



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido - hígado

Noviembre 2021

**Posicionamiento terapéutico N° 7 de 2021
(Informe final)**



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud
es de todos

Minsalud



Posicionamiento terapéutico N°. 7 de 2021 (Informe final)

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social- MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Grupo desarrollador

Dirección técnica

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Estrada Orozco Kelly Patricia. Médico. MSc en Neurociencias. MSc en Epidemiología Clínica. Estudiante Doctorado en Salud Pública. Estudiante Doctorado en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Sierra Matamoros Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Vargas González Juan Camilo. Médico, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD. en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Segura Sandino Diana Marcela. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Orozco Ramírez Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Expertos en evaluación de efectividad y seguridad

**Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado**

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Camacho Barbosa, Jhyld Carolaind. Nutricionista y Dietista. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cortes Muñoz Ani Julieth. Bacterióloga y laboratorista clínica. MSc Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

López Romero, Luis Alberto. Enfermero registrado. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Ospina Lizarazo Nathalie. Nutricionista Dietista. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sierra Matamoros Fabio Alexander. Psicólogo, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Expertos en evaluación económica

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Barbosa Cárdenas Ana María, Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Huertas Mora Juliana María. Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Ordóñez Aristizábal Angélica. Economista. MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Orozco Ramírez Luis Esteban, Economista, MSc en Economía, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sanmartín Durango Daysi. Economista. MSc (c) en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Tamayo Quintana Camilo Alejandro. Economista. MSc en Ciencias Económicas (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Expertos en las tecnologías en salud

Nova Manosalva Mónica Alejandra. Química farmacéutica, MSc Farmacología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS

Profesionales clínicos

Vanin Aguas Anabel. Médica cirujana. Especialista en cirugía general, Especialización en Cirugía de Trasplante de Órganos Abdominales, Máster en Coordinación de Trasplantes.

Profesionales clínicos participantes en los paneles

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

Beltrán Galvis Óscar Alfredo. Médico cirujano. Especialista en medicina interna y gastroenterología. Fellowship en hepatología y trasplante.

Garzón Olarte Martín Alonso. Médico cirujano. Especialista en medicina interna, gastroenterología y endoscopia

Marrugo Padilla Katherine. Médica cirujana. Especialista en medicina interna. Subespecialista en gastroenterología y endoscopia digestiva.

Restrepo Gutiérrez Juan Carlos. Médico cirujano. Especialista en medicina interna y en hepatología clínica. Magíster en trasplante de órganos y tejido. PhD en Biopatología en Medicina (Enfermedades Hepáticas y Gastroenterológicas).

Tapias Mantilla Mónica Lorena. Médica cirujana. Especialista en medicina interna. Fellowship en hepatología clínica y trasplante hepático.

Toro Luis Guillermo. Médico cirujano. Especialista en medicina interna. Subespecialización en hepatología clínica y trasplante hepático. Magíster en Economía de la Salud.

Revisión por pares IETS

Osorio Cuevas Diana Isabel. Economista. MSc en Economía de la Salud (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Revisión por pares DRBCTAS

Boude Figueredo Liliana Isabel. Médico Cirujano. Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

D'Pino Franco Maria Cristina. Química farmacéutica. Magíster en Economía (c). Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gutiérrez Álvarez Olinda. Médica y Cirujana General, Máster en dirección y gestión de los sistemas de la seguridad social, Especialista en Economía y Gestión de la salud; Especialista en Sistemas de Garantía de calidad y Auditoria de servicios de salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Morán Cortina Gustavo Adolfo. Químico Farmacéutico. Especialista en Gerencia de Gobierno y Gestión Pública. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocaruncho Ariza Luis Hernando. Químico Farmacéutico. MSc. Economía de la Salud y farmacoconomía. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita la evaluación

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 251 de 2021.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este posicionamiento terapéutico.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este informe deberá citarse de la siguiente manera:

Alzate J, Estrada K, Sierra F, Vargas J, Segura D, Ávila D, Orozco L, Camacho J, Cortes A, López L, Ospina N, Barbosa A, Huertas J, Ordóñez A, Sanmartín D, Tamayo C, Nova M, Vanín A. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido - hígado. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. 2021.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social - MinSalud, 2021

Tabla de contenido

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido - hígado.....	14
1 Introducción	14
1.1 Generalidades de la condición de salud.....	18
1.1.1 Definición.....	18
1.1.2 Epidemiología.....	18
1.1.3 Diagnóstico.....	19
1.1.4 Pronóstico	20
1.1.5 Tratamiento	21
1.1.6 Legislación y estadísticas en Colombia	21
2 Alcance	22
2.1 Pregunta de investigación preliminar	22
2.2 Refinamiento de la pregunta	24
2.2.1 Panel de expertos.....	25
2.2.1.1 Objetivo	25
2.2.1.2 Metodología	25
2.2.1.3 Participantes	25
2.2.1.4 Desarrollo del panel	25
2.2.1.5 Temas discutidos en el panel	26
2.2.1.6 Resultados	29
2.3 Pregunta de investigación final.....	30
2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO	30
2.3.2 Población, fases y grupos terapéuticos no incluidos.....	32
2.4 Objetivo.....	33
3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características	33
3.1 Generalidades del grupo terapéutico.....	33
3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico	35
3.3 Mecanismo de acción	40
3.4 Esquemas de dosificación.....	42
3.5 Efectos adversos.....	45
3.6 Interacciones medicamentosas.....	53
3.7 Información de vigilancia post – comercialización.....	62

3.8	Listado de registros sanitarios de las tecnologías	62
4	Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología	62
4.1	Metodología	62
4.1.1	Pregunta de investigación	62
4.1.2	Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud	63
4.1.3	Búsqueda de información	63
4.1.3.1	Criterios de elegibilidad	63
4.1.3.2	Fuentes de información	66
4.1.3.3	Estrategias de búsqueda	66
4.1.4	Tamización de referencias y selección de estudios	67
4.1.5	Extracción de información	67
4.1.6	Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios	68
4.1.7	Evaluación de la certeza en la evidencia	68
4.1.8	Síntesis de la evidencia y análisis estadístico	68
4.2	Resultados	68
4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios	68
4.2.2	Evaluación de calidad de los estudios	69
4.2.3	Síntesis de la evidencia	71
4.2.3.1	Evaluación de la efectividad	71
4.2.3.2	Evaluación de la seguridad	83
5	Evaluación económica	86
5.1	Metodología	87
5.1.1	Problema de decisión y marco del análisis	87
5.1.1.1	Población objetivo	87
5.1.1.2	Alternativas de evaluación	88
5.1.1.3	Desenlaces	90
5.1.1.4	Horizonte temporal y tasa de descuento	90
5.1.1.5	Perspectiva	91
5.2	Métodos de modelación	91
5.2.1.1	Revisión sistemática de literatura económica	91
5.2.1.2	Modelo de decisión	92
5.2.2	Identificación, medición y valoración de los costos	95
5.2.2.1	Costos del tratamiento farmacológico	95
5.2.2.2	Costos de los eventos en salud	99

5.2.3	Probabilidades de transición	99
5.2.4	Desenlaces y valoración	102
5.2.5	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	103
5.3	Resultados	103
5.3.1	Caso base	104
5.3.2	Análisis de sensibilidad	107
6	Valoración del posicionamiento terapéutico	114
6.1	Metodología	114
6.1.1	Participantes	114
6.1.2	Desarrollo del panel	114
6.1.3	Votación	115
6.2	Resultados	119
6.3	Recomendación de posicionamiento terapéutico	121
6.3.1	Otros resultados del informe de posicionamiento	122
6.4	Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico	122
	Referencias bibliográficas	124

Listado de tablas

Tabla 1. Indicaciones más frecuentes de trasplante hepático	19
Tabla 2. Número de trasplantes por tipo de órgano, Colombia, 2020	22
Tabla 3. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de trasplante hepático.....	22
Tabla 4. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico en el trasplante hepático.....	30
Tabla 5. Principios activos evaluados según clasificación ATC	37
Tabla 6. Combinaciones autorizadas según registro sanitario INVIMA.....	38
Tabla 7. Esquemas de dosificación en el tratamiento de trasplante de hígado.....	43
Tabla 8. Efectos adversos de los principios activos evaluados	45
Tabla 9. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados	53
Tabla 10. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.....	63
Tabla 11. Resultados de efectividad por desenlaces y comparaciones.	73
Tabla 12. Resultados para el metaanálisis en red.....	73
Tabla 13. Características de las intervenciones y resultados principales de Glover et al, 2016.....	76
Tabla 14. Características de las intervenciones y resultados principales Muduma et al, 2016.	77
Tabla 15. Características de las intervenciones y resultados principales de Tustumi F et al, 2021.	77
Tabla 16. Resultados para el metaanálisis en red.....	79
Tabla 17. Características de las intervenciones y resultados principales de Guan et al, de 2019.....	81
Tabla 18. Características de las intervenciones y resultados principales de Bzeizi et al, 2021.	81
Tabla 19. Características de las intervenciones y resultados principales de Bzeizi et al, 2021.	82

Tabla 20. Población indicada de acuerdo con cada fase de tratamiento	88
Tabla 21. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico.....	89
Tabla 22. Grupos de evaluación según la evidencia disponible	90
Tabla 23. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación	97
Tabla 24. Costos del tratamiento farmacológico para cada fase de tratamiento ...	97
Tabla 25. Costo total de los eventos en salud.....	99
Tabla 26. Probabilidades utilizadas en el modelo económico	100
Tabla 27. Resultados caso base grupo 1	104
Tabla 28. Resultados caso base grupo 2	105
Tabla 29. Resultados caso base grupo 3	105
Tabla 30. Resultados caso base grupo 4	106
Tabla 31. Resultados caso base grupo 5	106
Tabla 32. Resultados caso base grupo 6	106
Tabla 33. Resumen resultados costo efectividad	107
Tabla 34. Resultados de la votación individual para el posicionamiento terapéutico. Fase de inducción	119
Tabla 35. Resultados de la votación individual para el posicionamiento terapéutico. Fase de mantenimiento	120
Tabla 36. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones farmacológicas para las fases de inducción y mantenimiento del trasplante hepático en personas mayores de 18 años.....	121

Listado de figuras

Figura 1. Medicamentos con indicación INVIMA en trasplante de hígado pertenecientes al nivel anatómico L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	39
Figura 2. Medicamentos de administración intravenosa y oral pertenecientes al nivel anatómico H: Preparados hormonales sistémicos	40
Figura 3. Árbol de decisión para pacientes con terapia de inducción	93
Figura 4. Modelo de decisiones.....	94
Figura 5. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 1	108
Figura 6. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 2	109
Figura 7. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 3	110
Figura 8. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 4	111
Figura 9. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 5	112
Figura 10. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 6	113
Figura 11. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.....	115

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC	Años de vida ajustados por calidad.
CMV	Citomegalovirus
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
Emtree	Embase Subject Headings
GPC	Guías de Práctica Clínica
H	Hidrocortisona IV
ICN	Inhibidor de la calcineurina
IH	Inmunoglobulina antitimocítica combinada con Hidrocortisona IV
IM	Inmunoglobulina antitimocítica combinada con Metilprednisolona IV
INS	Instituto Nacional de Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
M	Metilprednisolona IV
MeSH	Medical Subject Headings
mTORi	Inhibidores de mTOR
OMS	Organización Mundial de la Salud
pmp	por millón de personas
RSL	Revisión Sistemática de Literatura
SUCRA	Área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa
TH	Trasplante hepático
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido - hígado

1 Introducción

El proceso de posicionamiento terapéutico es un análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible (1). Pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo pronóstico, entre otros.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de realizar un posicionamiento por cada una de las fases del trasplante de órgano sólido - hígado: fase de inducción, fase de mantenimiento, y terapia de rechazo.

