconi C, Blydt-Hansen TD, Ekberg H, Felipe CR, Firth J, Gallon L, Gelens M, Glotz D, Gossmann J, Guba M, Morsy AA, Salgo R, Scheuermann EH, Tedesco-Silva H, Vitko S, Watson C, Fergusson DA. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2014;349:g6679.
3. Kumar J, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Systematic Review on Role of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors as an Alternative to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplant: Challenges and Window to Excel. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2017;15(3):241-252.
4. Kumar J, Reccia I, Kusano T, Julie BM, Sharma A, Halawa A. Systemic meta-analysis assessing the short term applicability of early conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant. *World journal of transplantation*. 2017;7(2):144-151.
5. Liu J., Liu D., Li J., Zhu L., Zhang C., Lei K., Xu Q., You R.. Efficacy and safety of everolimus for maintenance immunosuppression of kidney transplantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12(1):e0170246.
6. Su L, Tam N, Deng R, Chen P, Li H, Wu L. Everolimus-based calcineurin-inhibitor sparing regimens for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*. 2014;46(10):2035-44.
7. Yang A., Wang B.. Sirolimus Versus Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Mofetil and Steroids: Focus on Acute Rejection, Patient and Graft Survival. *American Journal of Therapeutics*. 2015;22(2):98-104.
8. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer medicine*. 2015;4(9):1448-59.
9. Martinez-Mier G, Mendez-Lopez MT, Budar-Fernandez LF, Estrada-Oros J, Franco-Abaroa R, George-Micelli E, Rios-Martinez L, Mendez-Machado GF. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: initial experience in a Mexican center. *Transplantation*. 2006;82(11):1533-6.
10. Stallone G, Di Paolo S, Schena A, Infante B, Grandaliano G, Battaglia M, Gesualdo L, Schena FP. Early withdrawal of cyclosporine A improves 1-year kidney graft structure and function in sirolimus-treated patients. *Transplantation*. 2003;75(7):998-1003.
11. Budde K, Sommerer C, Rath T, Reinke P, Haller H, Witzke O, Suwelack B, Baeumer D, Sieder C, Porstner M, Arns W. Renal function to 5 years after late conversion of kidney transplant patients to everolimus: a randomized trial. *Journal of nephrology*. 2015;28(1):115-23.
12. Rostaing L, Hertig A, Albano L, Anglicheau D, Durrbach A, Vuiblet V, Moulin B, Merville P, Hazzan M, Lang P, Touchard G, Hurault deLigny B, Quéré S, Di Giambattista F, Dubois YC, Rondeau E, CERTITEM Study Group. Fibrosis progression according to epithelial-mesenchymal transition profile: a randomized trial of everolimus versus CsA. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(5):1303-12.
13. Russ G, Jamieson N, Oberbauer R, Arias M, Murgia MG, Blancho G, Sato R, Stoeckl M, Revicki DA. Three-year health-related quality-of-life outcomes for sirolimus-treated kidney transplant

patients after elimination of cyclosporine. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2007;20(10):875-83.

14. Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, Modlin CS, Mastroianni B, Savas K, Babineau D, Kurian S, Salomon D, Novick AC, Cook DJ. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation*. 2007;83(7):883-92.
15. Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial Mdel C, Polinsky M, Neylan JF, Korth-Bradley J, Goldberg-Alberts R, Maller ES, Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2011;92(3):303-10.
16. Franz S, Regeniter A, Hopfer H, Mihatsch M, Dickenmann M. Tubular toxicity in sirolimus- and cyclosporine-based transplant immunosuppression strategies: an ancillary study from a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(2):335-43.
17. Holm A, Hernandez M, Camarena A, Perez L, Santos M, Porras MA. Efficacy, tolerability and safety of mycophenolate mofetil (Cellcept) + sirolimus (Rapamune) as maintenance therapy after calcineurin inhibitor withdrawal in LRD and CAD, adults and pediatric renal transplant recipients (experience with 405 patients). *Transplantation*. 2008;86(Suppl 2):220 [abstract no: 627].
18. Chhabra D, Alvarado A, Dalal P, Leventhal J, Wang C, Sustento-Reodica N, Najafian N, Skaro A, Levitsky J, Mas V, Gallon L. Impact of calcineurin-inhibitor conversion to mTOR inhibitor on renal allograft function in a prednisone-free regimen. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013;13(11):2902-11.
19. Pacheco-Silva A, Tonato E, Durao M, Requião-Moura L, Arruda E, Chinen R, et al. A randomized clinical trial of early conversion from tacrolimus to everolimus in deceased donor kidney transplantation. *Transplant International*. 2013;26(Suppl 2):277-8. [abstract no: P460].
20. Rossini M, Loverre A, Stallone G, Infante B, Schena A, Maiorano A, et al. Proteinuria and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression following calcineurin inhibitors (CNI) withdrawal and conversion to rapamycin. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(Suppl 2):442 [abstract no: 1149].
21. Stallone G, Di Paolo S, Schena A, Infante B, Battaglia M, Ditunno P, Gesualdo L, Grandaliano G, Schena FP. Addition of sirolimus to cyclosporine delays the recovery from delayed graft function but does not affect 1-year graft function. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(1):228-33.
22. Weir MR, Pearson TC, Patel A, Peddi VR, Kalil R, Scandling J, Chan L, Baliga P, Melton L, Mulgaonkar S, Waid T, Schaefer H, Youssef N, Anandagoda L, McCollum D, Lawson S, Gordon R. Long-term Follow-up of Kidney Transplant Recipients in the Spare-the-Nephron-Trial. *Transplantation*. 2017;101(1):157-165.
23. Schaefer HM, Kizilisik AT, Feurer I, Nylander WA, Langone AJ, Helderma JH, Shaffer D. Short-term results under three different immunosuppressive regimens at one center. *Transplantation proceedings*. 2006;38(10):3466-7.
24. Murbraech K, Massey R, Undset LH, Midtvedt K, Holdaas H, Aakhus S. Cardiac response to early conversion from calcineurin inhibitor to everolimus in renal transplant recipients--a

