



Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Evaluación de la efectividad y seguridad de tacrolimus forma farmacéutica de liberación prolongada en comparación con tacrolimus forma farmacéutica de liberación inmediata

Autores

Sanguine Verónica, Chaves Clelia, Balaciano Giselle
Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria
Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación

Fecha de última actualización

09 de febrero de 2017

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

Tabla de contenido

1. Resumen ejecutivo.....	3
2. Contexto.....	4
3. Pregunta de investigación.....	4
4. Introducción/Epidemiología.....	4
5. Descripción de la Tecnología.....	5
6. Definición operativa de los resultados en salud evaluados.....	6
7. Estrategia de Búsqueda y selección de la evidencia.....	8
8. Resultados.....	9
8.1. Valoración del riesgo de sesgos de los estudios incluidos.....	9
8.2. Análisis e interpretación de los resultados.....	10
8.3: Síntesis del análisis crítico del conjunto de la evidencia.....	16
9. Aprobación y políticas de cobertura.....	18
10. Discusión de los resultados.....	18
11. Conclusiones.....	19
12. Referencias bibliográficas.....	20
13. ANEXOS.....	22
13.1: Anexo I: Declaraciones de conflictos de interés.....	22
13.2: Anexo II: Sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia.....	23
13.3: Anexo III: Herramienta Cochrane para valoración de sesgos de los estudios incluidos....	24
13.4: Anexo IV: Valoración del riesgo de sesgo de publicación, por desenlace.....	25

Resumen ejecutivo

Tecnología:

El tratamiento inmunosupresor representa un pilar fundamental en la supervivencia de los pacientes trasplantados. El tacrolimus, agente inmunosupresor de la familia de los inhibidores de la calcineurina, es uno de los dos agentes más usados en todo el mundo para la prevención de rechazo de injertos.

La no adherencia al tratamiento es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar malos resultados a largo plazo luego de un trasplante, y constituye la causa *prevenible* más importante de pérdida del injerto. Se postula que las intervenciones que mejoren la adherencia al tratamiento inmunosupresor podrían mejorar la supervivencia del injerto.

En este sentido, se ha desarrollado una forma farmacéutica de tacrolimus de liberación prolongada (FFLP) que permite la administración una sola vez al día, en contraste con la forma farmacéutica tradicional, de liberación inmediata (FFLI).

Indicaciones:

El tacrolimus se encuentra indicado tanto para la profilaxis del rechazo de trasplantes de órganos sólidos, como para el tratamiento del rechazo de los injertos en caso de resistencia a otros medicamentos.

Características de la tecnología:

El tacrolimus es un agente inmunosupresor cuya actividad se ha demostrado en experimentos tanto *in vivo* como *in vitro*. Pertenece al grupo farmacoterapéutico de los inmunosupresores inhibidores de la calcineurina. Su acción se ejerce mediante la inhibición de la formación de linfocitos citotóxicos, principales responsables del rechazo del injerto.

Pregunta de investigación:

El tratamiento con tacrolimus en su forma farmacéutica de liberación prolongada (FFLP), ¿es efectivo y seguro en comparación al tratamiento con tacrolimus en su forma farmacéutica de liberación inmediata (FFLI)?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica:

Se realizó una amplia búsqueda de evidencia científica en diversas bases de datos bibliográficas mediante distintas estrategias definidas para responder a la pregunta de investigación. No se utilizaron filtros temporales, por grupo étnico o por status de publicación. Se incluyeron Estudios Controlados Aleatorizados (ECA).

La búsqueda y selección se realizó de manera independiente por dos investigadoras. Se realizó valoración crítica de la evidencia mediante la Herramienta Cochrane para la valoración de sesgos de ensayos clínicos. En caso de desacuerdo se consultó a una tercera profesional.

Se definieron como desenlaces de interés: 1. supervivencia global al final del seguimiento, 2. supervivencia del injerto al final del seguimiento, 3. rechazo agudo documentado por biopsia o Enfermedad de Injerto contra Huésped, 4. diabetes de diagnóstico posterior al trasplante, 5. hipertensión arterial de novo, 6. calidad de vida y 7. enfermedad renal crónica al final del seguimiento.

Se realizaron análisis cualitativos y cuantitativos de los puntos finales de interés, utilizándose el software de la Colaboración Cochrane, disponible on line: Review Manager- versión 5.3 (RevMan 5.3)

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:

Fueron incluidos 15 ECAs, los cuales reportaron información proveniente de 4.131 pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos. Los hallazgos de los estudios fueron sintetizados a través de metanálisis en los desenlaces 1 a 5, arrojando las siguientes estimaciones en la comparación de FFLP y FFLI: supervivencia global al final del seguimiento OR 0,95 (IC95% de 0,67 a 1,36; p 0,79); supervivencia del injerto OR 1 (IC95% de 0,77 a 1,29; p 0,99); rechazo agudo documentado por biopsia OR 1,04 (IC95% de 0,86 a 1,24; p 0,71); diabetes de diagnóstico posterior al trasplante OR 1,05 (IC95% de 0,87 a 1,26; p 0,61); hipertensión arterial de novo OR 0,94 (IC95% 0,75 a 1,18; p 0,61).

En el caso de enfermedad renal crónica, el desenlace se reportó en 13 de los estudios incluidos, no detectándose diferencias significativas en ninguno de los trabajos.

En cuanto a calidad de vida y adherencia al tratamiento, se evaluó en 3 de los estudios incluidos, que no reportaron diferencias entre en tratamiento con FFLP vs FFLI.

Conclusiones del análisis:

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

La efectividad y la seguridad de tacrolimus en su forma farmacéutica de liberación prolongada resultaron, de acuerdo a la evidencia encontrada y al análisis efectuado, equivalentes a las de la forma farmacéutica de liberación inmediata para todos los resultados de salud considerados. La indicación de una u otra forma farmacéutica deberá basarse en las preferencias de los pacientes y los costos derivados de una u otra estrategia.

Contexto

Se recibe el expediente 2002-8946-16-9 el día 22 de Agosto de 2016, en donde se solicita evaluar el impacto económico de la incorporación del tacrolimus en su forma farmacéutica de liberación prolongada (FFLP) en comparación con la forma farmacéutica de liberación inmediata (FFLI).

En dicho expediente consta que se realizaron en ANMAT e INCUCAI evaluaciones de eficacia comparativa entre el tacrolimus en ambas formas farmacéuticas encontrándose equivalencia en la eficacia.

En consonancia con el informe presentado el día 26 de Setiembre de 2016 y debido a que no fue posible obtener los resultados de las evaluaciones mencionadas, se decide realizar la evaluación de la efectividad de la forma farmacéutica de liberación prolongada (FFLP) en comparación con la efectividad de la forma farmacéutica de liberación inmediata (FFLI).

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés en relación a la tecnología evaluada (Anexo I).

Pregunta de Investigación

El tratamiento con tacrolimus en su forma farmacéutica de liberación prolongada (FFLP), ¿es efectivo y seguro en comparación al tratamiento con tacrolimus en su forma farmacéutica de liberación inmediata (FFLI)?

En formato PICO:

P: Pacientes trasplantados de órganos sólidos

I: Tacrolimus forma farmacéutica de liberación prolongada

C: Tacrolimus forma farmacéutica de liberación inmediata

O: *Outcomes*/ Resultados:

- Efectividad: sobrevida global al final del seguimiento, sobrevida del injerto al final del seguimiento, rechazo agudo documentado por biopsia (BPAR por las siglas en inglés: Biopsy Proved Acute Rejection) o Enfermedad de Injerto contra Huésped (GVHD, Graft vs Host Disease) y calidad de vida del paciente.

- Seguridad: Enfermedad renal crónica al final del seguimiento, Diabetes de diagnóstico posterior al trasplante (que requiera tratamiento médico, con insulina y/o hipoglucemiantes orales), hipertensión arterial de novo.

Introducción /Epidemiología

A nivel mundial se estima que se realizan más de 100.000 trasplantes de órganos por año. Las estimaciones actuales muestran que más de 250.000 personas se encuentran actualmente en espera de un trasplante. La mejoría en los resultados en cuanto a la sobrevida del injerto y del paciente, relacionadas de manera importante con la existencia de mejores tratamientos inmunosupresores, ha generado un incremento en el número de condiciones en las que el trasplante se considera indicado.

Claramente, es la escasez de órganos la limitante más significativa para la realización de trasplantes. El número de donantes cadavéricos de órganos por millón de habitantes (PMH) es el indicador más utilizado para comparar la actividad entre países. En los últimos años su desarrollo ha tendido a estancarse, excepto en los países que, partiendo de indicadores relativamente bajos, han implementado fuertes políticas activas para su evolución.

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

Estados Unidos tiene una media de 26 donantes PMH. Europa sostiene una media de alrededor de 20 donantes PMH. España es el país del mundo con mayor actividad trasplantológica y sus 35 donantes PMH representan la meta para todos los demás países, y un franco desafío. Entre los países de la Unión Europea, se destacan países como Portugal y Croacia que han sabido implementar políticas destinadas específicamente a aumentar la tasa de donación de órganos en los últimos años.

Canadá, Alemania y Australia, países con sistemas sanitarios desarrollados, tienen una tasa de donación similar a la de Argentina que supera los 15 donantes PMH.

La cooperación internacional posibilita que las naciones con mayor desarrollo en la materia transfieran sus conocimientos y experiencia a aquellas que necesitan potenciar su crecimiento. En América Latina, la mayoría de los países cuentan con programas de trasplante renal y algunos realizan trasplantes de otros órganos. Sin embargo, pese a la adyacencia geográfica, existen diferencias en el desarrollo científico-tecnológico y en la cobertura que los sistemas de salud brindan a la población. (1)

En la evolución natural de los pacientes trasplantados, el rechazo agudo se considera un factor predictor de pérdida del injerto. En los años '80, entre el 50 y el 60% de los pacientes trasplantados renales experimentaban al menos 1 episodio de rechazo. En la actualidad sin embargo, los índices de rechazo agudo se encuentran en el orden del 10% en un año. La sobrevida de los injertos a un año del trasplante de donantes cadavéricos y vivos se estima en 93 y 96% respectivamente. El efecto de cada episodio de rechazo agudo en la sobrevida del injerto es variable. Estudios mostraron que los episodios denominados tardíos generan mayor efecto negativo en la sobrevida del injerto. También el tipo de rechazo parece influir en el impacto en la sobrevida del injerto: los rechazos mediados por anticuerpos y los mixtos parecen asociarse a peores resultados que los episodios de rechazo celular agudo.