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos (en medicina interna y cardiología, medicina crítica y cuidado intensivo, cirugía general y cirugía cardiovascular) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

Como el posicionamiento terapéutico implica la determinación de la posición de cada opción terapéutica frente a sus alternativas disponibles, las cuales deben contar con indicación específica para la condición de salud, y tener registros comercializados a la fecha de corte de la evaluación (esto significa que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados), de acuerdo con el ente regulador, a saber, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), los juicios en que se basa el ordenamiento de las intervenciones están soportados en los resultados de una evaluación de efectividad y seguridad y una evaluación económica.

Para la realización del posicionamiento terapéutico se requiere agotar varias fases. La primera de ellas se refiere a la definición del alcance, búsqueda en base de datos

INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés y que cuenten con registros sanitarios en los estados ya mencionados, seguido por una revisión sistemática de efectividad y seguridad, luego de la cual, se confirman las intervenciones que son candidatas para incluir en las fases posteriores de consecución de evidencia y en el ejercicio de posicionamiento. Estas intervenciones son descritas en el apartado de tecnologías sanitarias, en la cual se incluye información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas. La fase siguiente, que se define a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, es la realización de los análisis de costo-efectividad, de acuerdo con la evidencia que esté disponible. En cualquiera de los escenarios que no sea posible los ejercicios de evaluación económica debido a la ausencia de evidencia en la literatura, se calculan los costos del tratamiento asociados a cada tecnología que hacen parte de la evidencia que orienta el ejercicio final de posicionamiento. Finalmente, se evalúan a partir de la evidencia arrojada por la revisión de literatura, algunas consideraciones particulares del uso de las tecnologías sanitarias y que requieren de abordajes específicos dada su naturaleza o forma de indicación en la práctica clínica, esto es, algunos usos en circunstancias especiales de presentación de la condición de estudio.

Toda la evidencia recuperada permite plantear una pregunta de investigación totalmente depurada para cada grupo terapéutico que guía el ejercicio de posicionamiento, en un espacio de deliberación informado en la evidencia recuperada en cada fase del proceso. Si bien, el objetivo del posicionamiento es como ya se mencionó el ordenamiento de las intervenciones frente a sus alternativas disponibles en el país y con evidencia, otras conclusiones importantes para orientar la práctica clínica son susceptibles de obtenerse en cada fase del desarrollo de los informes de posicionamiento, y son incluidas como garantía de transparencia y conclusiones del proceso.

Para definir el alcance de la evaluación de efectividad y seguridad (es decir, la población, intervenciones, comparadores y desenlaces) el grupo desarrollador construyó una pregunta de investigación preliminar a partir de las siguientes fuentes: (a) revisión de registros sanitarios en el INVIMA con moléculas aprobadas para el tratamiento de la condición de salud y que cuenten con registros sanitarios en los estados mencionados anteriormente, (b) estándares sobre el manejo de la condición de salud en el país e internacionales (guías de práctica clínica y protocolos de manejo) y (c) revisiones sistemáticas de la literatura. Esta pregunta preliminar fue llevada a un proceso de deliberación formal en un panel de expertos en el tratamiento de la condición de salud, el cual dio lugar a la pregunta de investigación de la fase dos del desarrollo de este informe de posicionamiento: el proceso de búsqueda, tamización, selección y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad.

Durante el proceso de determinación de alcance, objetivos, revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de seguridad y efectividad, es posible que algunas intervenciones que no cuentan con registro INVIMA para la condición de interés, o tecnologías no disponibles en Colombia sean revisadas (en el apartado

correspondiente a la definición del alcance y de la evaluación de efectividad y seguridad) con el fin de reconocer el estado del arte sobre el manejo de la condición de interés y como estrategia para resolver muchas de las limitaciones derivadas de ausencia de evidencia de comparaciones directas entre las intervenciones disponibles en el país. Con la intención de lograr una representación mucho más fiel del contexto de salud colombiano y que oriente de manera significativa el ejercicio de posicionamiento terapéutico, se incluyeron análisis estadísticos de comparaciones indirectas, utilizando evidencia de intervenciones no disponibles o no autorizadas en el país como intervenciones puentes para lograr las comparaciones de interés, que para el caso de este posicionamiento, son las comparaciones entre todas las intervenciones que tienen una misma indicación en el abordaje clínico de la condición de interés, aprobadas por el organismo regulador INVIMA, y se encuentran en los estados de comercialización mencionados anteriormente. La información sobre estas tecnologías se sintetiza brevemente en las dos primeras fases del proceso (definición del alcance y evaluación de efectividad y seguridad), para minimizar el riesgo de sesgo de información desde un punto de vista técnico y para soportar muchas de las decisiones y discusiones llevadas a cabo con los expertos en la atención de la condición, sin embargo, es necesario dejar claro, que el análisis y ejercicio final de posicionamiento terapéutico se limita a las tecnologías en salud con aprobación por parte del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en la condición de interés. A lo largo del proceso iterativo que lleva al ejercicio final de valoración del posicionamiento se hacen explícitas solo aquellas intervenciones que harán parte del ordenamiento, sea porque: se encuentren aprobadas por el ente regulador para su uso en el país y cuenten con evidencia de efectividad y seguridad para la condición de estudio.

Es importante aclarar también que la referencia que se hace a algunas tecnologías no aprobadas en Colombia durante el refinamiento del alcance y la consecución de evidencia para estructurar las discusiones y guiar el ejercicio de posicionamiento, no es una validación, ni recomendación de su uso en el contexto colombiano.

La realización de la evaluación económica es fruto de agotar las fases anteriores. Para definir las preguntas que guían este ejercicio, es necesario analizar toda la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades de los eventos en salud y los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición. Las preguntas específicas de evaluación económica luego de este análisis, guían la consecución de evidencia para esta fase del desarrollo del informe. Sin embargo, muchas de las limitaciones provenientes de la escasa evidencia y en ocasiones nula evidencia o resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, obligan a que los ejercicios de modelamiento que se desarrollan sobre la condición no puedan llevarse a cabo. Estos resultados también se presentan en las conclusiones del informe como vacíos de conocimiento que aún deben abordarse en futuras investigaciones. En cualquier caso, con el objetivo de guiar también desde el punto de vista económico las decisiones de ordenamiento final, la

identificación y costeo de las intervenciones son presentadas como evidencia de esta fase.

A lo largo del desarrollo de este informe y de consecución de evidencia para soportar el ejercicio de posicionamiento, se llevaron a cabo cuatro paneles en los que participaron expertos clínicos, convocados a través de distintas sociedades científicas, con el propósito de garantizar la representatividad de los profesionales de salud participantes en la valoración del posicionamiento terapéutico. Los paneles fueron:

- Panel de presentación del posicionamiento y refinamiento del alcance de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de resultados de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de insumos y refinamiento del modelo para la evaluación económica.
- Panel de valoración del posicionamiento terapéutico.

Finalmente, con el ánimo de guiar al lector en la lectura de este informe de posicionamiento terapéutico, se describe a continuación los capítulos que lo componen y la parte del proceso que desarrollan:

- Capítulo 1: Introducción. Describe cómo se realiza el proceso de posicionamiento terapéutico y describe la condición de salud de interés.
- Capítulo 2. Alcance. Describe el proceso llevado a cabo para plantear y refinar la pregunta de investigación, dando cuenta de las conclusiones del primer panel de expertos.
- Capítulo 3. Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características. Describe las tecnologías en salud con indicación INVIMA para la condición en salud de interés.
- Capítulo 4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología. Presenta la metodología y resultados de las revisiones de literatura realizadas para evaluar la evidencia sobre efectividad y seguridad de las tecnologías evaluadas. Como se indicó anteriormente algunas tecnologías sin indicación INVIMA aparecen en este capítulo dado que se incluyen para hacer comparaciones de efectividad entre las tecnologías que se posicionarán.
- Capítulo 5. Evaluación económica. Presenta la metodología y los resultados de los análisis económicos y evaluaciones de costo-efectividad llevadas a cabo. Las tecnologías que se incluyen en esta evaluación son las que tienen indicación INVIMA y para las que se encontró evidencia de efectividad y seguridad.
- Capítulo 6. Valoración del posicionamiento terapéutico. Da cuenta del proceso llevado a cabo para hacer el ordenamiento final de las opciones terapéuticas y las consideraciones adicionales a las que hubo lugar. Puede incluir uno o más ejercicios de ordenamiento dependiendo de los subgrupos poblacionales o líneas de tratamiento definidos en el alcance.

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en la prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento en el trasplante de órgano sólido - hígado, como médicos generales y especialistas,

así como aquellos profesionales que estén involucrados en el seguimiento, como el personal de enfermería, farmacia, entre otros.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen un informe completo (evaluación de efectividad y seguridad; evaluación de costo-efectividad; valoración del posicionamiento terapéutico) y un resumen ejecutivo. Estos informes no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados pueden ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

1.1 Generalidades de la condición de salud

1.1.1 Definición

“El trasplante de hígado es un tratamiento de elección para los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica con complicaciones, para la falla hepática aguda con indicadores de mal pronóstico y para el hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán” (2).

Raramente el trasplante cura la enfermedad subyacente; esta puede reaparecer en 0 a 100 por ciento de los pacientes, dependiendo de la enfermedad por la cual se realizó el trasplante. Por lo tanto, la decisión de realizar el trasplante requiere de un análisis de riesgo-beneficio, en el que los riesgos inherentes de la cirugía, la enfermedad recurrente y la inmunosupresión a largo plazo deben sopesarse frente a los posibles beneficios, los cuales difieren para cada paciente, pero incluyen mejoras en la supervivencia, prevención de complicaciones a largo plazo y mejor calidad de vida relacionada con la salud (ver Tabla 1). En la mayoría de los casos, los riesgos asociados con la enfermedad recurrente no superan los beneficios del trasplante de hígado (3).