- three-yr serial echocardiographic substudy of the randomized controlled CENTRAL trial. *Clinical transplantation*. 2015;29(8):678-84.
25. Pontrelli P, Rossini M, Infante B, Stallone G, Schena A, Loverre A, Ursi M, Verrienti R, Maiorano A, Zaza G, Ranieri E, Gesualdo L, Ditunno P, Bettocchi C, Schena FP, Grandaliano G. Rapamycin inhibits PAI-1 expression and reduces interstitial fibrosis and glomerulosclerosis in chronic allograft nephropathy. *Transplantation*. 2008;85(1):125-34.
  26. Xu-Dubois YC, Hertig A, Lebranchu Y, Hurault de Ligny B, Thervet E, Jauréguy M, Touchard G, Le Pogamp P, Le Meur Y, Toupance O, Heng AE, Bayle F, Girardot-Seguín S, Servais A, Meas-Yedid V, Rondeau E. Progression of pulse pressure in kidney recipients durably exposed to CsA is a risk factor for epithelial phenotypic changes: an ancillary study of the CONCEPT trial. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2014;27(4):344-52.
  27. Bansal D, Yadav AK, Kumar V, Minz M, Sakhuja V, Jha V. Deferred pre-emptive switch from calcineurin inhibitor to sirolimus leads to improvement in GFR and expansion of T regulatory cell population: a randomized, controlled trial. *PloS one*. 2013;8(10):e75591.
  28. Dean PG, Grande JP, Sethi S, Park WD, Griffin MD, Cosio FG, Larson TS, Stegall MD. Kidney transplant histology after one year of continuous therapy with sirolimus compared with tacrolimus. *Transplantation*. 2008;85(8):1212-5.
  29. Nafar M, Alipour B, Ahmadpoor P, Pour-Reza-Gholi F, Samadian F, Samavat S, Farhangi S. Sirolimus versus calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapy in kidney transplantation: a 4-year follow-up. *Iranian journal of kidney diseases*. 2012;6(4):300-6.
  30. Rivelli RF, Gonçalves RT, Leite M, Santos MA, Delgado AG, Cardoso LR, Takiya CM. Early withdrawal of calcineurin inhibitor from a sirolimus-based immunosuppression stabilizes fibrosis and the transforming growth factor- $\beta$  signalling pathway in kidney transplant. *Nephrology (Carlton, Vic.)*. 2015;20(3):168-76.
  31. Barsoum RS, Morsey AA, Iskander IR, Morgan MM, Fayad TM, Atalla NT, Wafik H, Grace RA, Adel N, Khalil SS. The Cairo kidney center protocol for rapamycin-based sequential immunosuppression in kidney transplant recipients: 2-year outcomes. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2007;5(2):649-57.
  32. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre Ch, Russ G, Steinberg S, Wissing KM, Tai SS. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(8):1633-44.
  33. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, Wüthrich RP, Mühlfeld A, Heller K, Porstner M, Veit J, Paulus EM, Witzke O, ZEUS Study Investigators. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2015;15(1):119-28.
  34. Morales JM, Grinyó JM, Campistol JM, García-Martínez J, Arias M, Paul J, Sánchez-Fructuoso A, Brunet M, Granados E, Muñoz-Robles JA. Improved renal function, with similar proteinuria, after two years of early tacrolimus withdrawal from a regimen of sirolimus plus tacrolimus. *Transplantation*. 2008;86(4):620-2.

35. Guba M, Pratschke J, Hugo C, Krämer BK, Pascher A, Pressmar K, Hakenberg O, Fischereider M, Brockmann J, Andrassy J, Banas B, Jauch KW, SMART-Study Group. Early conversion to a sirolimus-based, calcineurin-inhibitor-free immunosuppression in the SMART trial: observational results at 24 and 36 months after transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2012;25(4):416-23.
36. Watson CJ, Firth J, Williams PF, Bradley JR, Pritchard N, Chaudhry A, Smith JC, Palmer CR, Bradley JA. A randomized controlled trial of late conversion from CNI-based to sirolimus-based immunosuppression following renal transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(10):2496-503.
37. El-Agroudy A, Alarrayed S, Ghareeb S, Farid E, Alhellow H, Abdulla S.. Long-term outcome of a prospective randomized trial of conversion from tacrolimus to sirolimus treatment after renal transplantation. *Transplantation*. 2014;98 (suppl 1):539.