En un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2015, en donde se evaluó la relación entre los episodios de rechazo (tanto en el tiempo de presentación como en el tipo) con la sobrevida del injerto, se obtuvieron datos similares: los episodios de rechazo tardío (definidos como los ocurridos pasados los 6 meses del trasplante) se asociaron de manera significativa a peores resultados en la sobrevida del injerto en comparación a los tempranos (dentro de los 6 meses). (2)

En el caso del tratamiento inmunosupresor post-trasplante; su complejidad y la necesidad de sostenerlo de por vida son factores que atentan contra la continuidad y adherencia al mismo. A su vez la mala adherencia al tratamiento, constituye un factor de riesgo de fracaso del trasplante (rechazo agudo y pérdida del injerto) prevenible.

Se han identificado distintos factores implicados en la no adherencia a tratamientos prolongados: relacionados a la atención de la salud, socioeconómicos, relacionados a los pacientes, a la enfermedad, y relacionados al tratamiento específico. Entre estos últimos, el número diario de dosis y la complejidad del régimen contribuyen en gran medida a la no adherencia. Por esto la simplificación de los esquemas y la reducción en el número de dosis diarias se ha postulado como una estrategia de importante al momento de mejorar los resultados de los pacientes trasplantados. (3)

Descripción de la Tecnología

El tacrolimus es un agente inmunosupresor cuya actividad se ha demostrado en experimentos tanto *in vivo* como *in vitro*. Pertenece al grupo farmacoterapéutico de inmunosupresores inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD02.

El fármaco inhibe la formación de linfocitos citotóxicos, que son los principales responsables del rechazo del injerto. Tacrolimus inhibe la activación de los linfocitos T y la proliferación de los linfocitos B dependiente de los linfocitos T cooperadores, así como la formación de linfocinas (como las interleucinas 2, 3 y el interferón- γ) y la expresión del receptor de la interleucina-2.

A nivel molecular, los efectos de tacrolimus parecen estar mediados por su unión a una proteína citosólica (FKBP12), que es la responsable de la acumulación intracelular del compuesto. El complejo FKBP12-tacrolimus se une de forma específica y competitiva a la calcineurina, inhibiéndola. Esto produce una

inhibición dependiente de calcio de las vías de transducción de señales en los linfocitos T, lo que impide la transcripción de un grupo concreto de genes de citocinas.

El tacrolimus administrado por vía oral se absorbe rápidamente a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. La presencia de alimentos en el estómago reduce la velocidad y el grado de absorción. La forma farmacéutica de liberación prolongada presenta un perfil de absorción oral ampliado, con un tiempo promedio hasta la concentración plasmática máxima de 2 horas.

Existe una importante correlación entre el AUC y las concentraciones mínimas en sangre en estado estacionario para ambas formulaciones de tacrolimus (FFLP y FFLI). Por este motivo, el control de las concentraciones mínimas en sangre (valle) proporciona una buena estimación de la exposición sistémica.

El tacrolimus se distribuye ampliamente en el organismo. El volumen de distribución en estado estacionario basado en las concentraciones en plasma es de aproximadamente 1.3 l (en individuos sanos). Se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través del citocromo P450-3A4.

La vida media de eliminación es larga y variable. En individuos sanos es de aproximadamente 43 horas. (4)

Indicaciones

El tacrolimus se encuentra indicado tanto para la profilaxis del rechazo de trasplantes de órganos sólidos, como para el tratamiento del rechazo de los injertos en caso de resistencia a otros medicamentos. (4)

Riesgos

Como con todos los inmunosupresores potentes, el tratamiento con tacrolimus aumenta el riesgo de infecciones en general, infecciones oportunistas, de naturaleza bacteriana, viral, fúngica o protozoaria. También se encuentra aumentado el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein Barr (EBV), de cánceres secundarios y enfermedades malignas de la piel.

En particular con el tacrolimus se describe aumento del riesgo de miocardiopatía hipertrófica, alteraciones linfoproliferativas, alteraciones malignas de la piel, temblor, cefalea, oculares, tinnitus, disnea, derrame pleural, diarrea, náuseas, insuficiencia renal, prurito, rash, artralgias, hiperglucemia, diabetes, hiperkalemia, infecciones, hipertensión arterial, alteraciones de la función hepática, y otros. La droga presenta además numerosas interacciones medicamentosas. (4)

Precio

Venta al público:

Tacrolimus FFLP, Laboratorio Gador: \$2.805,55 0.5 mg y \$4.281,51 1 mg, ambos en blíster por 50 unidades- precio de venta al día 1° de Febrero de 2017- (5)

Tecnologías alternativas

Tacrolimus de liberación inmediata. Cápsulas duras de 0,5 y 1 mg de tacrolimus. Administración cada 12 horas.

Definición operativa de los resultados en salud evaluados

En este trabajo los términos: punto final, desenlace, *outcome* y resultado en salud son sinónimos.

- *Sobrevida del paciente*: Número de pacientes que siguen vivos desde el trasplante hasta el fin del seguimiento del estudio, o hasta la fecha de último control del paciente.

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

- *Sobrevida del Injerto*: se computa desde la fecha del trasplante hasta la fecha del diagnóstico de falla irreversible del injerto, por necesidad permanente de diálisis o retrasplante, o hasta la fecha del último control del paciente con injerto funcionante. En caso de muerte del paciente esto no se analizó como falla del injerto, sino que se considera la muerte como dato censurado. (6)

- *Rechazo de injerto confirmado por biopsia*: al final del seguimiento y/o Enfermedad de Injerto contra Huésped (GVHD). En los casos de trasplante renal, se toman los criterios de Banff (categorías diagnósticas para biopsia de aloinjertos renales del año 1997, actualizado en el año 2009). Se considera rechazo agudo comprobado por biopsia *positivo* con las categorías 2 a 5, y *negativo* con las categorías 1 y 6- (Tabla 1)(7)

Tabla 1. Categorías de diagnóstico rechazo por de biopsia en injertos renales- Banff 09

1. Normal
2. Cambios mediados por anticuerpos (puede coincidir con categorías 3, 4, 5 y 6) Se basa en la demostración de anticuerpos antidonante circulantes, C4d ⁺ y patología del injerto
a) Depósitos de C4d sin evidencia morfológica de rechazo activo C4d ⁺ , presencia de anticuerpos antidonante circulantes, ausencia de signos de rechazo agudo o crónico celular o humoral (p. ej., g0, cg0, ptc0), no laminación ptc (<5 láminas en microscopio electrónico), no NTA-like con mínima inflamación. Casos con cambios <i>borderline</i> simultáneos se consideran indeterminados
b) Rechazo agudo mediado por anticuerpos^a C4d ⁺ , presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular agudo, como (tipo/grado): I. NTA-like, mínima inflamación II. Inflamación en capilares peritubulares y/o glomerulares (ptc/g >0) y/o trombosis III. Arterial, v3
c) Rechazo crónico activo mediado por anticuerpos^a C4d ⁺ , presencia de anticuerpos antidonante circulantes y evidencia morfológica de daño tisular crónico, tales como dobles contornos en capilares glomerulares y/o multilaminación de membrana basal de capilares peritubulares y/o fibrosis intersticial/atrofia tubular y/o engrosamiento fibríntimal en arterias
3. Cambios <i>borderline</i> : «sospecha» de rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6). Esta categoría se usa cuando no hay arteritis intimal, pero sí hay focos de tubulitis (t1, t2 o t3) con leve infiltración intersticial (i0 o i1) o infiltración intersticial (i2, i3) con leve tubulitis (t1)
4. Rechazo agudo mediado por células T (puede coincidir con categorías 2, 5 y 6)
a) Rechazo agudo mediado por células T (tipo/grado) IA. Casos con inflamación intersticial significativa (> 25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de moderada tubulitis (t2) IB. Casos con inflamación intersticial significativa (>25% del parénquima afectado, i2 o i3) y focos de tubulitis grave (t3) IIA. Casos con arteritis intimal leve-moderada (v1) IIB. Casos con arteritis intimal grave que afecta a >25% del área luminal (v2) III. Casos con arteritis «transmural» y/o cambios fibrinoides arteriales y necrosis de células de capa media muscular con infiltrado inflamatorio linfocítico acompañante (v3)
b) Rechazo crónico activo mediado por células T «Vasculopatía crónica del injerto» (fibrosis de la intima arterial con infiltrado inflamatorio mononuclear en la fibrosis, formación de neointima)
5. Fibrosis intersticial y atrofia tubular sin evidencia de ninguna etiología específica (puede incluir esclerosis vascular y glomerular no específicas, pero la gravedad se gradúa por los hallazgos túbulo-intersticiales) Grado I. Fibrosis intersticial leve y atrofia tubular (<25% del área cortical) II. Fibrosis intersticial moderada y atrofia tubular (26-50% del área cortical) III. Fibrosis intersticial grave y atrofia tubular (>50% del área cortical)
6. Otros : cambios no considerados secundarios a rechazo agudo y/o crónico (pueden incluir lesiones aisladas g, cg, o cv y coincidir con categorías 2, 3, 4 y 5)

- *Hipertensión arterial de novo*: Hipertensión arterial probablemente relacionada con el tratamiento inmunosupresor.

- *Diabetes de diagnóstico post trasplante*: Glucosa plasmática en ayunas mayor o igual 126 mg/dl, hemoglobina glicosilada: HbA1c, mayor a 6,5% al menos 3 meses luego de la randomización, requerimiento de insulina por 30 días o más, o necesidad de un agente hipoglucemiante oral, en pacientes sin historia previa de diabetes. (8)

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

- *Enfermedad renal crónica al final del seguimiento.* Enfermedad Renal Crónica: daño renal o Volumen de Filtrado Glomerular (VFG) menor a 60 mL/min/1.73 m² por tres meses o más, independientemente de la causa, y valores de clearance de creatinina y de creatinina sérica.