Según la Clasificación internacional de enfermedades en su décima edición (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) existe un código asociado a este procedimiento (Z944-Trasplante hepático) y uno asociado a la falla del procedimiento (T864-falla y rechazo de trasplante de hígado) (4). A nivel mundial, el 90% de las donaciones de órganos son de cadáveres con un 70% por muerte cerebral y un 20% cardíaca; el otro 10% corresponde a donantes vivos, principalmente de adultos a niños (5).

1.1.2 Epidemiología

Según el Registro europeo de trasplantes de hígado por sus siglas en inglés *ELTER*, las enfermedades primarias que conducen al trasplante de hígado en Europa (1988-junio 2020) fueron: cirrosis (54.4%), cánceres (18%), enfermedades colestásicas (10,1%), insuficiencia hepática aguda (7,3%), enfermedades metabólicas (5,9%) y otras enfermedades (4,4%) (6).

En 2015, en países como Asia, Europa y América del Norte se realizan anualmente más de 15.000 trasplantes de hígado; y en América Latina más de 2.500 trasplantes de hígado (17% de la actividad mundial), lo que se traduce en 4,4 trasplantes por

millón de personas (pmp) año. El número de trasplantes de hígado crece un 6% anual en la región, particularmente en Brasil. Las mayores tasas de trasplante de hígado se encontraron en Argentina (10,4 pmp), Brasil (8,4 pmp) y Uruguay (5,5 pmp) (7,8).

En Colombia, desde finales de los años noventa hasta el 2011, se han realizado más de 1700 trasplantes de hígado (9). Según el Instituto Nacional de Salud (INS), en Colombia al 31 de diciembre de 2020, se encontraban en lista de espera para trasplante de órganos 2.995 pacientes, de los cuales el 5,7% (n=170) correspondía a hígado. Asimismo, se realizó un total de 194 trasplantes de hígado, con una tasa estimada de 3,8 pmp en 50.911.747 habitantes; el 63,4% (n=123) de los trasplantes realizados procedían de donante cadavérico y el 36,6% (71) de donante vivo; 194 trasplantes simples, 6 trasplantes combinados: 5 (riñón-hígado) y 1 (hígado – páncreas) y no hubieron multiviscerales (hígado-páncreas-intestino) (10).

1.1.3 Diagnóstico

El trasplante hepático está indicado cinco tipos de patologías: enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis), insuficiencia hepática aguda grave, enfermedades metabólicas, tumores hepáticos y otras enfermedades. Para la indicación del trasplante, se requiere evaluar la enfermedad hepática que incluye la valoración de la función hepática, estudios radiológicos para valorar vascularización hepática y vía biliar y; en pacientes con hepatocarcinoma, estudios de extensión de la neoplasia. Posteriormente, se debe descartar la existencia de contraindicaciones para realizar el trasplante; se valoran las funciones renal, cardíaca y respiratoria, se realizan serologías virales (Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), despistaje de neoplasias de acuerdo con el riesgo del paciente y su prevalencia en la población general, y valoración psiquiátrica (especialmente en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción). Finalmente, se evalúa la existencia de posibles enfermedades o riesgos de presentarlas, como diabetes, osteoporosis u otras enfermedades que puedan empeorar tras el trasplante, principalmente como consecuencia de los fármacos inmunosupresores (11).

Tabla 1. Indicaciones más frecuentes de trasplante hepático

Patología
1.Enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis)
• No colestásicas
– Cirrosis por virus C
– Cirrosis etílica
– Cirrosis por virus B
– Hepatitis autoinmune
• Colestásicas
– Cirrosis biliar primaria
– Colangitis esclerosante primaria

Patología
– Atresia biliar
– Síndrome de Alagille
– Fibrosis quística
2. Insuficiencia hepática aguda grave
3. Enfermedades metabólicas
• Causantes de cirrosis
– Déficit de alfa-1-antitripsina
– Hemocromatosis
– Enfermedad de Wilson
– Tirosinemia
• Sin enfermedad hepática
– Polineuropatía amiloidótica familiar
– Hiperoxaluria
– Defectos del ciclo de la urea
4. Tumores hepáticos
– Hepatocarcinoma
– Hepatoblastoma
– Hemangioendotelioma epiteliode
– Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos
5. Miscelánea
– Síndrome de Budd-Chiari
– Poliquistosis hepática
– Retrasplante

Fuente: Tomado de Herrero y cols. 2006 (11)

1.1.4 Pronóstico

Según un informe anual del año 2018 del Registro Europeo de Trasplantes de Hígado, cuando se consideraron todas las indicaciones durante todo el período de estudio (1968 - 2016), las tasas de supervivencia de los pacientes fueron 83% a 1 año, 71% a 5 años, 61% a 10 años, 51% a 15 años y 41% a 20 años (6). Por otra parte, en Reino Unido las tasas de supervivencia después de un trasplante de hígado, superan el 90% a los 12 meses y se acercan al 70% a los 10 años (5). Un estudio descriptivo retrospectivo realizado en Colombia, en el cual analizaron pacientes adultos con primer trasplante hepático en dos períodos: primero entre 2004-2010 (241 pacientes); y segundo entre 2011-2016 (142 pacientes), reportó que la supervivencia de los pacientes a 1 año fue de 81% frente a 91%, y a 5 años fue de 71% frente a 80%, respectivamente (2).

1.1.5 Tratamiento

El trasplante de hígado es la principal opción de tratamiento para las personas con enfermedad hepática avanzada grave. Cuando se trasplantan órganos o tejidos de una persona (donante de órganos) a otra (receptor de órganos), el cuerpo del receptor de órganos identifica el órgano del donante como un cuerpo extraño e inicia una respuesta contra él, de una manera similar al mecanismo de defensa natural del cuerpo contra las infecciones (respuesta inmunitaria). En ocasiones, esto puede provocar el rechazo o la insuficiencia del hígado del donante, causando la muerte del receptor del órgano. Varias intervenciones médicas (régimen inmunosupresor) se utilizan solas o en combinación para prevenir el rechazo. Los fármacos inmunosupresores pueden clasificarse en los que se utilizan durante un período breve durante la fase inicial de la inmunosupresión (inmunosupresión de inducción) y los que se utilizan durante toda la vida del individuo (inmunosupresión de mantenimiento), porque se cree ampliamente que los rechazos de injertos son más comunes durante los primeros meses después del trasplante de hígado (6,12).

El manejo post trasplante del paciente requiere terapia de inmunosupresión, seguimiento estrecho y evaluación de disfunción del injerto (rechazo, infección, recurrencia de la enfermedad), disfunción renal, enfermedad cardiovascular, desarrollo de diabetes mellitus, hipertensión sistémica, dislipidemia, obesidad, osteoporosis y cáncer (5).

Los regímenes de tratamiento farmacológico más comunes en la fase de inducción incluyen un inhibidor de la calcineurina (ICN) (generalmente tacrolimus) con o sin corticosteroides; en fase de mantenimiento, un ICN con un antimetabolito (azatioprina o micofenolato de mofetilo) con o sin corticosteroides, y en fase de rechazo, micofenolato y corticosteroides (5).

1.1.6 Legislación y estadísticas en Colombia

En Colombia la donación y trasplante de órganos y tejidos se encuentran enmarcados dentro del Decreto 2493 de 2004 (13) por el cual se reglamentan parcialmente las Leyes 9ª de 1979 y 73 de 1988 en relación con los componentes anatómicos y la Ley 1805 de 2016 por medio de la cual se modifican la ley 73 de 1988 y la ley 919 de 2004 en materia de donación de componentes anatómicos y se dictan otras disposiciones (14). En cuanto a órganos sólidos, el marco legal permite el trasplante de corazón, pulmones, hígado, riñones, intestino, páncreas y se permite el trasplante combinado de órganos cuando el receptor así lo requiera.

Los trasplantes por tipo de órganos más frecuentes en el país según el Sistema Nacional de Información en Donación y Trasplantes RedDataINS son los de riñón, hígado, corazón y pulmón que pueden ser obtenidos tanto de donantes cadavéricos como de donantes vivos según el órgano. Para el año 2020 se realizaron en Colombia un total de 194 trasplantes de hígado (TH), de los cuales 123 fueron con donante cadavérico y 71 con donante vivo. Con relación a los trasplantes combinados de hígado con otros órganos, se realizaron, cinco trasplantes de riñón–

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

del trasplante de órgano sólido de hígado

hígado, cuatro de ellos con donante cadavérico y un trasplante de hígado-páncreas, de donante cadavérico, Tabla 2 (15).

Tabla 2. Número de trasplantes por tipo de órgano, Colombia, 2020

Órgano	Donante Cadavérico	Donante vivo	Total
Hígado	123	71	194
Riñón - Hígado	4	1	5
Riñón – Hígado - Páncreas	0	0	0
Total	127	72	199

Fuente: elaboración propia con información tomada de (15).

2 Alcance

La definición del alcance del posicionamiento terapéutico es el resultado de un proceso consecutivo que implica la revisión de guías de práctica clínica nacionales e internacionales, la revisión de literatura científica y la revisión y discusión por parte expertos clínicos, con el fin de obtener los escenarios clínicos de utilidad para un posicionamiento, los grupos y subgrupos de población de interés, las intervenciones que son objeto de posicionamiento y la o las preguntas de investigación que guiarán las evaluaciones de efectividad, seguridad y economía en salud, con los respectivos desenlaces priorizados para lograr las comparaciones de las moléculas al interior de los grupos.

El presente Informe de Posicionamiento Terapéutico se centra en validar todas las recomendaciones de este alcance, con las tecnologías en salud con indicación autorizada en Colombia para el tratamiento de pacientes con trasplante hepático.

De acuerdo con lo anterior, y a partir de la información sobre la condición de salud y el listado preliminar de medicamentos, se presenta la pregunta preliminar (definida con el experto clínico del grupo desarrollador), el proceso de refinamiento a través del primer panel de expertos y la pregunta en su versión final.

2.1 Pregunta de investigación preliminar

A continuación, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presenta la pregunta de investigación preliminar para el tratamiento farmacológico de trasplante hepático en sus fases de inducción, mantenimiento y rechazo.

Tabla 3. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de trasplante hepático.

