



RECOMENDACIÓN

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Artritis idiopática juvenil - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con artritis idiopática juvenil ¿Se debe “prolongar el uso corticoides” en comparación a “uso no prolongado”?”

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

Población: Personas con artritis idiopática juvenil.

Intervención: Prolongar el uso corticoides.

Comparación: Uso no prolongado.

Desenlaces (outcomes): Crecimiento, infecciones, hiperglicemia, fracturas.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre artritis idiopática juvenil (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). 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 o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en personas con artritis idiopática juvenil, en los cuales se evalúa un grupo que recibe corticosteroides por un periodo corto en comparación con un grupo que los recibe por un periodo más prolongado. Sin embargo, no se identificaron revisiones sistemáticas respondiendo esta pregunta, por lo que, en consenso con el panel de

expertos, se decidió ampliar la búsqueda a revisiones evaluando la seguridad de corticoides en una población más amplia. Se identificaron 9 revisiones sistemáticas que evalúan exclusivamente seguridad de corticoides en artritis reumatoide o artritis reumatoide juvenil. Éstas incluyeron más de 100 estudios primarios. Debido a la alta heterogeneidad entre las poblaciones, intervenciones, comparaciones y desenlaces, no se pudo construir una matriz de evidencia.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	9 [1-9]
Estudios primarios	Más de 100 estudios primarios

** No fue posible estimar el total de estudios relevantes dentro de la matriz de evidencia, ya que no fue posible construirla.

Selección de la evidencia

Debido a la alta heterogeneidad entre las poblaciones, intervenciones, comparaciones y desenlaces, se decidió seleccionar cinco revisiones sistemáticas [2,4,5,9,10] que se adaptan mejor a la pregunta de interés, y que cumplen de manera más satisfactoria las características metodológicas descritas más abajo.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que las cinco revisiones sistemáticas en conjunto [2,4,5,9,10]:

1. Incluyen la mayoría de los estudios posiblemente relevantes
2. Entregan un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

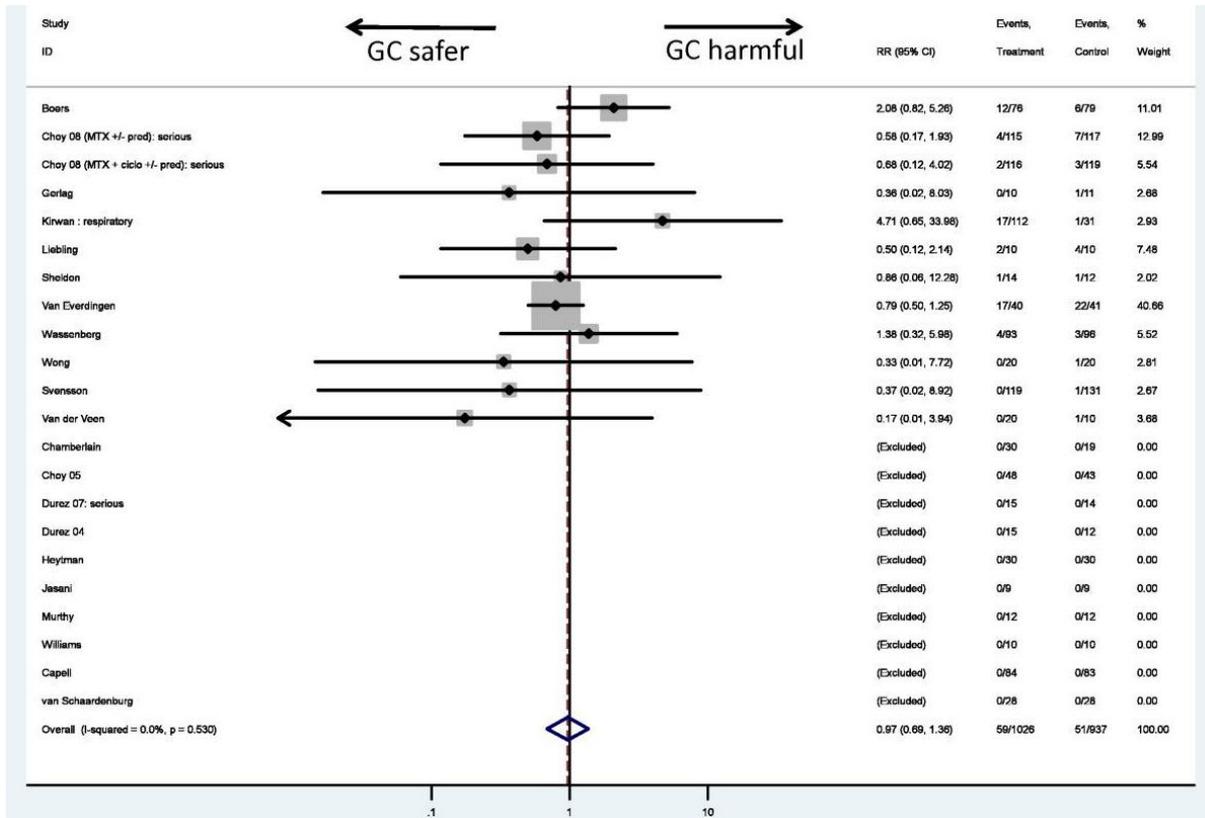
Por lo tanto, se decidió utilizar la información entregada por estas para construir la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