- *Calidad de Vida y Apego al tratamiento* (análisis cualitativo)

Estrategia de Búsqueda y selección de la evidencia

Se realizó una búsqueda de evidencia científica en diversas bases de datos bibliográficas y se revisaron adicionalmente las referencias de los estudios incluidos a fin de identificar trabajos no evaluados.

A los fines de obtener mayor sensibilidad, no se utilizaron filtros temporales, por grupo etáreo o por status de publicación.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español, francés y portugués, que reportaran datos sobre los puntos finales clínicos enunciados en la pregunta de investigación.

Se excluyeron textos en otro idioma o que informaran datos sobre desenlaces exclusivamente farmacocinéticos.

En cuanto al diseño de investigación, se incluyeron Ensayos Clínicos Controlados y Aleatorizados (ECA).

El detalle de las estrategias empleadas y resultado de la búsqueda se sintetiza en la Tabla 2.

Tabla 2: Estrategia y resultados de la Búsqueda

Sitio de búsqueda	Estrategia empleada	N° trabajos recuperados	N° Seleccionados para evaluación de texto completo(*)	N° Estudios Incluidos
Pubmed	#1: ((advagraf OR (prograf OR tacrolimus)) AND ((sustained release) OR (prolonged action) OR (delayed-action) OR (delayed action))) #2: (advagraf OR prograf OR tacrolimus) AND ((sustained-release) OR (sustained release) OR (prolonged-action) OR (prolonged action) OR (delayed-action) OR (delayed action)) #3: (advagraf OR prograf OR tacrolimus) AND ((sustained-release) OR (sustained release) OR (prolonged-action) OR (prolonged action) OR (delayed-action) OR (delayed action)) AND (diabetes) #4: (advagraf OR prograf OR tacrolimus extended release OR tacrolimus long action OR tacrolimus sustained release OR tacrolimus prolonged action) AND (effectiveness) #5: ((advagraf OR prograf OR tacrolimus) AND (extended release OR sustained release OR prolonged action)) AND (effectiveness OR	384	52	15

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

	safety)			
Cochrane data base	#1: ((advagraf OR prograf OR tacrolimus) AND (extended release OR sustained release OR prolonged action)) AND (effectiveness OR safety) #2: extended release tacrolimus #3: ((advagraf OR prograf) AND safety)	56		
TripDatabase	#1: (transplant recipients)(advagraf)(prograf)(effectiveness) #2: (transplant recipient)(modified release tacrolimus)(immediate release tacrolimus)(effectiveness)	76		
NICE	Tacrolimus AND prolonged	10		
EBSCO	Tacrolimus AND extended release	66		
ClinicalTrials.gov	Tacrolimus AND extended release AND transplant	28		

(*) Luego de eliminar trabajos duplicados y evaluar título y abstract

De los 52 estudios evaluados a texto completo, 15 Ensayos Controlados Aleatorizados fueron incluidos como insumo para el presente informe. Se excluyeron 37 estudios por las siguientes causas:

- 19 estudios por proporcionar información duplicada (ya presentada en otros estudios recuperados) o por existir una publicación posterior con resultados de mayor tiempo de seguimiento de una misma población, en cuyo caso se incluyó la publicación más reciente.
- 3 estudios por no cumplir los criterios de inclusión en cuanto al diseño de investigación.
- 15 estudios fueron excluidos por no poder acceder a la información sobre sus resultados: en estos casos se trató de protocolos recuperados a partir del registro de clinicaltrials.gov. En 6 casos se trata de ensayos que se reportan como concluidos en 2016 y aún no publicados o estudios aún no concluidos, 1 estudio fue suspendido y el resto si bien por protocolo debieran estar concluidos, no reportaron sus resultados a ClinicalTrials y no fue posible determinar si se trata de información publicada y recuperada mediante otra de las estrategias de búsqueda empleadas.

Resultados

Se incluyeron un total de 15 ECAs, los cuales reportaron información proveniente de 4.131 pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos. Si bien la edad no fue un criterio de exclusión en la estrategia de búsqueda de los trabajos, no se recuperaron ECA realizados exclusivamente en población pediátrica.

Estudios incluidos: Kim 2016 (3); Bunnapradist 2013 (8); Albano 2013(9); Cabello 2010 (10); Wlodarczyk 2009 (11); Fischer 2012 (12); Han 2012 (13); Kramer 2010 (14); Silva 2014 (15); Tsuchiya 2013 (16); Yang 2015 (17); Rostaing 2016 (18); Oh 2014 (19); (20) Trunnecka 2010 y ADVLTx 0901-TW – estudio finalizado en 2010- no publicado, (21)

1) Valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos:

Para la evaluación del riesgo de sesgos se utilizó la herramienta provista por el Manual Cochrane; la descripción de los distintos tipos de sesgos considerados y criterios de juicio sobre los mismos se muestran en el Anexo III (The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias: <http://handbook.cochrane.org/>). La

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

valoración se realizó de manera independiente por dos revisoras, los desacuerdos se resolvieron mediante la evaluación de una tercera revisora.

En la Figura 1 se detalla, para cada uno de los estudios incluidos, el riesgo de sesgo con respecto a las categorías consideradas. Una proporción importante de los trabajos reporta de forma incompleta el método utilizado para efectuar la aleatorización. Si bien la mayoría fueron estudios abiertos, sin cegamiento de pacientes y personal, dada la naturaleza objetiva de los desenlaces críticos evaluados, es poco probable que esto modificara los resultados reportados. En la figura 2 se resume la evaluación del riesgo de sesgos para el conjunto de los estudios.

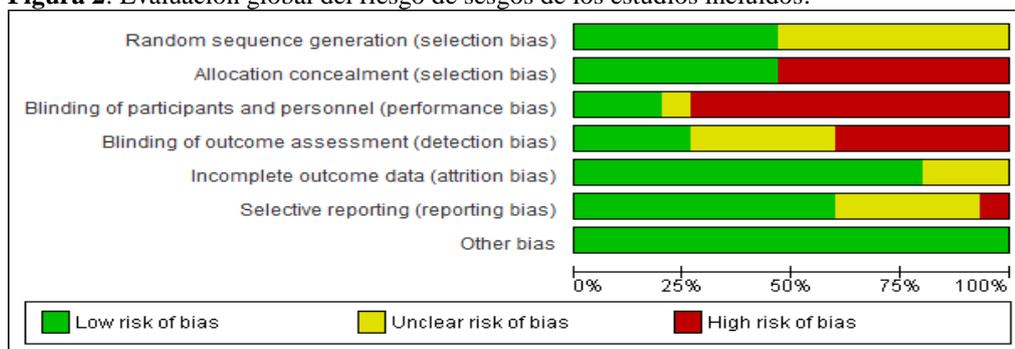
Es importante considerar finalmente que la mayoría de los estudios fue financiado total o parcialmente por la industria farmacéutica.

Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ADVLTX-0901-TW-2009	?	-	-	-	?	-	+
Albano 2013	+	+	-	-	+	+	+
Bunnapradist 2013	?	+	-	?	+	+	+
Cabello 2010	?	-	?	?	+	?	+
Fischer 2011	+	+	-	-	+	+	+
Han 2012	?	-	-	?	?	?	+
Kim 2016	?	-	-	+	+	+	+
Kramer 2010	+	+	+	+	+	+	+
Oh 2014	?	-	-	-	+	+	+
Rostaing 2016	+	+	+	+	+	+	+
Silva 2014	+	-	-	?	+	?	+
Trunecka 2011	+	+	+	+	+	+	+
Tsuchiya 2013	?	-	-	-	?	?	+
Włodarczyk 2009	+	+	-	?	+	?	+
Yang 2015	?	-	-	-	+	+	+

Figura 2: Evaluación global del riesgo de sesgos de los estudios incluidos.



Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

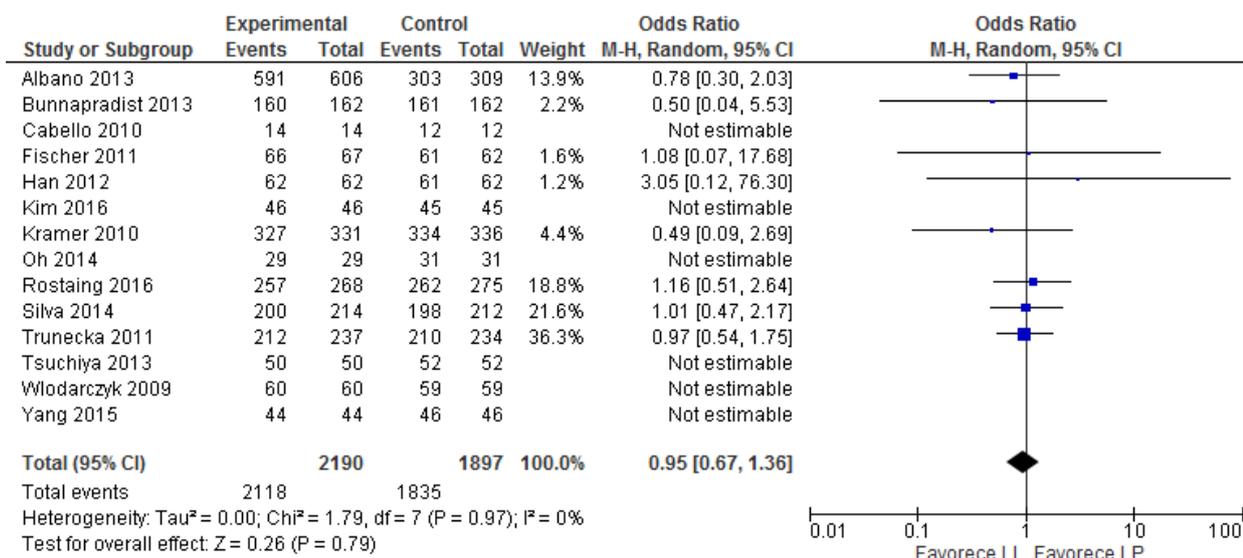
2) Análisis e Interpretación de los resultados

Para los casos en que se consideró apropiado de acuerdo a la ausencia de heterogeneidad clínica y metodológica importante, se llevó a cabo la síntesis de los resultados mediante la realización de metanálisis, utilizando el programa de la Colaboración Cochrane disponible on line: Review Manager 5.3 (Revman 5.3). En el caso de los desenlaces para los cuales no fue posible realizar una combinación de los datos recolectados (función renal y calida de vida) el análisis se realizó de manera descriptiva.