Población	Pacientes adultos receptores de trasplante de hígado.		
Intervención (Tratamientos)	Esquemas fase de inducción (3 primeros meses):	Esquemas fase de Mantenimiento:	Esquemas tratamiento rechazo agudo:
		1. Terapia triple: Inhibidor de la calcineurina (ICN)-	1. Aumentar dosis de los medicamentos

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

	1. Corticoesteroides solo: -Prednisolona -Metilprednisolona Usados con mínima frecuencia: -Hidrocortisona -Prednisona. 2) Corticoesteroides+ anticuerpos monoclonales o policlonales. • Prednisolona+ Alemtuzumab • Metilprednisolona+ Alemtuzumab • Prednisolona+ Globulina Anti-Linfocitos (ALG) • Metilprednisolona+ Globulina Anti-Linfocitos (ALG). • Prednisolona+ Timoglobulina • Metilprednisolona+ Timoglobulina • Timoglobulina (usada solo en alto riesgo de rechazo, pero es un uso poco frecuente). • Basiliximab (No aprobado para trasplante hepático INVIMA, pero se usa). • Belatacept	Ciclosporina o Tacrolimus (Usado con mayor frecuencia) + Micofenolato + corticoesteroides (Prednisolona). • Tacrolimus + Micofenolato de Mofetilo o Sódico (No tiene registro INVIMA) + Prednisolona • Tacrolimus + Micofenolato de Mofetilo o Sódico + Metilprednisolona. Esquema usado en los primeros pacientes en Colombia: • Ciclosporina + Micofenolato de Mofetilo o Sódico + Prednisolona • Ciclosporina + Micofenolato de Mofetilo o Sódico + Metilprednisolona. 2. Terapia doble: Tacrolimus corticoesteroides. (Posterior solo monoterapia con Tacrolimus) • Tacrolimus + Prednisolona • Tacrolimus + Metilprednisolona. 3. Otros esquemas: Sirolimus o Everolimus (en pacientes con cáncer) • Sirolimus (No tiene aprobación Invima) + Micofenolato de Mofetilo o Sódico + Prednisolona • Sirolimus+ Prednisolona	• Tacrolimus o del corticoesteroide (Prednisolona, metilprednisolona). 2. Cambiar el medicamento • Si el paciente está recibiendo Ciclosporina cambio a Tacrolimus. 3. Adicionar medicamentos • Adicionarle al esquema Micofenolato de Mofetilo o Sódico. • Adicionar Timoglobulina Inhibidores de mTOR: Sirolimus*, Everolimus <i>*sin indicación INVIMA para trasplante hepático.</i> Anticuerpos monoclonales: +Alemtuzumab
--	--	---	--

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

		• Everolimus + Micofenolato de Mofetilo o Sódico + Prednisolona • Everolimus + prednisolona • Belatacept Embarazo -No están indicados los inhibidores de la síntesis de purinas (IMPDH): micofenolato de mofetilo, micofenolato sódico por teratógenos. • Tacrolimus + Azatioprina.	
Desenlaces	Efectividad: • Adherencia a las prescripciones • Incidencia de insuficiencia renal crónica • Rechazo inmediato y rechazo agudo • Recurrencia del Virus de la hepatitis C • Retrasplante • Supervivencia del paciente • Supervivencia del injerto • Supervivencia libre de recurrencia de la enfermedad • Inmunosupresión de inducción • Fallo del injerto • Calidad de vida Seguridad: • Disfunción sexual, tanto en receptores masculinos como femeninos • Fertilidad y embarazo (mujeres) • Eventos adversos serios • Infección • Neoplasia maligna de novo • Tolerancia • Disfunción renal		

Fuente: elaboración propia.

2.2 Refinamiento de la pregunta

La pregunta de investigación preliminar se sometió a la revisión y discusión por parte de un grupo expertos clínicos, representantes de diferentes sociedades científicas.

A continuación, se presenta la metodología, discusión y resultados acordados en el primer panel en el desarrollo del presente estudio.

2.2.1 Panel de expertos

2.2.1.1 Objetivo

Definir el alcance del posicionamiento para el tratamiento farmacológico para el trasplante hepático en sus fases de inducción, mantenimiento y rechazo.

2.2.1.2 Metodología

Se realizó un primer panel virtual de definición del alcance del posicionamiento terapéutico el 22 de julio de 2021 a través de la plataforma Zoom. Un segundo panel se realizó el 23 de septiembre de 2021 por la misma plataforma. A los participantes en el primer panel se les presentó el objetivo, metodología del posicionamiento terapéutico y la pregunta de investigación preliminar producto de la revisión de GPC, protocolos, literatura científica y de la discusión previa con el experto clínico del grupo desarrollador. Se recogieron los aportes y se realizaron los ajustes correspondientes según el acuerdo al que se llegó en el panel. Adicionalmente, se realizó la selección de los desenlaces según su importancia relativa (información que se ampliará en el numeral 4.1.2). A los asistentes en el segundo panel se les presentaron los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad de la fase de inducción y se les propuso analizar la realización del ejercicio de posicionamiento en las fases de mantenimiento y rechazo. Considerando la extensión del estudio, se le dio continuidad al ejercicio del segundo panel presentándoles resultados de efectividad y seguridad y en una tercera sesión que se realizó el día 19 de octubre de 2021 a las 5:15 PM. por la plataforma Zoom, y en el cual se presentó el modelo de la evaluación económica del posicionamiento para su validación con los participantes.

2.2.1.3 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (medicina interna, gastroenterología y endoscopia, hepatología clínica, trasplante hepático, en trasplante de órganos y tejido), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). En el documento anexo (informe participación consolidado) se presenta el proceso de participación llevado a cabo para incluir a los expertos temáticos.

2.2.1.4 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

- Presentación de la definición de posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la metodología para el desarrollo del posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la pregunta de investigación preliminar.

- Discusión de los elementos de la pregunta preliminar.
- Graduación de la importancia relativa de los desenlaces clínicos.

2.2.1.5 Temas discutidos en el panel

Los aspectos discutidos en los paneles, se relacionaron con la pertinencia de posicionar tecnologías en las fases de inducción, mantenimiento y rechazo, así como el refinamiento en cuanto a población pediátrica.

Este posicionamiento terapéutico abarca los medicamentos para el manejo del trasplante hepático durante la fase de inducción y mantenimiento, para lo cual se incluyen medicamentos o combinaciones que hicieran parte de la terapia inmunosupresora; que se encuentran disponibles en el país, es decir, que cuenten con registros sanitarios vigentes o en trámite de renovación y/o con indicación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) aprobado (verificación realizada con corte a mayo 2021); y que el medicamento fuera de interés o de uso común en la práctica clínica habitual.

Definidos la población y escenarios clínicos de utilidad para este posicionamiento, se definieron las intervenciones objetivo para el análisis de efectividad y seguridad, como se presentan a continuación:

Fase de inducción

- Metilprednisolona
- Hidrocortisona
- Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + Metilprednisolona
- Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + Hidrocortisona
- Basiliximab + Metilprednisolona
- Basiliximab + Hidrocortisona

Aunque el Basiliximab no cuenta con indicación INVIMA para trasplante hepático, durante el primer panel los expertos realizaron algunas consideraciones importantes. El Basiliximab tiene indicaciones importantes en varios escenarios:

- Uso tardío del inicio del inhibidor calcineurínico especialmente en los pacientes que tienen disfunción renal pretrasplante con el fin de disminuir la toxicidad generada por el inhibidor calcineurínico.
- Pacientes con efectos colaterales altos por corticoides como la osteoporosis severa, fracturas secundarias esto previo al trasplante o riesgo de fracturas
- Síndrome hepatorenal previo al trasplante
- Ascitis pretrasplante importante.

Fase de mantenimiento

Mantenimiento temprano

Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido - hígado

Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Prednisona
Ciclosporina + Azatioprina + Prednisolona
Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisona
Tacrolimus + Azatioprina + Prednisolona
Tacrolimus + Azatioprina + Prednisona
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo
Ciclosporina + Azatioprina
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo
Tacrolimus + Azatioprina
Ciclosporina + Prednisolona
Ciclosporina + Prednisona
Tacrolimus + Prednisolona
Tacrolimus + Prednisona

Mantenimiento tardío

Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Prednisona
Ciclosporina + Azatioprina + Prednisolona
Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisona
Tacrolimus + Azatioprina + Prednisolona
Tacrolimus + Azatioprina + Prednisona
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo
Ciclosporina + Azatioprina
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo
Tacrolimus + Azatioprina
Ciclosporina + Prednisolona
Ciclosporina + Prednisona
Tacrolimus + Prednisolona
Tacrolimus + Prednisona
Ciclosporina
Tacrolimus

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido de hígado

Everolimus
Tacrolimus + Everolimus + Prednisolona
Tacrolimus + Everolimus + Prednisona
Ciclosporina + Everolimus
Tacrolimus + Everolimus
Everolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona
Everolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisona
Everolimus + Azatioprina + Prednisolona
Everolimus + Azatioprina + Prednisona
Everolimus + Micofenolato de mofetilo
Everolimus + Azatioprina
Everolimus + Prednisolona
Everolimus + Prednisona

En cuanto a la realización de posicionamiento terapéutico para la fase de rechazo, los expertos clínicos inicialmente señalaron que en esta fase la indicación terapéutica depende de las características clínicas de cada paciente de forma individual como la edad, efectos secundarios como hipertensión, diabetes, daño renal, alteraciones en niveles de potasio, etc. Adicionalmente, a nivel mundial no existen guías de manejo unificadas, por lo que cada institución diseña los esquemas según la evidencia, la cual señala que la instauración o el proceso de inmunosupresión es muy individualizado de acuerdo con la etiología, tiempo de trasplante, evolución de la enfermedad, las complicaciones, disfunción metabólica y tolerancia o efectos adversos a los medicamentos (16).

Si bien la elección del tratamiento en la fase de rechazo dependerá del tratamiento realizado previamente, los expertos consideraron que se requiere conocer el resultado de las evaluaciones de efectividad y seguridad y de las recomendaciones de manejo en esta fase, para justificar o no la realización de un ejercicio de ordenamiento o posicionamiento en el panel de valoración final. Por lo que para esta fase se incluyeron, las siguientes posibilidades:

Fase de rechazo

Leve

Bolos de esteroides con o sin timoglobulina o tacrolimus

Moderado y severo

Bolos de esteroides con o sin timoglobulina o tacrolimus

Combinaciones con rituximab

Se planteó la posibilidad de realizar un posicionamiento por subgrupos de pacientes, pero los expertos clínicos indicaron que tampoco es posible, dado que no se pueden

comparar esquemas, que estos se diseñan según las características clínicas de cada individuo.