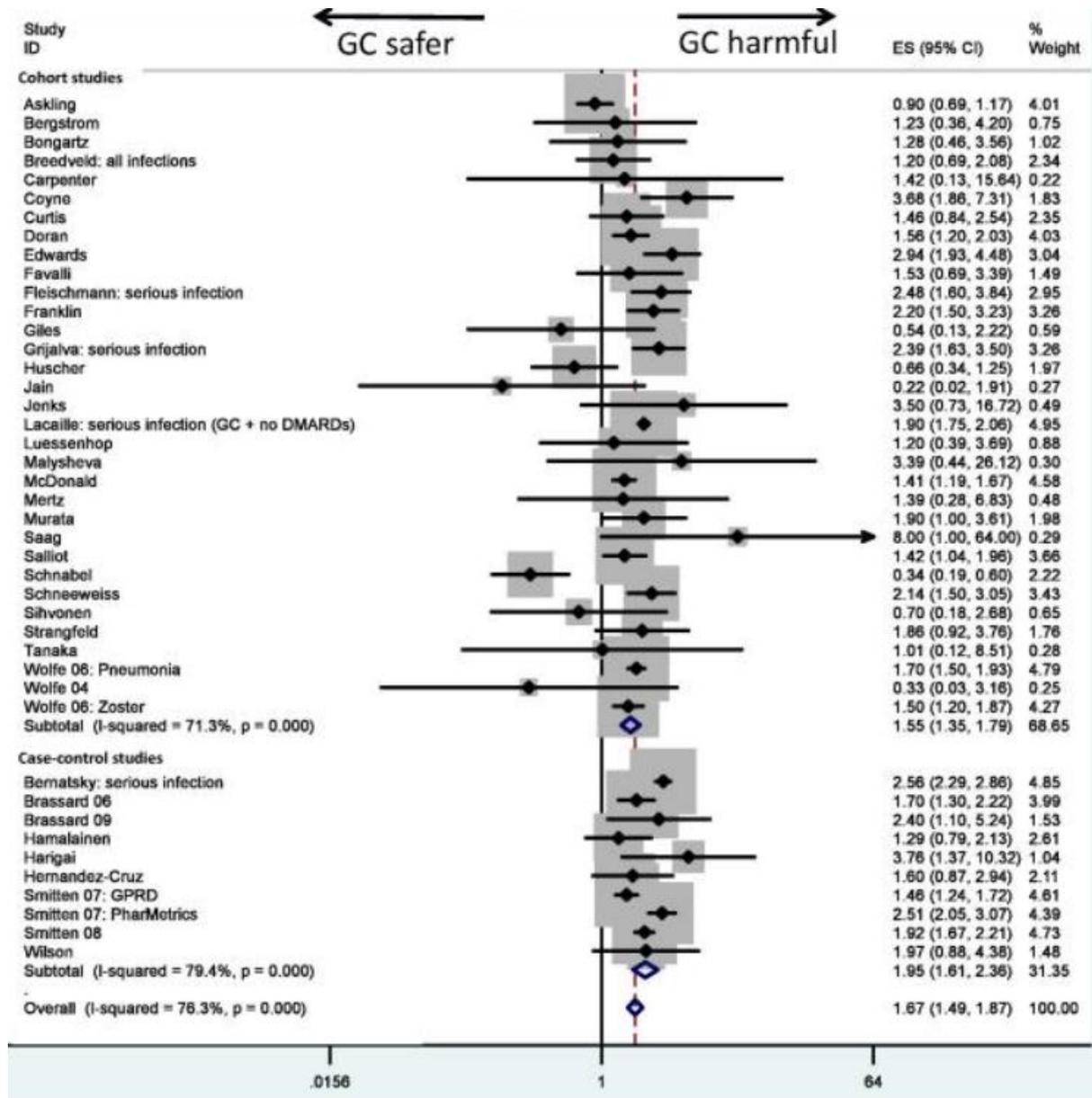
Crecimiento

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

Infecciones desde ensayos aleatorizados



Infecciones desde estudios observacionales



Hiperglicemia

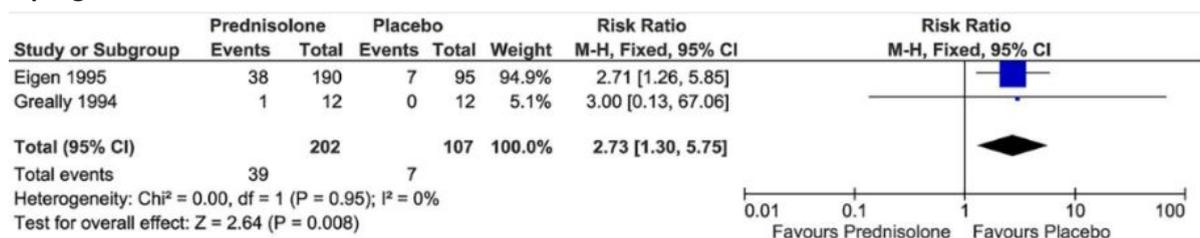


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CORTICOIDES PARA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL						
Pacientes	Personas con artritis idiopática juvenil.					
Intervención	Usar corticoides.					
Comparación	No usar.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN corticoides	CON corticoides	Diferencia (IC 95%)		
Crecimiento**	-- 4 ensayos en una revisión sistemática [9]	DME***: 0,33 menos (0,13 a 0,53 menos)			⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada	El uso de corticoides probablemente retarda el crecimiento en pacientes con artritis idiopática juvenil.
Infecciones	RR 1,67 (1,49 a 1,87) -- 43 estudios observacionales en una revisión sistemática [4]	54 por 1000	90 por 1000	Diferencia: 36 más (26 a 47 más)	⊕○○○ ^{2,3} Muy baja	El uso de corticoides podría aumentar el riesgo de infecciones en pacientes con artritis idiopática juvenil. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Infecciones	RR 1,67 (1,49 a 1,87) -- 12 ensayos en una revisión sistemática [10]	54 por 1000	53 por 1000	Diferencia: 2 menos (17 menos a 19 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada	El uso de corticoide podría tener poco efecto en el riesgo de infecciones en pacientes con artritis idiopática juvenil, pero la certeza de la evidencia es baja.
Hiperglicemia	RR 2,73 (1,30 a 5,75) -- 2 estudios en una revisión sistemática [2]	65 por 1000	179 por 1000	Diferencia: 114 más (20 a 311 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta	El uso de corticoides aumenta el riesgo de hiperglicemia en pacientes con artritis idiopática juvenil.
Fracturas****	No se identificaron estudios comparativos.				--	--

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo. // DME: Diferencia de medias estandarizada.

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

*Los riesgos **SIN corticoides** están basados en los riesgos del grupo control del estudio con mayor peso. El riesgo **CON corticoides** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

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

*** La diferencia media estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas, siendo difícil su interpretación clínica. Comúnmente se acepta que valores cercanos a 0,2 tendrían poca relevancia clínica, valores de 0,5 tendrían relevancia moderada (se reconoce clínicamente) y valores superiores a 0,8 tendrían relevancia alta.

****Fracturas con sintomatología y confirmación radiológica.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva a una decisión diferente.

² Si bien el desenlace infecciones estaba reportado mediante ensayos aleatorizados y observacionales, los primeros entregaban certeza moderada, en cambio los segundos entregaban certeza muy baja. De acuerdo con la metodología GRADE, se presenta el resultado con mayor certeza.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que diferentes estudios presentan diferentes conclusiones (I2>70%).