1- Sobrevida global al final del seguimiento:

Se incluyeron datos de 14 estudios: Albano 2013, Bunnapradist 2013, Cabello 2010, Fischer 2012, Han 2012, Kim 2016, Kramer 2010, Oh 2014, Rostaing 2016, Trunnecka 2010, Silva 2014, Tsuchiya 2013, Wlodarczyk 2009, y Yang 2015.

Figura 3: Forest Plot – Sobrevida del paciente al final del seguimiento



Este análisis incluyó un total de 4087 pacientes, con una sobrevida global de 96%.

La valoración de la heterogeneidad entre los estudios mediante Chi² no resulta significativa (p 0.97), y se observa gráficamente amplia superposición en los IC de la medida de efecto por lo que podemos asumir que resulta apropiada la combinación de sus resultados en una medida de efecto sumaria con respecto a este desenlace.

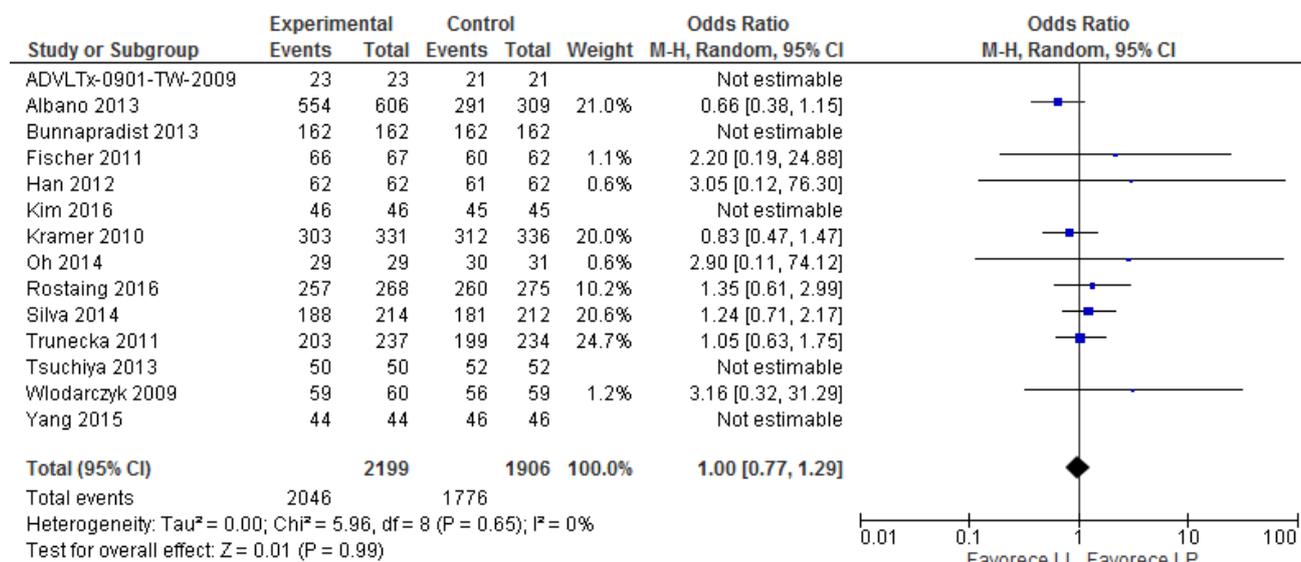
La medida de efecto sumaria, OR (Odds Ratio) es de 0,95 (IC95% de 0,67 a 1,36; p 0,79); mostrando que el grupo de pacientes tratados con tacrolimus de liberación prolongada presentó una sobrevida similar a la de los pacientes que recibieron tacrolimus FFLI. La diferencia entre ambos grupos **no resultó estadísticamente significativa** para el punto final Sobrevida del paciente. Sin embargo, la precisión de las estimaciones de los estudios individuales para este desenlace es pobre, y si bien mejora ostensiblemente al realizar el metanálisis, los IC siguen siendo amplios, lo cual posiblemente se debe a la baja mortalidad registrada.

2- Sobrevida del injerto al final de seguimiento:

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

Se incluyeron datos de 14 estudios: ADVLTx 0901-TW (finalizado en 2010- no publicado) Albano 2013, Bunnapradist 2013, Fischer 2012, Han 2012, Kim 2016, Kramer 2010, Oh 2014, Rostaing 2016, Trunecka 2010, Silva 2014, Tsuchiya 2013, Wlodarczyk 2009, y Yang 2015.

Figura 4: Forest Plot – Sobrevida del injerto al final del seguimiento



Para este desenlace, el análisis incluyó un total de 4105 pacientes, que presentaron globalmente una sobrevida del injerto del 93%.

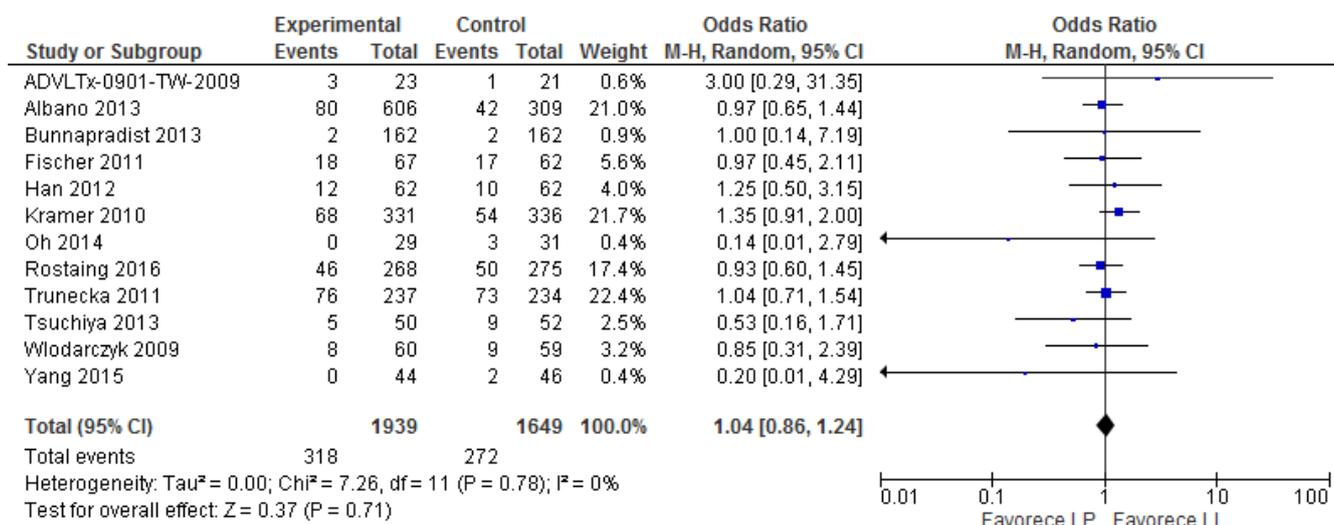
La valoración de la heterogeneidad entre los estudios mediante Chi² no resulta significativa (p 0.97), con I² 0% y se observa gráficamente amplia superposición en los IC de la medida de efecto por lo que podemos asumir que resulta apropiada la combinación de sus resultados en una estimación sumaria.

La medida de efecto sumaria, OR (Odds Ratio) es de 1 (IC95% de 0,77 a 1,29; p 0,99); es decir, en la población estudiada la diferencia del efecto entre las dos formas farmacéuticas **no resulta significativa**. Al igual que en el desenlace anterior, las estimaciones presentan un grado importante de imprecisión, probablemente en relación a la baja frecuencia de pérdida del injerto.

3- Rechazo agudo probado por biopsia (sigla en ingles: BPAR- Biopsy Proven Acute Rejection)

Se incluyeron datos de 12 estudios: ADVLTx 0901-TW (finalizado en 2010- no publicado), Albano 2013, Bunnapradist 2013, Fischer 2012, Han 2012, Kramer 2010, Oh 2014, Rostaing 2016, Trunecka 2010, Tsuchiya 2013, Wlodarczyk 2009 y Yang 2015.

Figura 5: Forest Plot – Rechazo agudo probado por biopsia



Este análisis incluyó un total de 3588 pacientes, que presentaron globalmente una frecuencia de rechazo de 16%.

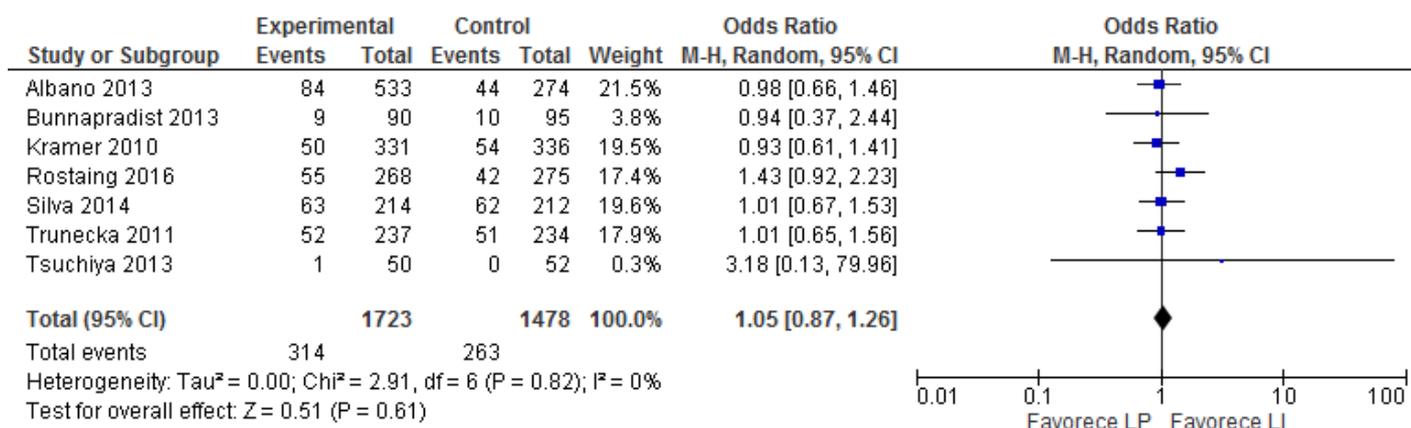
La valoración de la heterogeneidad entre los estudios mediante Chi² no resulta significativa (p 0.78), con I² 0% y se observa gráficamente amplia superposición en los IC de la medida de efecto por lo que podemos asumir que resulta apropiada la combinación de sus resultados en una estimación sumaria.