Por otra parte, de acuerdo a la evidencia, el impacto potencial sobre la recurrencia de la enfermedad y los distintos modos de acción de los diferentes inmunosupresores, indican que es necesario y esencial desarrollar protocolos de inmunosupresión personalizados para los pacientes después del trasplante hepático, con la finalidad de disminuir los efectos o reacciones adversas y complicaciones de los esquemas (17–19). La terapia debe ser individualizada y los pacientes con factores de riesgos particulares o predispuestos a ciertos efectos adversos deben tomar medidas preventivas adicionales (20). Por ejemplo, la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas, en su Guía de práctica de 2012 establece en una de sus recomendaciones que la elección de los agentes inmunosupresores dependerá de muchos factores y no se puede recomendar un régimen único para ningún paciente (21). La elección de la inmunosupresión depende de lo siguiente:

- Indicación de trasplante: la elección de la inmunosupresión puede afectar la recurrencia de la enfermedad (p. ej. VHC, malignidad o enfermedad autoinmune).
- Comorbilidades: enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, renal, ósea, VIH, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad mental y tabaquismo.
- Efectos secundarios de los medicamentos: los inhibidores de la calcineurina (ICN) pueden causar insuficiencia renal.
- Probabilidad de embarazo: inhibidores de micofofenolato y diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) como sirolimus son teratógenos potenciales.
- Historial de rechazo severo o recurrente.
- Experiencia previa con los distintos agentes inmunosupresores.
- Historial o riesgo de cáncer.
- Historial o riesgo de infecciones.

Así mismo establecen que el régimen inmunosupresor de cada paciente debe revisarse al menos cada 6 meses y modificarse según sea necesario con el objetivo de minimizar las toxicidades a largo plazo. La elección del agente (o agentes) y las dosis administradas estarán determinadas por la respuesta clínica, de laboratorio e histológica (21).

En cuanto a la población pediátrica, esta decide no incluirse dada su baja frecuencia en el país (22); además según indican los expertos clínicos, las intervenciones terapéuticas dependen de las características clínicas de cada paciente de forma individual, y además difieren en dosificación de la población adulta; por lo cual, los esquemas terapéuticos no son comparables.

2.2.1.6 Resultados

El resultado correspondiente al alcance definitivo se presenta en el numeral 2.3 para el refinamiento de la pregunta y en el 4.1.2 donde se especifican los resultados de la selección de desenlaces.

2.3 Pregunta de investigación final

La pregunta de investigación, a partir del resultado de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura, complementada por medio de la consulta a expertos y profesionales y refinada en el panel de expertos, se presenta a continuación.

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos utilizados en el protocolo de inmunosupresión en el tratamiento para pacientes adultos receptores de trasplante hepático en las fases de inducción, mantenimiento y rechazo?

2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 4. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico en el trasplante hepático.

Población	Pacientes adultos receptores de trasplante de hígado con diferente riesgo inmunológico, trasplantados con hígado proveniente de donante vivo o cadavérico o de donante con criterios estándar o criterios expandidos.
Intervención (Tratamientos)	Fase de inducción
	Metilprednisolona IV
	Hidrocortisona IV
	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + Metilprednisolona IV
	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + Hidrocortisona IV
	Basiliximab + Metilprednisolona IV
	Basiliximab + Hidrocortisona IV
	IV: Intravenosa
	Fase de mantenimiento temprano
	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona
	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Prednisona
	Ciclosporina + Azatioprina + Prednisolona
	Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona
	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona
	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisona
	Tacrolimus + Azatioprina + Prednisolona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

	Tacrolimus + Azatioprina + Prednisona Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo Ciclosporina + Azatioprina Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo Tacrolimus + Azatioprina Ciclosporina + Prednisolona Ciclosporina + Prednisona Tacrolimus + Prednisolona Tacrolimus + Prednisona
	Fase de mantenimiento tardío
	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Prednisona Ciclosporina + Azatioprina + Prednisolona Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisona Tacrolimus + Azatioprina + Prednisolona Tacrolimus + Azatioprina + Prednisona Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo Ciclosporina + Azatioprina Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo Tacrolimus + Azatioprina Ciclosporina + Prednisolona Ciclosporina + Prednisona Tacrolimus + Prednisolona Tacrolimus + Prednisona Ciclosporina Tacrolimus Everolimus Tacrolimus + Everolimus + Prednisolona Tacrolimus + Everolimus + Prednisona Ciclosporina + Everolimus Tacrolimus + Everolimus

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

	Everolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisolona Everolimus + Micofenolato de mofetilo + Prednisona Everolimus + Azatioprina + Prednisolona Everolimus + Azatioprina + Prednisona Everolimus + Micofenolato de mofetilo Everolimus + Azatioprina Everolimus + Prednisolona Everolimus + Prednisona
	Fase de rechazo
	Leve Bolos de esteroides con o sin timoglobulina o Tacrolimus Moderado y severo Bolos de esteroides con o sin timoglobulina o Tacrolimus Combinaciones con Rituximab
Comparador(es)	Entre ellos mismos
Desenlaces	Efectividad: • Adherencia a las prescripciones antes y después del trasplante • Calidad de vida relacionada con la salud • Pérdida del injerto • Rechazo inmediato o agudo • Supervivencia del paciente Seguridad: • Alteraciones metabólicas • Alteraciones neurológicas • Disfunción Renal • Disfunción sexual, tanto en receptores masculinos como femeninos • Eventos adversos serios • Fertilidad y embarazo (mujeres) • Infección • Neoplasia maligna de novo
Tipo de estudios	Revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos aleatorios controlados.

Fuente: elaboración propia. Nota: En la evaluación de efectividad y seguridad se incluirán todas las tecnologías que hacen parte de la pregunta de investigación final (luego del refinamiento de la pregunta realizada en el panel 1), en el numeral 6 Valoración del posicionamiento, se tendrá en cuenta que los medicamentos sin indicación Invima se excluirán para la realización del ordenamiento.

2.3.2 Población, fases y grupos terapéuticos no incluidos

Este posicionamiento terapéutico no abarca:

- Población pediátrica.

2.4 Objetivo

Realizar el posicionamiento terapéutico de los tratamientos farmacológicos indicados en monoterapia y sus combinaciones, para las fases de inducción, mantenimiento y rechazo del trasplante hepático.

3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características

En esta sección se incluye la información relacionada con los principios activos que cuentan con indicación aprobada por INVIMA en trasplante de hígado. Las opciones que hacen parte del ejercicio de posicionamiento terapéutico final fueron definidas en las secciones anteriores y se hacen explícitas en la sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** pregunta de investigación en formato PICO.

3.1 Generalidades del grupo terapéutico

El objetivo principal de la terapia inmunosupresora en el trasplante de órgano sólido es inhibir o atenuar la respuesta inmunitaria que lleva al rechazo del órgano trasplantado (23). Los fármacos usados en trasplante de órgano sólido actúan sobre diferentes objetivos moleculares. La combinación de fármacos con diferente mecanismo de acción puede permitir el uso de dosis relativamente bajas conservando un efecto inmunosupresor adecuado con menores efectos tóxicos (24). Actualmente, la inmunosupresión farmacológica es refinada, pero persiste el riesgo de promover infecciones y tumores malignos (25).

Los grupos de fármacos más importantes que se utilizan en trasplante de hígado son (24):

- Inhibidores de calcineurina: ciclosporina y tacrolimus.
- Antimetabolitos: azatioprina y micofenolato de mofetilo.
- Inhibidores de mTOR: everolimus.
- Agentes biológicos: anticuerpo policlonal (ej. inmunoglobulina antitimocítica de conejo).
- Corticosteroides, específicamente los glucocorticoides.

Las principales características de estos fármacos se describen a continuación:

Inhibidores de calcineurina:

- La ciclosporina (ciclosporina A) es un polipéptido cíclico, con actividad inmunosupresora potente que es producido por la especie de hongo *Beauveria nivea* (24,25). Se considera uno de los primeros fármacos que abrió la puerta a la época actual de trasplantes de órganos, que mejoró las cifras de aceptación temprana del trasplante, amplió la supervivencia e hizo factible el trasplante de

corazón y de hígado. Debido a su naturaleza lipófila, las formas farmacéuticas se diseñan utilizando aceite de ricino y otras estrategias a fin de asegurar su solubilización. También existe una formulación modificada que consiste en una microemulsión, ésta se ha convertido en el preparado más utilizado. Las formas farmacéuticas en microemulsión tienen una biodisponibilidad más uniforme y un poco mayor que la formulación original. Las formulaciones originales y de microemulsión no son bioequivalentes, y no se pueden intercambiar sin supervisión médica y vigilancia de las concentraciones plasmáticas del fármaco (24). La nefrotoxicidad supone un problema de tratamiento grave (25).

- El tacrolimus es un inmunosupresor potente que consiste en un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis*, posee un perfil de efectos adversos similar a ciclosporina (24–26). La diabetes mellitus de nueva aparición es más frecuente con el tacrolimus. Debido a la gran variación de la farmacocinética de un individuo a otro, es necesario individualizar la dosis para obtener resultados óptimos (24).

Tanto la ciclosporina como el tacrolimus se administran por vía oral o por infusión intravenosa. Debido al riesgo de anafilaxia, la administración intravenosa de estos fármacos debe reservarse para pacientes que no toleran la administración oral o en quienes esta vía está contraindicada (26). La dosis de ciclosporina o tacrolimus se ajusta según su concentración en sangre (25).

Antimetabolitos:

- La azatioprina es un antimetabolito purínico derivado de la 6-mercaptopurina. En 1961 se utilizó por primera vez como inmunosupresor, e hizo posible la práctica de alotrasplante de riñón (24). La dosis se reduce en caso de leucopenia y ocasionalmente por trombocitopenia (25).
- El ácido micofenólico es un inhibidor no nucleosídico del metabolismo de las purinas que se obtiene como producto de fermentación de varias especies de *Penicillium* (25). El micofenolato de mofetilo se utiliza como agente inmunosupresor. El micofenolato de mofetilo es un profármaco que se hidroliza completamente en el hígado a ácido micofenólico, su metabolito farmacológicamente activo (26).

Inhibidores de mTOR:

- El everolimus es un macrólido que guarda una relación cercana en términos químicos y clínicos con el sirolimus, pero su farmacocinética es distinta. La principal diferencia es un tiempo de vida media más breve, y por lo tanto, un lapso menor para alcanzar las concentraciones en equilibrio del fármaco (24). Este fármaco tiene propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas (26).

Glucocorticoides:

- Son coadyuvantes útiles en el tratamiento inmunosupresor. Estos fármacos se introdujeron como inmunosupresores en la década de 1960 y se suelen combinar con otros inmunosupresores para prevenir y tratar el rechazo de trasplantes. Los efectos secundarios de los glucocorticoides, como una cicatrización deficiente y la predisposición a infecciones, obligan a reducir la dosis lo más rápido posible (24,25).

Agentes biológicos:

- Los anticuerpos policlonales se han usado de forma generalizada para evitar y combatir el rechazo de un órgano trasplantado. La inmunoglobulina antitimocítica de conejo es una globulina y purificada obtenida del suero de conejos inmunizados con timocitos de seres humanos. Cuando el suero de animales que se han hecho inmunes a los linfocitos del hospedador se inyecta en el receptor, se suprime la inmunidad celular contra el injerto (24,25).

Al inicio del trasplante o para tratar el rechazo establecido se necesita una mayor inmunosupresión que durante el tratamiento a largo plazo (24). El uso de agentes inmunosupresores potentes para la terapia de inducción y mantenimiento en el trasplante de hígado ha reducido la incidencia de rechazo agudo (27).