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019.

Resumen de estudios no comparativos: Si bien los estudios no comparativos no permiten estimar el efecto de una intervención de manera adecuada por las limitaciones propias de su diseño¹, para el desenlace fractura se presentan los siguientes resultados:

- Una revisión sistemática [5] reporta tasa de fracturas entre un 2% y 33%.

¹ Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):407-15

REFERENCIAS

1. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Long-course oral corticosteroid toxicity in children. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(9):e2
2. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PloS one*. 2017;12(1):e0170259
3. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1994;93(6):967-76
4. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clinic proceedings*. 2014;89(6):817-34
5. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(1):47-54
6. Hu L, Kim Emily AN, Juh Allen YE. Adverse drug reactions of oral dexamethasone in children and adolescents with childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *JBIC library of systematic reviews*. 2011;9(11):371-399
7. Jayasena A, Atapattu N, Lekamwasam S. Treatment of glucocorticoid-induced low bone mineral density in children: a systematic review. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(3):287-93
8. Pépin AJ, Cloutier-Bergeron A, Malboeuf-Hurtubise C, Achille M, Krajinovic M, Laverdière C, Lippé S, Marcoux S, Sinnott D, Sultan S. Adverse neuropsychological effects associated with cumulative doses of corticosteroids to treat childhood acute lymphoblastic leukemia: A literature review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;107:138-148
9. 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

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 corticostero* OR corticoid* OR steroid OR steroids OR glucocortico* OR mineralocortico* OR fludrocortisone* OR Florinef OR glucocortico* OR betamethasone* OR Celestone OR dexamethasone* OR methylprednisolone* OR prednisolone* OR prednisone* OR triamcinolone* OR hydrocortisone* OR cortisone*
- #2 (((juvenile* AND arthr*) OR jia OR jra) OR (((arthritis OR nodul*) AND rheumat*) OR (felty* AND syndrome) OR (caplan* AND syndrome) OR rheumatoid) AND (rheumatoid* OR RA OR ((arthritis OR nodul*) AND rheumat*) OR (felty* AND syndrome) OR (caplan* AND syndrome)))
- #3 #1 AND #2