La medida de efecto sumaria, OR es de 1,04 (IC95% de 0,86 a 1,24; p 0,71); es decir, la ocurrencia de rechazo agudo probado por biopsia **no fue significativamente** diferente en los pacientes que recibieron ambas formas farmacéuticas. Hubo consistencia en las estimaciones de los estudios incluidos.

4- Diabetes diagnosticada post trasplante

Para el análisis de este punto final se incluyeron 7 estudios: Albano 2013, Bunnapradist 2013, Silva 2007, Tsuchiya 2013, Rostaing 2016, Trunecka 2010 y Kramer 2010.

Figura 6: Diabetes de diagnóstico post trasplante



Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

Este análisis incluyó un total de 3201 pacientes, que presentaron en conjunto una frecuencia de diabetes post trasplante de 18%.

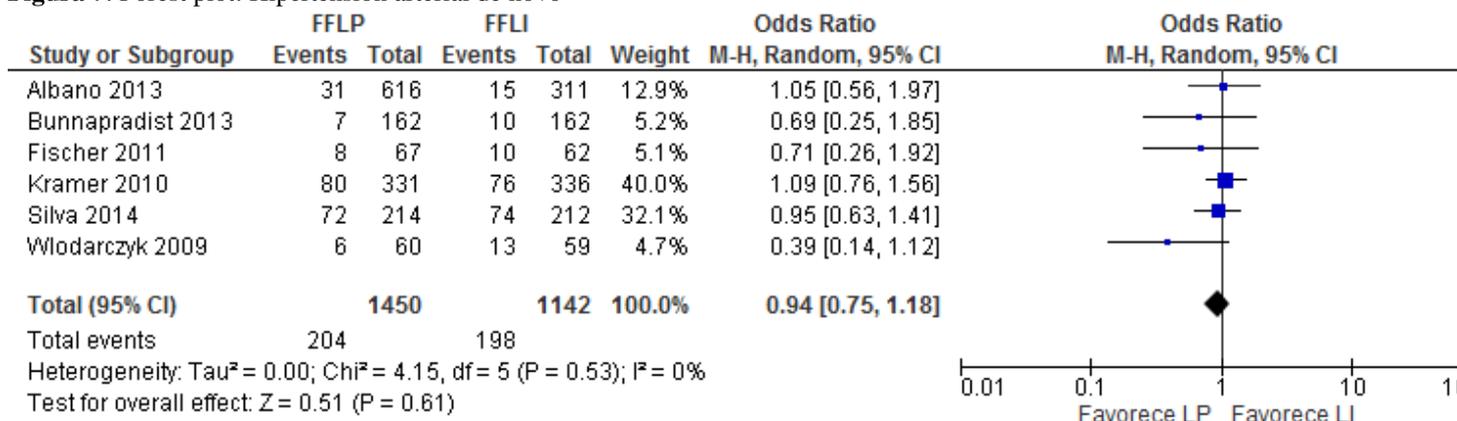
La valoración de la heterogeneidad entre los estudios mediante Chi^2 no resulta significativa (p 0.82), con I^2 0% y se observa gráficamente amplia superposición en los IC de la medida de efecto por lo que podemos asumir que resulta apropiada la combinación de sus resultados en una estimación sumaria. Se aprecia consistencia en los resultados entre los distintos estudios.

La medida de efecto sumaria, OR es de 1,05 (IC95% de 0,87 a 1,26; p 0,61); es decir, el diagnóstico de diabetes post trasplante **no fue significativamente** diferente en los pacientes que recibieron tacrolimus FFLI vs FFLP.

5- Hipertensión arterial

Para la evaluación de la Hipertensión arterial de comienzo luego del trasplante como efecto adverso, se incluyeron los datos de 6 estudios: Bunnapradist de 2013, Silva de 2007, Fischer de 2011, Kramer de 2010 y Wlodarczyk de 2009.

Figura 7: Forest plot: Hipertensión arterial de novo



Este análisis incluyó en total 2592 pacientes, registrándose una frecuencia promedio de hipertensión arterial de 15.5%.

La valoración de la heterogeneidad entre los estudios mediante Chi^2 no resulta significativa (p 0.53), con I^2 0% y se observa gráficamente superposición en los IC de la medida de efecto por lo que podemos asumir que resulta apropiada la combinación de sus resultados en una estimación sumaria. Se aprecia consistencia en los resultados entre los distintos estudios.

La estimación sumaria muestra un OR de 0,94 (IC95% 0,75 a 1,18; p 0,61), es decir **no se detecta diferencia** estadísticamente significativa entre los grupos que recibieron tacrolimus FFLI vs FFLP en cuanto a la frecuencia de Hipertensión arterial de novo.

6- Función renal- Enfermedad renal crónica

El impacto sobre la función renal fue reportado en 13 de los estudios incluidos. Sin embargo, los métodos y definiciones utilizados para caracterizar este desenlace fueron heterogéneos entre los trabajos por lo que se consideró inapropiado sintetizar los resultados mediante la realización de un metanálisis.

En el estudio de *Yang de 2015* la función renal se reporta como VFG estimado a las 24 semanas para cada rama de tratamiento, en promedio. Los valores fueron de 67.6 ± 16.6 mL/min/1.73 m² para el grupo control,

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

y de 66 ± 13.9 mL/min/1.73 m² para el grupo intervención. La diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico.

En el estudio de *Silva de 2007* se reporta que el clearance de creatinina fue significativamente superior en las ramas de tacrolimus de LP y de LI en comparación con la rama que recibió ciclosporina, sin indicarse la diferencia entre las dos ramas de tacrolimus, por lo que no se incluyen los datos en el presente análisis. En la extensión a largo plazo de este estudio (*Silva 2014*) se reportó la diferencia promedio en la función renal (VFG medida por la fórmula de Cockcroft- Gault), que fue de 0,8 (IC95%: -1 a 2,5) entre las ramas tacrolimus FFLP y tacrolimus FFLI. Esta diferencia no resultó significativa desde el punto de vista estadístico ($p=0,39$ y el IC incluye al 0, valor de no efecto para diferencias).

En el estudio de *Tsuchiya de 2013* la función renal luego de 12 meses de efectuado el trasplante se reportó como VFG estimado promedio para cada una de las dos ramas. Los valores fueron de $51,8 \pm 18,7$ mL/min/1.73 m² en el grupo control, y de $51,7 \pm 15,9$ mL/min/1.73 m² en el grupo intervención. La diferencia entre estos valores no fue estadísticamente significativa.

En el estudio de *Han de 2012* se reportan valores de creatinina sérica idénticos (1,3 mg/dL) en los dos grupos de tratamiento.

En el estudio de *Fischer de 2011* se reporta el nivel de creatinina sérica a la sexta semana luego del trasplante en $99,5 \pm 30,7$ y $99,2 \pm 48$ micromol/L, diferencia que no fue significativa.

En el estudio de *Wlodarczyk 2009* se reportan datos del clearance de creatinina en ambas ramas: $54,3 \pm 19,5$ (grupo control) $60 \pm 17,3$ mL/min (grupo intervención), resultando en una diferencia no significativa.

En el estudio de *Kramer de 2010* la función renal, reportada en términos de clearance de creatinina y creatinina sérica fue comparable en los dos grupos.

En el estudio de *Rostaing de 2016* el VFG estimado en el mes 24 fue de $60 \pm 1,4$ mL/min/1.73 m² en el grupo que recibió tacrolimus FFLP, y de $60,6 \pm 1,46$ mL/min/1.73 m² en el grupo control, y el nivel de creatinina sérica en el mes 24, en mg/dL, fue de 1.46 ± 0.06 en el grupo intervención, y de 1.49 ± 0.07 en el grupo control. Estas diferencias no resultaron significativas.

En el estudio publicado por *Bunnapradist de 2013* (Estudio “MELT”) se reportó la incidencia de VFG estimado menor a <30 mL/min en 5 de 162 (3.1%) en la rama que recibió tacrolimus FFLP, y en 5 de 159 (3.1%) de los pacientes que recibieron tacrolimus FFLI. La diferencia no fue estadísticamente significativa: ($p>0.999$)

En el estudio de *Kim de 2016* se reportan similares resultados para ambas ramas de tratamiento.

En el estudio de *Oh de 2014* se reportó el VFG estimado a los 6 meses postrasplante en 41.8 ± 6.1 mL/min/1.73 m² en el grupo intervención, y en 41.9 ± 5.8 mL/min/1.73 m² en el grupo control. La diferencia entre estos valores no fue estadísticamente significativa ($p>0,05$). El clearance de creatinina en este estudio fue similar entre ambos grupos: 64.1 ± 21.5 mL/min/1.73 m² en el grupo intervención y 63.64 ± 21.3 mL/min/1.73 m² en el grupo control; con un valor de p no significativo: $p=0.933$.

En el estudio de *Albano de 2013* (Estudio “OSAKA”) se reportó que la función renal, determinada como VFG estimado a 24 semanas, fue similar entre las ramas incluídas en este análisis ($50,5 \pm 18,5$ mL/min/1.73 m², $49,8 \pm 14,7$ mL/min/1.73 m², y $46,3 \pm 14,7$ mL/min/1.73 m²) y lo mismo sucedió en la determinación del clearance de creatinina.

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

En el estudio de *Trunecka de 2011* los perfiles de la función renal, determinados mediante el dosaje de creatinina sérica y clearance de creatinina fueron comparables en las dos ramas de tratamiento. A 12 meses la creatinina sérica promedio fue de 106,8 +/-29,8 $\mu\text{mol/L}$ en el grupo control y de 103,9 +/-30,9 $\mu\text{mol/L}$ en el grupo intervención. El clearance de creatinina promedio a los 12 meses fue de 81,8 +/- 32,8 mL/min en la rama que recibió tacrolimus FFLI, y de 77,5+/- 29,4 mL/min en la rama que recibió tacrolimus FFLP. Ninguna de estas diferencias alcanzó significancia estadística.