En el trasplante de hígado comúnmente se utilizan cuatro glucocorticoides: hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona. El uso de estos fármacos varía entre los centros de trasplante y no existe un acuerdo sobre un protocolo ideal. Los glucocorticoides intravenosos (IV) se pueden administrar como terapia de inducción antes del trasplante, durante la fase anhepática, y en el posoperatorio durante algunos días. Una vez que el paciente puede tomar medicamentos orales, se realiza el cambio a prednisona (28).

Por otra parte, los anticuerpos policlonales tienen una función importante como ahorradores de inhibidores de la calcineurina en el período inmediatamente posterior al trasplante, en casos particulares como los pacientes con insuficiencia renal previa al trasplante. La administración de inmunoglobulina antitimocítica da como resultado una linfopenia profunda. La repoblación ocurre dentro de los 3 a 10 días (28).

La mayoría de los centros de trasplantes utilizan combinaciones de agentes inmunosupresores para prevenir el rechazo del aloinjerto en el período inmediatamente posterior al trasplante. Generalmente, se usa un glucocorticoide como prednisona, con un inhibidor de calcineurina como tacrolimus o ciclosporina, y un antimetabolito como micofenolato de mofetilo o azatioprina. En algunos casos se puede usar everolimus como parte de un régimen ahorrador de inhibidores de calcineurina en pacientes seleccionados (28,29).

Para los pacientes con rechazo agudo mediado por células T de moderada a grave comprobada por biopsia, la terapia inicial consiste en glucocorticoides en dosis altas (p. ej. metilprednisolona intravenosa) seguido de una reducción gradual de la dosis, acompañado con la optimización de la terapia de mantenimiento (27).

3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

La identificación de las tecnologías se basó en la revisión del cuarto nivel de los códigos de clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC) (30):

- Inmunosupresores selectivos (ver Figura 1).
- Inhibidores de interleuquina.
- Inhibidores de calcineurina (ver Figura 1).

- Otros inmunosupresores (ver Figura 1).
- Glucocorticoides (Corticosteroides de uso sistémico, monoterapia) (ver Figura 2).

Adicionalmente, se realizó la verificación en la base de datos del INVIMA de los medicamentos con indicación aprobada en Colombia en trasplante de hígado (31).

Los requisitos para incluir una tecnología en el posicionamiento terapéutico de trasplante de hígado fueron: que el medicamento hiciera parte de la terapia inmunosupresora de acuerdo a estándares de práctica clínica, que el medicamento se encontrara disponible en el país, es decir, que contara con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados (verificación realizada en la base de datos INVIMA con corte a mayo de 2021), y que el medicamento contara con indicación aprobada por INVIMA para esta condición de salud.

En la revisión ATC, uno de los medicamentos inmunosupresores identificados fue la inmunoglobulina antitimocítica (equina). Sin embargo, este medicamento no se incluyó en el posicionamiento terapéutico debido a que, si bien se comercializó en Colombia con indicación aprobada por el INVIMA en trasplante de órgano sólido, actualmente no está disponible en el país, dado que sus registros sanitarios se encuentran vencidos (31). En el grupo de inmunosupresores selectivos (L04AA) se identificaron los siguientes medicamentos disponibles en Colombia con indicación aprobada en diferentes trasplantes de órgano sólido: inmunoglobulina antitimocítica (conejo), ácido micofenólico, sirolimus, everolimus, y belatacept; sin embargo, al verificar la indicación INVIMA en trasplante de hígado se seleccionaron inmunoglobulina antitimocítica (conejo), micofenolato de mofetilo y everolimus, ya que los principios activos micofenolato de sodio, sirolimus y belatacept están aprobados para trasplante renal. La revisión del grupo de inhibidores de interleuquina (L04AC) no arrojó resultados de medicamentos disponibles con indicación aprobada en trasplante de hígado; a este grupo pertenece el medicamento basiliximab, aprobado en trasplante renal de novo. El grupo de inhibidores de calcineurina (L04AD) está formado por 3 medicamentos, 2 de ellos disponibles en el país con indicación aprobada por INVIMA para trasplante de hígado: ciclosporina y tacrolimus. El grupo de otros inmunosupresores (L04AX) incluye 8 medicamentos diferentes, de los cuales azatioprina está disponible en Colombia con indicación aprobada en trasplante de órganos, lo que permite incluirla en esta evaluación.

En trasplante de hígado, la literatura recomienda la administración intravenosa de dosis altas de glucocorticoides (p. ej. metilprednisolona) en la fase de inducción y rechazo agudo mediado por células T (27,28), así como la administración oral de glucocorticoides en la fase de mantenimiento (p. ej. prednisona) (29). Por lo tanto, los glucocorticoides de administración intramuscular (p. ej. triamcinolona) no se incluyeron en la evaluación. Los medicamentos identificados como disponibles en Colombia del grupo ATC de glucocorticoides de uso sistémico (H02AB) de administración intravenosa fueron betametasona, dexametasona,

metilprednisolona, e hidrocortisona; y de administración oral fueron betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, hidrocortisona, y deflazacort. Las indicaciones aprobadas por INVIMA para este grupo de medicamentos son amplias, generalmente “terapia corticosteroide” (31), lo que permitiría usarlos en esta condición de salud. El análisis detallado del grupo de glucocorticoides y su rol en el posicionamiento terapéutico se discutirá en los apartados de evaluación de efectividad y seguridad.

En la Tabla 5 se presentan los medicamentos que conforman los grupos terapéuticos empleados en el tratamiento de trasplante de hígado con indicación aprobada por INVIMA.

Tabla 5. Principios activos evaluados según clasificación ATC

Grupo terapéutico	Principio Activo	Código ATC
Inmunosupresores selectivos (L04AA)	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	L04AA04
	Micofenolato de mofetilo	L04AA06
	Everolimus	L04AA18
Inhibidores de calcineurina (L04AD)	Ciclosporina	L04AD01
	Tacrolimus	L04AD02
Otros inmunosupresores (L04AX)	Azatioprina	L04AX01
Glucocorticoides (Corticosteroides de uso sistémico, monoterapia) (H02AB)	Betametasona	H02AB01
	Dexametasona	H02AB02
	Metilprednisolona	H02AB04
	Prednisolona	H02AB06
	Prednisona	H02AB07
	Hidrocortisona	H02AB09
	Deflazacort	H02AB13

Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (30).

Con respecto a los glucocorticoides, en los hallazgos de la revisión sistemática de la evidencia se encontró que de este amplio grupo de moléculas solo algunos (prednisona o prednisolona, metilprednisolona e hidrocortisona) tienen evidencia de uso en esta indicación específica; otras alternativas como betametasona, dexametasona, deflazacort, o glucocorticoides de administración intramuscular no cuentan con estudios específicos en esta condición. Posteriormente, dichos hallazgos fueron validados con expertos clínicos quienes aseguran que estas otras moléculas no se usan en la práctica diaria. Por tal razón, en adelante se presenta la información para los glucocorticoides con evidencia en trasplante de hígado, toda vez que para las demás moléculas no hay estudios que prueben su efectividad o eficacia en esta condición, ni tampoco hacen parte de la práctica clínica.

Posteriormente, en los apartados de evaluación de efectividad y seguridad se entregarán las conclusiones basadas en la evidencia con respecto al rol dentro del posicionamiento terapéutico de los medicamentos con indicación INVIMA en

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

del trasplante de órgano sólido de hígado

trasplante de hígado (Ver sección Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología).

Adicionalmente, los registros sanitarios del INVIMA indican combinaciones de fármacos específicas para algunos de los principios activos aprobados para trasplante de hígado, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Combinaciones autorizadas según registro sanitario INVIMA

Principio Activo	ATC OMS	Combinaciones autorizadas
Micofenolato de mofetilo	L04AA06	En combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus.
Everolimus	L04AA18	Debe utilizarse en asociación con tacrolimus y con corticosteroides.

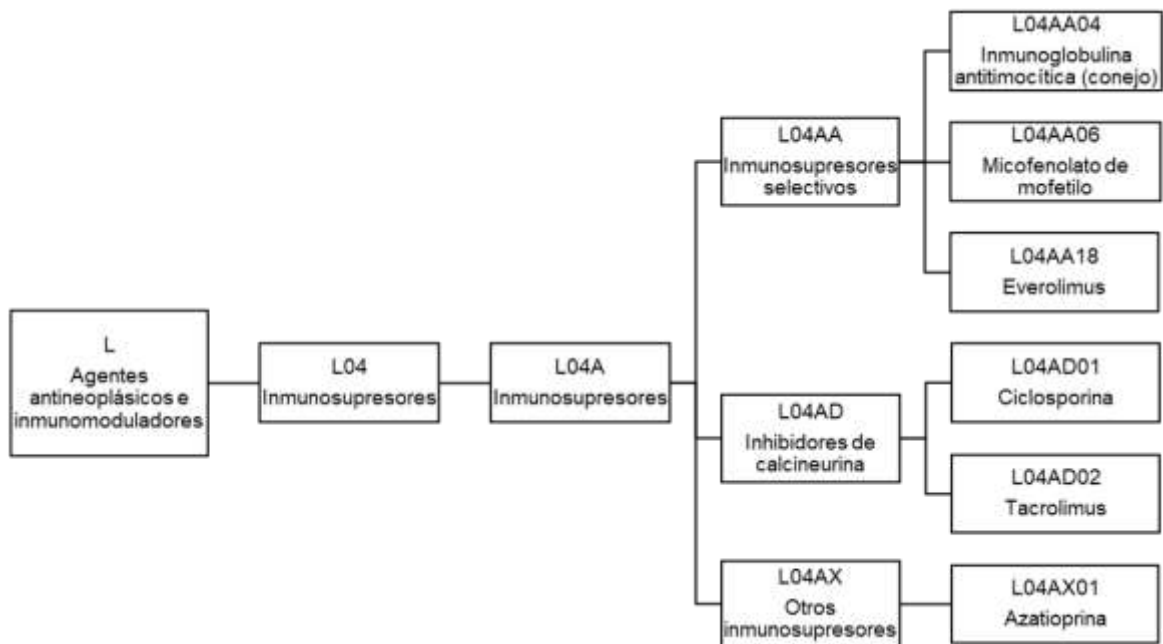
Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de registros sanitarios del INVIMA (31).

