

**Evaluación de efectividad clínica y seguridad
de tacrolimus como profilaxis del rechazo de
órgano en receptores de trasplante cardiaco
en Colombia
(protocolo)**

Versión 1

Septiembre 2019

Efectividad clínica y seguridad de tacrolimus como profilaxis del rechazo de órgano en receptores de trasplante cardiaco

Autores

Metodólogos

Nathaly Garzón Orjuela. ND, MSc Epidemiología Clínica. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura van der Werf Cuadros. MD, MSc en Política en Salud, Innovación y Gerencia. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia - NeuroEconomix.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, MSc Epidemiología Clínica, especialista en Epidemiología. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia. Médico. Estudiante de Doctorado de Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix

Diego Rosselli. MD. Neurólogo, MSc en Políticas en salud, EdM. Director general – NeuroEconomix

Expertos temáticos

Alejandro Mariño Correa. MD, especialista en cardiología. Hospital Universitario San Ignacio.

Carlos Andrés Arias Barrera. MD, especialista en cardiología. Clínica Colombia Colsanitas.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Astellas Farma Colombia, en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (PBS-UPC) para el año 2020.

Fuentes de financiación

Astellas Farma Colombia

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizarán de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Efectividad clínica y seguridad de tacrolimus como profilaxis del rechazo de órgano en receptores de trasplante cardiaco

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Calle 45 # 9-42 oficina 403

<http://www.neuroeconomix.com/> - ngarzono@neuroeconomix.com

1. Objetivo y Alcance de la evaluación

1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y seguridad de tacrolimus como profilaxis del rechazo de órgano en receptores de trasplante cardiaco.

1.2. Alcance

En esta evaluación de tecnología se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) asociados al uso de tacrolimus como profilaxis del rechazo de órgano en pacientes receptores de trasplante cardiaco, frente a su(s) comparador(es). Esta evaluación es relevante para informar la toma de decisiones en salud en el marco de la Actualización Integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC), que busca determinar las tecnologías en salud que harán parte del mecanismo de protección colectiva.

2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en el *Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud* del IETS (1), y estará en el marco de la siguiente pregunta de investigación:

- En pacientes receptores de trasplante cardiaco, ¿cuál es la efectividad clínica y seguridad de tacrolimus como profilaxis del rechazo de órgano comparado con ciclosporina, en términos de mortalidad, incidencia y tiempo hasta el primer rechazo agudo y eventos adversos?

Para formular la pregunta de evaluación se siguieron los siguientes pasos:

La población, comparadores y desenlaces se delimitaron a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (GIN)
- NICE | The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Ministerio de Salud y Protección Social – IETS
- GuíaSalud
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)

Además, se complementó la consulta con una búsqueda rápida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios.

Estas preguntas fueron validadas por dos especialistas en cardiología con experiencia en falla cardiaca y seguimiento post trasplante cardiaco, y tres metodólogos expertos en

Efectividad clínica y seguridad de tacrolimus como profilaxis del rechazo de órgano en receptores de trasplante cardiaco

evaluación y síntesis de evidencia. Así mismo, se capturaron las preferencias de los pacientes en relación con desenlaces de interés.

En la tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación”.

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT

Población Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Pacientes receptores de trasplante cardiaco
Intervención La tecnología en salud de interés	Tacrolimus + antimetabolito (micofenolato de mofetilo o azatioprina) + corticosteroide
Comparación Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control	Ciclosporina + antimetabolito (micofenolato de mofetilo o azatioprina) + corticosteroide
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>) Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Incidencia del primer rechazo agudo* confirmado por biopsia • Tiempo hasta el primer rechazo agudo* confirmado por biopsia <p><u>Seguridad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia) • Infecciones • Nefrotoxicidad (insuficiencia renal aguda o crónica) • Neoplasias • Neurotoxicidad (demencia o deterioro cognitivo)
Subgrupos de interés	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno
Tipo de estudio Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación	<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones sistemáticas con o sin metanálisis • Ensayos clínicos controlados aleatorizados
* Rechazo agudo: grado 2R en adelante según la clasificación de la ISHLT (por sus siglas en inglés “ <i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i> ”), que incluye infiltrado multifocal con daño miocítico, asociado o no con edema, hemorragia o vasculitis (2,3).	
Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta	
Ninguna	

3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces fue construido considerando las preferencias de expertos clínicos y pacientes respecto a los resultados en salud de interés para la toma de decisiones.

La importancia relativa de los desenlaces fue valorada de manera independiente por expertos clínicos y pacientes. Para la calificación se empleó la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group (4).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).			Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Se contó con la participación de dos especialistas (cardiólogos) y dos pacientes receptores de trasplante cardiaco.

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Cinco de los desenlaces fueron clasificados como desenlaces críticos. La calificación de cada desenlace se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Calificación final de la importancia relativa de cada desenlace.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Mortalidad	CRITICO
Incidencia del primer rechazo agudo confirmado por biopsia	CRITICO
Tiempo hasta el primer rechazo agudo confirmado por biopsia	CRITICO
Eventos adversos (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia)	CRITICO
Infecciones	CRITICO
Nefrotoxicidad (insuficiencia renal aguda o crónica)	IMPORTANTE
Neoplasias	IMPORTANTE
Neurotoxicidad (demencia o deterioro cognitivo)	IMPORTANTE

La revisión considerará los desenlaces identificados como críticos para la toma de decisiones y los desenlaces importantes, pero no críticos para la toma de decisiones.

4. Criterios de elegibilidad

4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.

Efectividad clínica y seguridad de tacrolimus como profilaxis del rechazo de órgano en receptores de trasplante cardíaco

- Formato, idioma y fecha de publicación de los estudios

Formato de publicación: se tendrán en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente como formato de resumen no serán considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
- Estudios primarios: sin restricción de fecha de publicación.
- En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización, la búsqueda de estudios primarios será actualizada y la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión.

- Diseño, calidad metodológica y de reporte

Diseño: se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o globales), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemáticas (5).

Ante la ausencia de revisiones sistemáticas que cumplan los criterios de elegibilidad se realizará la búsqueda de estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

4.2. Criterios de exclusión

Ninguno

4.3. Búsqueda de estudios

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

4.3.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update* (plataforma *Ovid*)
- EMBASE (*Elsevier*)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma *Wiley*)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - *DARE* (plataforma *Wiley*)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (*Wiley*)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

En caso de requerirse la búsqueda de ensayos controlados aleatorizados, se consultará además de las anteriores, en *Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL* (plataforma *Ovid*).

Se realizará una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA) y Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA).

En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda *Google*.

4.3.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se enviará un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

5. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías que sea relevante para esta evaluación?

Nota: la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación.

Referencias

1. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Bogotá D.C.; 2014.
2. Eisen HJ, Hunt SA, Yeon SB. Acute cardiac allograft rejection. Wolters Kluwer Heal UpToDate online database [Internet]. 2019;1–18.
3. Ubilla M, Mastrobuoni S, Martín Arnau A, Cordero A, Alegría E, Gavira JJ, et al. Trasplante cardíaco. An Sist Sanit Navar [Internet]. 2006;29:63–78.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395–400.
5. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