7- Calidad de vida y apego al tratamiento (análisis cualitativo de la evidencia)

La calidad de vida y el apego al tratamiento fueron evaluados en el estudio de *Yang y col. (2015)*, como uno de los puntos finales secundarios del estudio. Los pacientes fueron encuestados utilizando el cuestionario Short Form-36 (SF-36) y el Subject Questionnaire (SQ). El SF se basa en 36 preguntas que cubren las siguientes dimensiones: Función física, Rol físico, Dolor corporal, Salud general, Vitalidad, Función social, Rol emocional y Salud mental.

El SQ consta también de 36 preguntas, en las siguientes 8 escalas: Factor social, factor de conocimiento, factor de atención del auto cuidado, Factor del efecto y la seguridad, Factor de la toma de medicación, Factor de la toma de tacrolimus de liberación prolongada, Factor de la toma de tacrolimus de liberación inmediata, y otros. Estos dos cuestionarios fueron completados por los pacientes en cada consulta desde la primera hasta la quinta. El cumplimiento del tratamiento se evaluó en cada visita y se calculó usando la siguiente fórmula:

Adherencia: Número de dosis tomadas verdaderamente/ Número de dosis que debería haber sido tomadas x100.

Los resultados del cuestionario SF-36 mostraron que la variación en relación a la línea de base entre la semana 0 y la 24 fue significativamente diferente ($p=0,027$) **a favor de la forma de liberación inmediata, solamente en el dominio Vitalidad**. En todos los otros dominios la variación fue no significativa desde el punto de vista estadístico.

Los resultados del cuestionario SQ no resultaron estadísticamente diferentes para ninguno de los dominios.

En cuanto a la tasa de falla de tomar la medicación (adherencia al tratamiento) no fue significativa la diferencia entre los dos grupos. (17)

En el estudio de *Albano de 2013*, sobre 927 pacientes, se evaluó la calidad de vida reportada por los pacientes mediante el cuestionario EQ-5D, no hallándose diferencias significativas entre las ramas tratadas, en cuanto al cambio promedio desde el puntaje basal del cuestionario (11%). La adherencia al tratamiento fue evaluada a través de la escala de adherencia a la medicación de Morisky, reportándose una adherencia similar (60-63%) en los pacientes de ambos grupos estudiados. (9)

En el estudio de *Oh de 2014* se evaluó la adherencia al tratamiento mediante la Escala de barreras a la terapia inmunosupresora (ITBS, del Inglés: Immunosuppressant Therapy Barrier Scale). En los 13 ítems de la Escala (en donde el valor superior es 65 y el inferior 13), el valor sumario a 6 meses postrasplante, en el grupo de la intervención fue de 17.5 ± 3.1 , valor que fue comparable al del grupo control: 18.4 ± 4.0 . La diferencia entre estos valores fue no significativa desde el punto de vista estadístico: $p=0,345$, mayor a 0,05.

Los autores del trabajo citado atribuyen esta no diferencia, que contradice el postulado teórico de que una dosis de una vez al día conlleva mejores resultados en la sobrevida del injerto, al hecho de que todos los pacientes incluidos debían tomar otras medicaciones adyuvantes, como corticosteroides o micofenolato, que requieren una dosificación de dos veces al día.

3) Síntesis del análisis crítico del conjunto de la evidencia

En la siguiente tabla se sintetiza el análisis de resultados de la evidencia encontrada, organizando los datos por desenlace o punto final. También se ofrece una evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia para cada

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

desenlace. La misma se realizó usando el software del grupo GRADE, de acceso libre, disponible en: <https://gradepro.org/> Los criterios de juicio sobre la Calidad de la evidencia en base al sistema GRADE, se explicitan en el Anexo II.

Tabla 3: Resultado del análisis crítico del conjunto de la evidencia

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia del desenlace
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Liberación prolongada	Liberación inmediata	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global al final del seguimiento												
14	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	2118/2190 (96.7%)	1835/1897 (96.7%)	OR 0.95 (0.67 a 1.36)	2 menos por 1.000 (de 8 más a 15 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida del injerto												
14	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b	2046/2199 (93.0%)	1776/1906 (93.2%)	OR 1.00 (0.77 a 1.29)	0 menos por 1.000 (de 15 más a 19 menos)	⊕⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Rechazo Agudo por Bx												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	318/1939 (16.4%)	272/1649 (16.5%)	OR 1.03 (0.86 a 1.23)	4 más por 1.000 (de 20 menos a 31 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Diabetes diagnóstico post trasplante												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	314/1723 (18.2%)	263/1478 (17.8%)	OR 1.05 (0.87 a 1.26)	7 más por 1.000 (de 19 menos a 36 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Hipertensión arterial de novo												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	204/1450 (14.1%)	198/1142 (17.3%)	OR 0.94 (0.75 a 1.18)	9 menos por 1.000 (de 25 más a 37 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Abreviaturas: CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones: a. IC amplios - b. funnel plot asimétrico

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

Un funnel plot es un gráfico de puntos que representa la medida de efecto de cada estudio incluido en un metaanálisis. El eje vertical central está determinado por la medida de efecto sumaria obtenida, y a su alrededor se distribuyen las medidas de efecto de cada estudio, con los que mayor cantidad de pacientes tienen en la parte superior del gráfico, y los de menos número de pacientes en la base.

Una de las posibles causas de asimetría en este tipo de herramientas visuales está dada por el sesgo de publicación, en donde puede pasar por ejemplo que no se vean puntos en una de las dos mitades verticales del gráfico y que esto se deba a que los estudios que no fueron favorables a la intervención en estudio no fueron publicados.

Aprobación y Políticas de cobertura

Se realizó una búsqueda sobre la aprobación y las políticas de cobertura de la forma de liberación prolongada de tacrolimus:

El tacrolimus en su forma de liberación prolongada fue aprobado para su comercialización en 69 países (datos del año 2012- Clinical Review FDA), incluyendo Japón, países europeos y Canadá. (22)

- **ANMAT**: En Argentina la forma de liberación prolongada de tacrolimus fue aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica en Abril de 2008, en sus presentaciones de 0,5, 1 y 5 mg. (Prograf XL- Laboratorio Gador SA) (23)

- **ANVISA**: en Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria aprobó la comercialización de tacrolimus en su forma farmacéutica de liberación prolongada en Abril de 2007. (24)

- **FDA** (Food and Drugs Administration-EEUU) (2012): Una Revisión Clínica de estudios en pacientes trasplantados renales realizada en el año 2012 concluyó que el tacrolimus en la forma de liberación prolongada provee una protección contra rechazo del injerto comparable a la forma de liberación inmediata, con un perfil de seguridad comparable. En forma global no se describieron riesgos nuevos o mayores con el uso de la forma de liberación prolongada que no hubieran sido reportados ya con el uso de tacrolimus de liberación inmediata. (22)

- **HAS** (Haute Autorité de Santé- Francia) (2008): La forma de liberación prolongada se encuentra indicada para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos que recibieron trasplante alopático de hígado o riñón; también para el tratamiento de rechazo resistente a otros inmunosupresores en pacientes adultos. Se recomienda su inclusión en la lista de medicamentos reembolsados por el Seguro Nacional y en la lista aprobada para uso en Hospitales y Servicios Públicos. (25)

- **NICE** (National Institute of Clinical Excellence- Reino Unido): no se encontraron reportes de evaluación de efectividad y seguridad de las dos formas farmacéuticas de tacrolimus.

- El **Scottish Medicines Consortium** (Escocia) realizó en el año 2015 una evaluación de datos de efectividad provistos por el fabricante. Recomiendan el uso de la forma de liberación prolongada para la prevención del rechazo de trasplantes de hígado y de riñón resistentes a otros inmunosupresores, en pacientes adultos. Se considera adecuado para pacientes que tienen indicación de recibir tratamiento con tacrolimus, y señala que los costos por dosis son equivalentes a la forma farmacéutica de liberación inmediata. (26)

Discusión de los resultados

De acuerdo a los datos analizados se puede concluir que para el punto final considerado *crítico* “Sobrevida global”, abundante evidencia de calidad moderada no detectó diferencia significativa entre los grupos que recibieron tacrolimus FFLP y tacrolimus FFLI. Esto significa que existe una confianza moderada en que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al valor reportado en este análisis, aunque existe posibilidad de que el verdadero efecto sea diferente.

Para el punto final *crítico* “Sobrevida del injerto” existe abundante cantidad de evidencia de baja calidad, cuyo análisis encontró que la diferencia en la sobrevida del injerto entre pacientes que recibieron tacrolimus FFLP y

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

los que recibieron tacrolimus FFLI no fue significativa. La calidad del cuerpo de la evidencia es baja, lo que implica que la confianza que puede tenerse en este resultado es baja, ya que el verdadero resultado podría ser muy diferente al reportado en este análisis.

Para el desenlace *crítico* “Rechazo agudo probado por biopsia” se encontró gran cantidad de evidencia que determinó que el efecto de Tacrolimus FFLP y el de tacrolimus FFLI no fueron diferentes desde el punto de vista estadístico. El cuerpo de la evidencia en este punto final fue de alta calidad. Esto significa que existe una alta confianza en que el verdadero efecto se encuentra muy próximo al reportado en este análisis.

En el caso del punto final considerado *importante* Diabetes de diagnóstico posterior al trasplante, se encontró moderada cantidad de evidencia que mostró que la diferencia de efecto entre los grupos que recibieron tacrolimus FFLP y tacrolimus FFLI no fue estadísticamente significativa. Esta evidencia se valoró como de calidad alta, lo que implica que se puede tener una confianza alta en que el verdadero efecto se encuentra muy próximo al reportado en este estudio.