Para fines prácticos del posicionamiento terapéutico, los grupos “Inmunosupresores selectivos (L04AA)” y “Otros inmunosupresores (L04AX)” se reorganizaron así:

- Anticuerpos policlonales:
 - Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)
- Antimetabolitos:
 - Micofenolato de mofetilo
 - Azatioprina
- Inhibidores de quinasa mTOR:
 - Everolimus

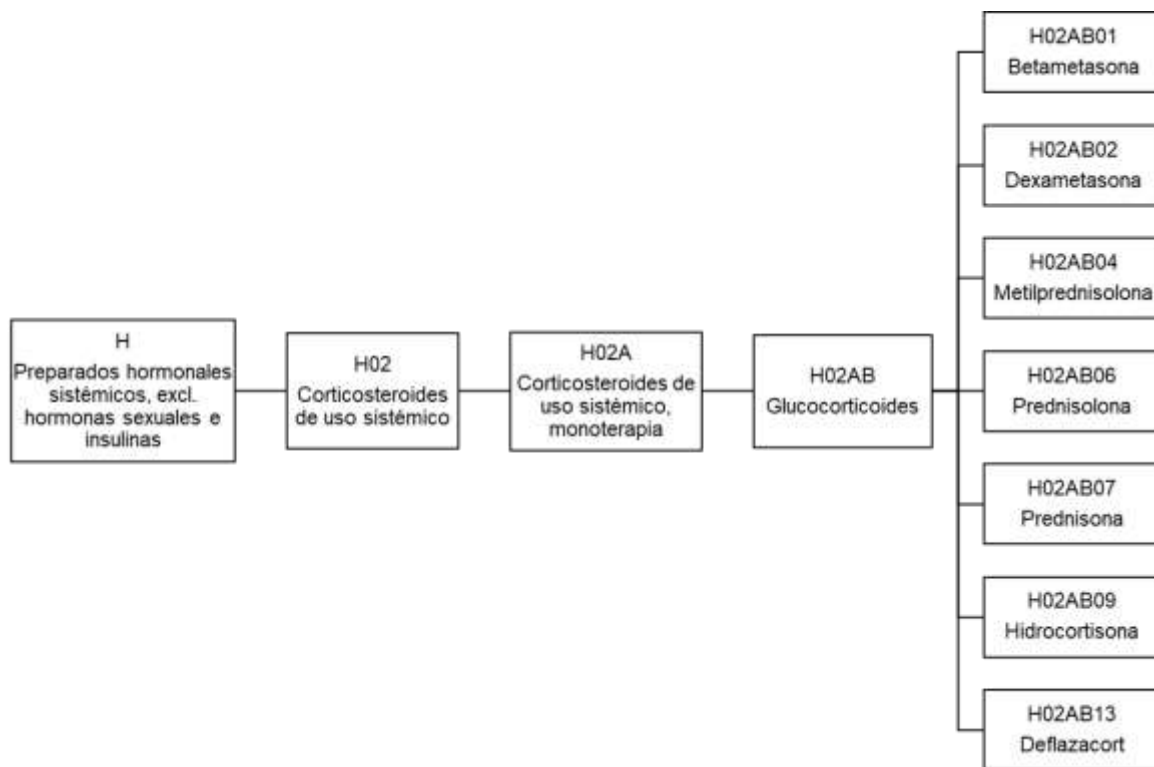
En la Figura 1 y Figura 2 se presenta la clasificación ATC de los principios activos empleados en el tratamiento de trasplante de hígado con indicación aprobada por INVIMA. En el caso de los glucocorticoides se presentan los principios activos de administración intravenosa y oral disponibles en Colombia.

Figura 1. Medicamentos con indicación INVIMA en trasplante de hígado pertenecientes al nivel anatómico L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (30).

Figura 2. Medicamentos de administración intravenosa y oral pertenecientes al nivel anatómico H: Preparados hormonales sistémicos



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (30).

En aproximaciones iniciales del ejercicio de posicionamiento se incluyó el medicamento basiliximab a pesar de no contar con indicación aprobada por INVIMA en trasplante de hígado, al considerarse de posible interés clínico; la indicación aprobada de este medicamento es profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de novo (31). Debido a su condición de medicamento sin indicación INVIMA, se omite de la evaluación y posicionamiento terapéutico. Sin embargo, en los apartados de evaluación de efectividad y seguridad será mencionado, dado que forma parte de los hallazgos de la búsqueda sistemática de la evidencia realizada y de la depuración de información que se lleva a cabo durante dicho proceso. Cabe aclarar que la mención de esta tecnología no es una recomendación del uso de la misma en la práctica clínica.

3.3 Mecanismo de acción

Inmunoglobulina antitimocítica (conejo):

Es un inmunosupresor selectivo que actúa sobre los linfocitos T. El mecanismo principal de inmunosupresión es la depleción de linfocitos; sin embargo, el mecanismo de acción exacto no se ha dilucidado por completo. Este fármaco reconoce a la mayoría de las moléculas involucradas en la cascada de activación de las células T durante el rechazo de un injerto, tales como CD2, CD3, CD4, CD8,

CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, HLA-DR y HLA clase I (32,33). Las células T se eliminan de la circulación mediante la lisis dependiente del complemento y también mediante un mecanismo de opsonización dependiente de Fc mediado por el sistema de monocitos y fagocitos (32).

Inhibidores de calcineurina:

La ciclosporina y el tacrolimus no guardan relación estructural y se unen a blancos moleculares diferentes (aunque similares), pero comparten el mismo mecanismo de acción en la inhibición de la transducción normal de señales de linfocitos T. Estos fármacos se unen a una inmunofilina: ciclofilina en la ciclosporina, o proteína 12 de unión FK506 (FKBP-12) en el tacrolimus; dicha unión lleva a la interacción posterior con calcineurina para bloquear su actividad de fosfatasa. Se necesita la desfosforilación catalizada por calcineurina para que penetre al núcleo un componente del factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT). A su vez se necesita NFAT para la inducción de diversos genes de citoquinas, incluidas la interleuquina 2 (24). En consecuencia, estos fármacos inhiben la activación de los linfocitos T (26).

Antimetabolitos:

La azatioprina es un antimetabolito purínico (24). Este fármaco es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). Se metaboliza rápidamente in vivo en 6-MP y en una porción a metilnitroimidazol. La 6-MP es inactiva, pero actúa como un antagonista de la purina y requiere de la absorción celular y el anabolismo intracelular en nucleótidos de tioguanina (TGNs) para la inmunosupresión. No se conoce el mecanismo preciso por el que se consigue el efecto inmunosupresor. Sin embargo, se han sugerido los siguientes mecanismos (32):

- La acción de la 6-MP liberada que actúa como antimetabolito de las purinas.
- El posible bloqueo de grupos -SH mediante alquilación.
- La inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos previniendo así la proliferación y actividad de células inmunocompetentes (linfocitos B y T).
- El daño al ácido desoxirribonucleico (ADN) a través de la incorporación de tío-análogos purínicos.

El ácido micofenólico es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) que inhibe la síntesis de nucleótidos de guanosina de novo, sin incorporación al ADN (26,32). Los linfocitos T y B dependen de modo importante de esta vía para la proliferación y, por lo tanto, el ácido micofenólico inhibe de manera selectiva la proliferación y las funciones de los linfocitos, incluidas la formación de anticuerpos, la adherencia celular y la migración (24).

Inhibidores de quinasa mTOR:

El everolimus forma un complejo al unirse con la misma inmunofilina (FKBP-12) que el tacrolimus. Sin embargo, el complejo formado con FKBP-12 no afecta la actividad de la calcineurina, sino que se une a la proteína quinasa denominada blanco de

rapamicina en mamíferos (mTOR) y la inhibe. La proteína mTOR es una enzima fundamental en la progresión del ciclo celular. El everolimus inhibe la transducción de señales mediadas por interleuquina 2, lo que resulta en el bloqueo de la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. Este fármaco inhibe la activación y la proliferación de los linfocitos T y B por las citoquinas (24,33,34).

Glucocorticoides:

No se conocen con exactitud los mecanismos de acción del efecto inmunosupresor. Los fármacos de este grupo causan lisis e inducen la redistribución de los linfocitos, disminuyendo su número en la sangre periférica de forma rápida y transitoria (24). Los efectos a largo plazo se pueden explicar por la difusión pasiva de estos fármacos a través de la membrana celular y su unión al receptor de glucocorticoides intracelular. La unión a este receptor crea un complejo, que luego se transloca al núcleo, donde puede interactuar directamente con secuencias de ADN específicas (elementos de respuesta a glucocorticoides [GRE]) y otros factores de transcripción (35). Los glucocorticoides disminuyen la inflamación mediante la supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares y la reversión del aumento de la permeabilidad capilar, y suprimen el sistema inmunológico al reducir la actividad y el volumen del sistema linfático (26). Los glucocorticoides reducen la activación del factor nuclear kappa-B (NF-κB), lo cual incrementa la apoptosis de las células activadas. También, producen regulación descendente de las principales citoquinas proinflamatorias, quimiotaxia lenta y deficiente de neutrófilos y monocitos y una menor liberación de enzimas lisosómicas (24).

Los glucocorticoides se pueden clasificar según la duración de acción y la potencia antiinflamatoria. La prednisona, prednisolona y metilprednisolona son fármacos con duración de acción intermedia (12 a 36 horas), mientras que la hidrocortisona tiene una duración de acción corta (8 a 12 horas). La potencia antiinflamatoria con respecto a hidrocortisona es 4 para prednisona y prednisolona y 5 para metilprednisolona (36).

3.4 Esquemas de dosificación

En la Tabla 7, se presentan los esquemas de dosificación en trasplante de hígado de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos de anticuerpos policlonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR, y glucocorticoides (23,26,28):

Tabla 7. Esquemas de dosificación en el tratamiento de trasplante de hígado

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación ¹
Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	L04AA04	<u>Inducción:</u> Dosis en régimen libre de esteroides: 1,5 mg/kg durante la fase anhepática seguida de una dosis de 1,5 mg/kg el día 1 postrasplante (37).
Micofenolato de mofetilo	L04AA06	<u>Mantenimiento:</u> Dosis usual (oral): 1000 mg dos veces al día como parte de un régimen de combinación apropiado. - En combinación con tacrolimus: 1000 mg/día en dos dosis divididas (sugerida por experto clínico).
Everolimus	L04AA18	<u>Mantenimiento</u> (comenzar al menos 30 días después del trasplante): Oral: - Dosis inicial: 1 mg dos veces al día (en combinación con tacrolimus en dosis reducida y un corticosteroide); ajuste la dosis de mantenimiento si es necesario en un intervalo de 4 a 5 días según las concentraciones séricas, tolerabilidad y respuesta. - Dosis usual: 2 mg/día. - Dosis en monoterapia: 0,75 a 1,5 mg cada 12 horas (sugerida por experto clínico).
Ciclosporina	L04AD01	<u>Mantenimiento:</u> La ciclosporina se usa comúnmente en combinación con un agente inmunosupresor antiproliferativo y un corticosteroide; ajustar la dosis para lograr la concentración plasmática deseada. - IV: Ciclosporina (no modificada): Dosis inicial: 3 a 7,5 mg/kg/día como infusión dividida en 2 dosis diarias o como infusión continua (24 horas); el uso debe limitarse a pacientes que no puedan tomar cápsulas o solución oral; los pacientes deben cambiar a una forma de dosificación oral lo antes posible. - Oral: Ciclosporina (modificada): 8 ± 4 mg/kg/día en 2 dosis divididas. Sugerencia experto clínico: - Usar el rango inferior de dosis (4 mg/kg/día). - Dosis usual luego de los 3 primeros meses de tratamiento: 100 mg cada 12 horas (aproximadamente 3 mg/kg/día). - Dosis en combinación con imTOR: reducir la dosis a la mitad. - Dosis en monoterapia: 100 a 300 mg cada 12 horas.
Tacrolimus	L04AD02	<u>Mantenimiento:</u> Ajustar la dosis hasta alcanzar las concentraciones valle objetivo. - IV: Dosis inicial: 0,03 a 0,05 mg/kg/día como infusión continua. - Oral: Liberación inmediata: Inicial: 0,1 a 0,15 mg/kg/día en dos dosis divididas, administradas cada 12 horas en combinación con corticosteroides. Considerar una dosis más baja en los receptores de trasplante de hígado con disfunción del injerto.