Finalmente, en el caso del desenlace *importante* “Hipertensión arterial *de novo*”, se encontró moderada cantidad de evidencia que mostró que la diferencia de efecto entre los grupos que recibieron tacrolimus FFLP y FFLI no fue significativa desde el punto de vista estadístico. La calidad de la evidencia analizada para este punto final fue alta. Esto implica que el verdadero efecto es muy probable que se encuentre muy próximo al reportado en este análisis, y que se puede tener alta confianza en este efecto estimado.

Es importante recalcar que la mayoría de los estudios presenta un tiempo de seguimiento relativamente breve si se toma en cuenta la condición crónica y de por vida de los pacientes receptores de trasplantes. El seguimiento en los estudios encontrados varía de 6 meses a 4 años. Esto podría disminuir la confianza de los efectos reportados si se los considera a más largo plazo como sucede en la práctica clínica. Por lo tanto esta información debe ser extrapolada con cautela al momento de tomar decisiones.

Conclusiones

La efectividad y la seguridad de tacrolimus en su forma farmacéutica de liberación prolongada resultaron, de acuerdo a la evidencia encontrada y al análisis efectuado, *equivalentes* a las de la forma farmacéutica de liberación inmediata, para todos los resultados de salud considerados.

La elección de una u otra forma farmacéutica podrá basarse en otros criterios como la preferencia de los pacientes o los costos asociados a una u otra estrategia de tratamiento.

Referencias Bibliográficas

1. Memoria INCUCAI 2015. online: <http://www.incucai.gov.ar/index.php/materiales-y-recursos/informes-estadisticos>. último acceso: 02/02/17.
2. Krisl J, Alloway R, Shield A, Govil A, Mogilishetty G, Cardi M et al.: Acute Rejection clinically defined phenotypes correlate with long-term renal allograft survival. *Transplantation* 2015;(99): 2167–2173.
3. Kim J, Kwon C, Joh J, Sinn D, Lee S, Cho G et al.: Conversion of Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Is Safe in Stable Liver Transplant Recipients: A Randomized Prospective Study. *Liver transplantation*. 2016; (22):209–216.
4. Información para prescribir: Tacrolimus Sandoz- Sandoz Sociedad Anónima- y Prograf XL- Laboratorio Gador SA. Online: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/index.html> último acceso: 08/02/17.
5. ANMAT. Vademecum. Online: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>.
Último acceso: 01/02/17.
6. Analysis of patient and graft survival. IV.13 . *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (suppl_4): 60-67. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_4.60. Online: https://academic.oup.com/ndt/article/17/suppl_4/60/1813985/IV-13-Analysis-of-patient-and-graft-survival. último acceso: 08/02/17.
7. Solez K, Colvin R, Racusen L, Haas M, Sis B, Mengel M et al.: Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *American Journal of Transplantation*. 2008; (8): 753–760.
8. Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, Budde K: Conversion From Twice-Daily Tacrolimus to Once-Daily Extended Release Tacrolimus (LCPT): The Phase III Randomized MELT Trial. *American Journal of Transplantation* 2013; (13): 760–769.
9. Albano L, Banas B, Klempnauer J, Glyda M, Viklicky O, Kamar N: OSAKA Trial: A Randomized, Controlled Trial Comparing Tacrolimus QD and BD in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2013; (96): 897-903.
10. Cabello M, García P, González-Molina M, Díez de los Ríos M, García-Sáiz, Gutiérrez C et al.: Pharmacokinetics of Once-Versus Twice-Daily Tacrolimus Formulations in Kidney Transplant Patients Receiving Expanded Criteria Deceased Donor Organs: A Single-Center, Randomized Study. *Transplantation Proceedings*, 2010; (42): 3038–3040.

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.

11. Woodlarczyk Z, Squifflet J, Ostrowski M, Rigotti P, Steffoni S, Citterio F, et al.: Pharmacokinetics for Once- Versus Twice-Daily Tacrolimus Formulations in De Novo Kidney Transplantation: A Randomized, Open-Label Trial. *American Journal of Transplantation* 2009; (9): 2505–2513.
12. Fischer L, Trunecka P, Gridelli B, Roy A, Vitale A, Valdivieso A et al.: Pharmacokinetics for Once-Daily Versus Twice-Daily Tacrolimus Formulations in De Novo Liver Transplantation: A Randomized, Open-Label Trial. *Liver Transpl.* 2011; (17):167-177.
13. Han D, Park J, Kim Y, Kim S, Ha J, Kim H et al.: A 39-Month Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy in Kidney Transplant Recipients Treated With Modified-Release Tacrolimus (FK506E)-Based Immunosuppression Regimen. *Transplantation Proceedings*, 2012; (44): 115–117.
14. Kramer B, Charpentier B, Backman L, Tedesco Silva H, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguer E, et al.: Tacrolimus Once Daily (ADVAGRAF) Versus Twice Daily (PROGRAF) in De Novo Renal Transplantation: A Randomized Phase III Study. *American Journal of Transplantation* 2010; (10): 2632–2643.
15. Tedesco Silva H, Yang H, Meier-Kriesche H, Croy R, Holman J., Fitzsimmons W et al.: Long-Term Follow-Up of a Phase III Clinical Trial Comparing Tacrolimus Extended-Release/MMF, Tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in De Novo Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2014; (97): 636-641.
16. Tsuchiya T, Ishida H, Tanabe T, Shimizu T, Honda K, Omoto K et al.: Comparison of Pharmacokinetics and Pathology for Low-Dose Tacrolimus Once-Daily and Twice-Daily in Living Kidney Transplantation: Prospective Trial in Once-Daily Versus Twice-Daily Tacrolimus. *Transplantation* 2013; (96): 198-204.
17. Yang S, Choi J, Cho W, Park J, Kim S: A Single Center, Open-label, Randomized Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tacrolimus Modified Release, ADVAGRAF, Versus Tacrolimus Twice Daily, PROGRAF, in Stable Renal Recipients (SINGLE). *Transplantation Proceedings*, 2015; (47): 617-621.
18. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó J, Ciechanowski K, Denny J, Tedesco Silva H, Budde K: Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4):648-659.
19. Oh C, Huh K, Lee J, Cho H, Kim Y: Safety and Efficacy of Conversion from Twice-Daily Tacrolimus to Once-Daily Tacrolimus One Month after Transplantation: Randomized Controlled Trial in Adult Renal Transplantation. 2014; *Yonsei Med J* 55(5):1341-1347.
20. Trunecka P, Boillot O, Seehofer A, Pinna A, Fischer L, Ericzon B et al.: Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus (ADVAGRAF) Versus Twice-Daily Tacrolimus (PROGRAF) in Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2010; (10): 2313–2323.
21. A Study to Compare Safety and Efficacy of Prograf + Myfortic and Advagraf + Myfortic in Liver Transplantation Patients. ESTUDIO NO PUBLICADO- TEXTO COMPLETO DE LOS RESULTADOS EN <https://www.astellasclinicalstudyresults.com/hcp/study.aspx?ID=84>. último acceso: 07/02/17.
22. FDA: Clinical Review. Online: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204096Orig1s000SumR.pdf - último acceso: 01/02/17.
23. ANMAT: Productos autorizados para comercialización.. Monofármacos. Abril 2008. Online: http://www.anmat.gov.ar/EspecMed/abril/especmed_monofarmacos_08.asp. último acceso: 09/02/17.
24. ANVISA: Portal da Secretaria de Saúde do CE. Online: http://www.institutocanguru.org.br/artigos/reportagens_2008/25.pdf. último acceso 09/02/17.
25. Haute autorité de Santé. Francia: Online: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_642440/en/advagraf. último acceso: 09/02/17
26. Scottish Medicines Consortium: tacrolimus (Envarsus). Online:

Este informe se basa en una revisión no sistemática de la literatura y las recomendaciones que pueda contener deben interpretarse en el contexto en que fue realizada la evaluación. Dichas recomendaciones son de carácter no vinculante. Su adopción dependerá del criterio de quien deba implementarla.



https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1041_15_tacrolimus_Envarsus. último acceso: 09/02/17.



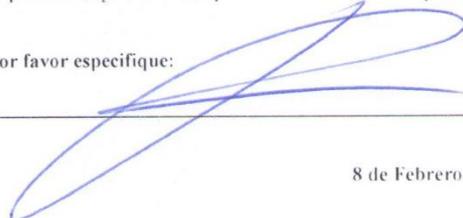
Anexos

Anexo I. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, Verónica Sanguine (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

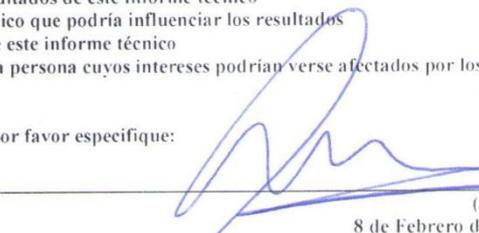


(firma)
8 de Febrero de 2017

Yo, Clelia Chaves (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

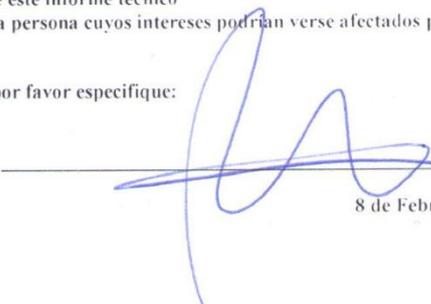


(firma)
8 de Febrero de 2017

Yo, Giselle Balaciano (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:



(firma)
8 de Febrero de 2017

Anexo II. SISTEMA GRADE para evaluar la calidad de la evidencia

Criterios para asignar el grado de evidencia

Tipo de evidencia	Ensayo aleatorizado = alta Estudio observacional = baja Cualquier otra evidencia = muy baja
Disminuir el grado si:	<ul style="list-style-type: none"> • Limitación seria (-1) o muy seria (-2) en la calidad del estudio • Inconsistencia importante (-1) • Alguna (-1) o importante (-2) incertidumbre sobre si la evidencia es directa o indirecta • Información imprecisa o escasa (-1) • Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)
Aumentar el grado si:	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de asociación fuerte—riesgo relativo significativo > 2 (< 0,5) basado en evidencia consistente derivada de dos o más estudios observacionales, sin factores de confusión plausibles (+1) • Evidencia de asociación muy fuerte—riesgo relativo significativo > 5 (< 0,2) basado en evidencia directa, sin amenazas importantes de la validez (+2) • Evidencia de un gradiente dosis respuesta (+1) • Todos los factores de confusión plausibles habrían reducido el efecto (+1)
Rango	Calidad de la evidencia alta Calidad de la evidencia moderada Calidad de la evidencia baja Calidad de la evidencia muy baja

Sistema GRADE. Calidad del conjunto de la evidencia para cada desenlace

Calidad	Definición
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

Anexo III: Herramienta Cochrane para valoración de sesgos de los estudios incluidos

GENERACIÓN ALEATORIA DE LA SECUENCIA	
Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.	
<p>Crterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Se refieren a una tabla de números aleatorios; • • Uso de un generador de números aleatorios computarizada; • • Lanzamiento de una moneda; • • Barajar cartas o sobres; • • Lanzar los dados; • • Sorteo de tarjetas; • • Minimización*. <p>*La minimización se puede implementar sin un elemento aleatorio, lo que se considera equivalente a que sea aleatorio.</p>
<p>Crterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia. Habitualmente la descripción involucra algún enfoque sistemático y no aleatorio, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Secuencia generada mediante la fecha de nacimiento par o impar; • • Secuencia generada mediante alguna regla según la fecha (o el día) de ingreso; • • Secuencia generada mediante alguna regla según la historia clínica del hospital o el consultorio. <p>Otros enfoques no aleatorios se utilizan con mucha menor frecuencia que los enfoques sistemáticos mencionados anteriormente y tienden a ser obvios. Habitualmente incluyen la evaluación o algún método de categorización no aleatoria de los participantes, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Asignación según el criterio del médico; • • Asignación según la preferencia del participante; • • Asignación según los resultados de una prueba de laboratorio o una serie de pruebas; • • Asignación según la disponibilidad de la intervención.
<p>Crterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".</p>
OCULTAMIENTO DE LA ASIGNACIÓN	
Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de un ocultamiento inadecuado de las asignaciones.	
<p>Crterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación debido a que uno de los métodos siguientes u otro equivalente se utilizaron para ocultar la asignación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Asignación central (incluida la asignación al azar por teléfono,

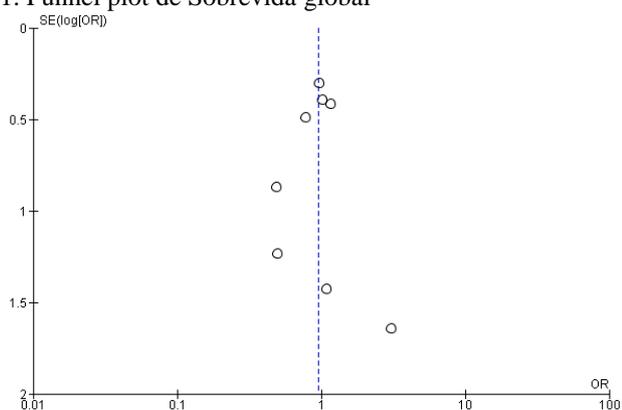
	<p>basada en la web y controlada por la farmacia);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Envases del fármaco, numerados de forma secuencial con apariencia idéntica; • Sobres cerrados, oscuros y numerados de forma secuencial.
<p>Crterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo</p>	<p>Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección, por ejemplo, asignación según:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso de un esquema de asignación al azar abierto (p.ej. una lista de números aleatorios); • Se utilizaron sobres de asignación sin una protección adecuada (p.ej. si los sobres no estaban cerrados, no eran oscuros ni estaban numerados de forma secuencial); • Alternancia o rotación; • Fecha de nacimiento; • Número de historia clínica; • Cualquier otro procedimiento explícitamente no ocultado.
<p>Crterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo</p>	<p>No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. Éste es habitualmente el caso si el método de ocultación no se describe o no se describe con detalle suficiente para permitir una evaluación definitiva, por ejemplo, si se describe el uso de sobres de asignación, pero es incierto si los sobres eran oscuros y estaban numerados de forma secuencial y cerrados.</p>
<p>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL Sesgo de realización a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y del personal durante el estudio.</p>	
<p>Crterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ningún cegamiento, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento; • Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se haya roto el cegamiento.
<p>Crterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento; • Se intentó el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto el cegamiento.
<p>Crterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. • El estudio no abordó este resultado.
<p>CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DE LOS RESULTADOS Sesgo de detección a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores.</p>	
<p>Crterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento; • Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.
<p>Crterios para una</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p>

<p>evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • • No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento; • • Se ha realizado la valoración del cegamiento, pero es probable que el cegamiento se haya roto y que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento.
<p>Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • No hay suficiente información para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo'; • • El estudio no abordó este resultado.
<p>DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS Sesgo de desgaste debido a la cantidad de datos de resultado incompletos, su naturaleza o su manejo.</p>	
<p>Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • No hay datos de resultado faltantes; • • Es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero (para los datos de supervivencia, es poco probable que la censura de los datos haya introducido sesgo); • • Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos; • • Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clínicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención; • • Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes no es suficiente para tener una repercusión clínicamente relevante sobre el tamaño del efecto observado; • • Los datos faltantes se imputaron mediante métodos apropiados.
<p>Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionados con el resultado verdadero, con desequilibrio en los números o en los motivos para los datos faltantes entre los grupos de intervención; • • Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en la estimación del efecto de la intervención; • • Para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en el tamaño del efecto observado; • • El análisis "como se trató" se realizó de forma significativamente diferente de la intervención recibida con respecto a la asignada mediante la asignación aleatoria; • • Aplicación posiblemente inapropiada de la imputación simple.
<p>Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • • No hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo' (por ejemplo, no se señala el número de participantes asignados al

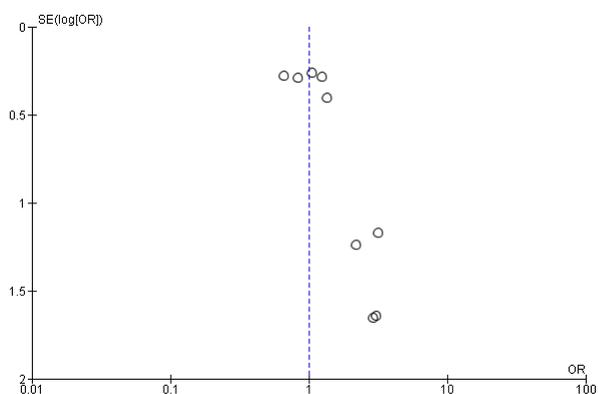
	<p>azar, no se proporcionan los motivos de los datos faltantes);</p> <ul style="list-style-type: none"> • El estudio no abordó este resultado.
<p>NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS Sesgo de notificación a causa de una notificación selectiva incompleta.</p>	
<p>Cráterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada; • El protocolo del estudio no está disponible pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron (puede ser poco frecuente la presencia de texto convincente de esta naturaleza).
<p>Cráterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se describieron todos los resultados primarios del estudio preespecificados; • Uno o más resultados primarios se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos (p.ej. subescalas) que no se prespecificaron; • Uno o más resultados primarios no se prespecificaron (a menos que se proporcione una clara justificación para detallarlos, como un efecto adverso inesperado); • Uno o más resultados preespecificados de interés para la revisión se describieron de forma incompleta, por lo que no fue posible introducirlos en un metanálisis; • La publicación del estudio no incluyó resultados para un resultado clave que era de esperar que se describiera para esta clase de estudios.
<p>Cráterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo</p>	<p>No hubo información suficiente para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”. Es probable que la mayoría de los estudios se incluya en esta categoría.</p>
<p>OTROS SESGOS Sesgos debidos a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.</p>	
<p>Cráterios para una evaluación de ‘Bajo riesgo’ de sesgo</p>	<p>El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.</p>
<p>Cráterios para una evaluación de ‘Alto riesgo’ de sesgo</p>	<p>Hay al menos un riesgo importante de sesgo. Por ejemplo, el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado en el estudio; o • Tuvo un desequilibrio inicial extremo; o • Se ha señalado la presencia de fraude; o • Tiene algún otro problema.
<p>Cráterios para una evaluación de ‘Riesgo poco claro’ de sesgo</p>	<p>Puede haber riesgo de sesgo, pero no hay:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Información suficiente para evaluar si existe un riesgo importante de sesgo; o • Justificación o pruebas suficientes de que un problema identificado introducirá sesgo.

Anexo IV: Valoración del riesgo de sesgo de publicación, por desenlace

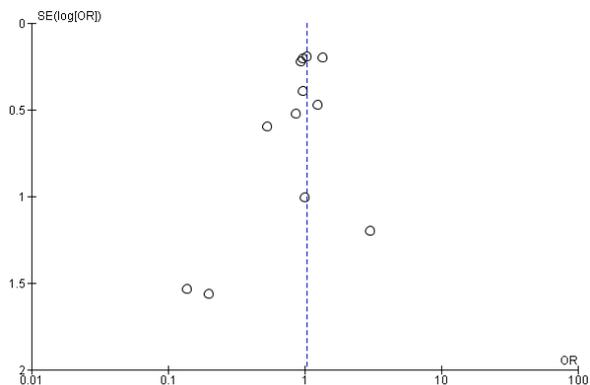
1. Funnel plot de Sobrevida global



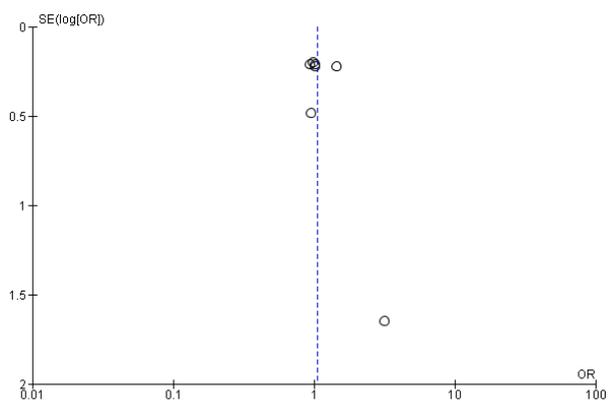
2. Funnel plot de sobrevida del injerto



3. Funnel plot de Rechazo agudo comprobado por biopsia



4. Funnel plot de Diabetes de diagnóstico postrasplante



5. Funnel plot de Hipertensión arterial de novo