¹ Las dosis corresponden a pacientes adultos. El peso promedio en adultos que se tomó para el cálculo de las dosis fue 72,81 kg, de acuerdo con las conclusiones del documento: “Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad” del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (79).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación ¹
		Liberación prolongada: 0,1 a 0,2 mg/kg/día una vez al día en combinación con corticosteroides. Conversión de liberación inmediata a liberación prolongada: iniciar el tratamiento con liberación prolongada en una proporción de 1:1 (mg:mg) utilizando la dosis diaria total de liberación inmediata previamente establecida. Administrar una vez al día. Sugerencia experto clínico: ○ Dosis usual: liberación prolongada y liberación inmediata: 10 mg/día (aproximadamente 0,15 mg/kg/día). ○ Dosis usual luego de los 3 primeros meses de tratamiento: 5 mg/día. ○ Dosis en combinación con imTOR: reducir la dosis a la mitad. ○ Dosis en monoterapia: 5 mg/día.
Azatioprina	L04AX01	<u>Mantenimiento:</u> Oral: • 1 a 2 mg/kg una vez al día (dosis usual: 50 a 150 mg/día).
Metilprednisolona ²	H02AB04	<u>Inducción:</u> IV: • 1000 mg en bolo durante la fase anhepática, seguido de 20 mg/día por vía intravenosa. Una vez que el paciente puede tomar medicamentos orales, se cambia a prednisona 20 mg/día. • Esquema sugerido por experto clínico: ○ Fase de reperfusión: 500 mg ○ Día 1 posoperatorio: 200 mg ○ Día 2 posoperatorio: 160 mg ○ Día 3 posoperatorio: 120 mg ○ Día 4 posoperatorio: 80 mg ○ Día 5 posoperatorio: 40 mg
Prednisolona	H02AB06	<u>Dosificación general:</u> Dosis usuales: 5 a 60 mg por día por vía oral. <u>Mantenimiento</u> (dosis sugerida por experto clínico): Dosis inicial: 20 mg/día durante el primer mes luego de suspender el corticoide IV (aproximadamente el día 5 luego del trasplante). Luego reducir la dosis así: 15 mg/día durante el segundo mes, 10 mg/día el tercer mes, 5 mg/día del cuarto mes en adelante.
Prednisona	H02AB07	<u>Mantenimiento:</u> Una vez que el paciente puede tomar medicamentos orales, se le cambia a prednisona 20 mg/día. Por lo general, la reducción a cero se logra en tres a seis meses, aunque algunos centros dejan a los pacientes con 5 mg/día de manera indefinida. Dosis sugerida por experto clínico: Dosis inicial: 20 mg/día durante el primer mes luego de suspender el corticoide IV (aproximadamente el día 5 luego del trasplante). Luego reducir la dosis así: 15 mg/día durante el segundo mes, 10 mg/día el tercer mes, 5 mg/día del cuarto mes en adelante.

² Se presenta la información para los glucocorticoides con evidencia en trasplante de hígado. El ejercicio de dosificación no se realiza para los glucocorticoides sin evidencia en esta indicación específica puesto que, no hay una dosis estándar reportada para esta condición, toda vez que no hay estudios que prueben su efectividad o eficacia en esta condición, ni tampoco hacen parte de la práctica clínica. Adicionalmente, tanto en Lexicomp como en Medicamentos a un clic (23,26) no se reporta el esquema de dosificación de los glucocorticoides para trasplante de órgano sólido. Por tal razón, las dosis usuales fueron tomadas del concepto de expertos clínicos.

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación ¹
Hidrocortisona	H02AB09	<u>Dosificación general:</u> Antiinflamatorio o Inmunosupresor: Dosis usual: 100 a 500 mg por vía IV por más de 30 segundos a 10 minutos cada 2 a 6 horas. <u>Inducción:</u> 100 mg c/12 horas durante 3 días (dosis sugerida por experto clínico).

Fuente: elaboración propia

3.5 Efectos adversos

En la Tabla 8 se presentan los efectos adversos clasificados según frecuencia (muy frecuentes (>10%), frecuentes (1 a 10%) y poco frecuentes (<1% a ≥0,1%)) de los principios activos evaluados dentro de los grupos de anticuerpos policlonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR, y glucocorticoides (23,26,32).

Tabla 8. Efectos adversos de los principios activos evaluados

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
Anticuerpos policlonales		
Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	Muy frecuentes	Cardiovascular: edema periférico (20%), hipertensión (18% a 37%), hipotensión (10% a 16%), taquicardia (7% a 23%). Dermatológico: acné (12%), diaforesis (6% a 13%), erupción cutánea (7% a 13%). Endocrino-metabólico: hiperpotasemia (17% a 57%), hiperlipidemia (15%), hipopotasemia (6% a 12%). Gastrointestinal: diarrea (6% a 20%), dolor abdominal (8% a 38%), estreñimiento (15% a 33%), náuseas (29% a 37%), vómitos (12% a 20%). Genitourinario: infección del tracto urinario (39% a 42%). Hematológico y oncológico: anemia (12% a 25%), leucocitosis (13%), leucopenia (21% a 63%), trombocitopenia (9% a 37%). Infeccioso: enfermedad por citomegalovirus (6% a 13%), infección (17% a 76%; infección grave: 23%), sepsis (6% a 12%). Musculoesquelético: artralgia (15%), astenia (13%), dolor de espalda (12%), mialgia (11% a 20%). Respiratorio: disnea (15% a 28%), enfermedad pulmonar (12%), infección del tracto respiratorio inferior (≤13%), infección del tracto respiratorio superior (11%). Sistema nervioso: ansiedad (7% a 14%), cefalea (18% a 40%), dolor (26%), escalofríos (9% a 57%), insomnio (12% a 20%), malestar (9% a 13%). Varios: fiebre (13% a 46%).
	Frecuentes	Cardiovascular: dolor de pecho (9%), edema (6%). Dermatológico: prurito (6%). Endocrino y metabólico: acidosis (6% a 9%), hiperfosfatemia (6% a 7%), hipofosfatemia (6%). Gastrointestinal: anorexia (6%), candidiasis intestinal (5%), candidiasis oral (6%), dispepsia (10%), gastritis (1%). Hematológico y oncológico: neoplasia maligna (4%), trastorno linfoproliferativo (postrasplante: 2%). Infeccioso: infección por herpes simple (5%), infección por herpes zóster (5%). Inmunológico: enfermedad del suero (1% a 2%). Respiratorio: aumento de la tos (7%), nasofaringitis (5%).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
	Poco frecuentes	Hepático: daño hepatocelular, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática. Inmunológico: síndrome de liberación de citocinas, reacción anafiláctica. Varios: reacciones asociadas a la perfusión (fiebre, escalofríos/temblores, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, rash, urticaria y/o cefalea).
Inhibidores de calcineurina		
Ciclosporina	Muy frecuentes	Cardiovascular: edema (5% a 14%), hipertensión (8% a 53%). Sistema nervioso central: cefalea (2% a 25%), parestesia (1% a 11%). Dermatológico: hipertrichosis (5% a 19%). Endocrino y metabólico: aumento de triglicéridos séricos (15%), enfermedad del tracto genital femenino (9% a 11%), hirsutismo (21% a 45%). Gastrointestinal: diarrea (3% a 13%), dispepsia (2% a 12%), hiperplasia gingival (2% a 16%), malestar abdominal (<1% a 15%), náuseas (2% a 23%). Genitourinario: infección del tracto urinario (trasplante de riñón: 21%). Infección: infección viral (trasplante de riñón: 16%), mayor susceptibilidad a la infección (3% a 25%). Musculoesquelético: calambres en las piernas (2% a 12%), temblor (7% a 55%). Renal: aumento de la creatinina sérica (16% a ≥50%), insuficiencia renal (10% a 38%). Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior (1% a 14%).
	Frecuentes	Solo trasplante de riñón, hígado y corazón (≤2% a menos que se indique lo contrario): Cardiovascular: dolor de pecho (≤ 4%), enrojecimiento (<1% a 4%), infarto de miocardio, trombosis de los capilares glomerulares. Dermatológico: infección de la piel (7%), acné (1% a 6%), enfermedad de las uñas (uñas quebradizas), prurito, rotura del cabello, sudores nocturnos. Endocrino y metabólico: ginecomastia (<1% a 4%), hiperglucemia, hipomagnesemia, pérdida de peso. Gastrointestinal: anorexia, disfagia, estomatitis aftosa, estreñimiento, gastritis, hipo, pancreatitis, vómito (2% a 10%). Genitourinario: hematuria. Hematológico y oncológico: hemorragia gastrointestinal superior, leucopenia (<1% a 6%), linfoma (<1% a 6%). Hepático: hepatotoxicidad (<1% a 7%). Infeccioso: absceso (4%), infección fúngica localizada (8%), infección fúngica sistémica (2%), enfermedad por citomegalovirus (5%), septicemia (5%). Musculoesquelético: artralgia, debilidad, mialgia. Oftálmico: conjuntivitis. Ótico: pérdida de audición, tinnitus. Respiratorio: neumonía (6%), sinusitis (<1% a 7%). Sistema nervioso central: ansiedad, convulsiones (1% a 5%), letargo, sensación de hormigueo. Varios: fiebre.
	Poco frecuentes	Hematológico y oncológico: anemia, trombocitopenia. Dermatológico: erupción cutánea alérgica. Sistema nervioso: agitación, alteraciones de la visión, ataxia cerebelar, capacidad de respuesta disminuida, ceguera cortical, coma, confusión, desorientación, encefalopatía incluyendo Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), insomnio, paresia. Varios: aumento de peso.
Tacrolimus	Muy frecuentes	Cardiovascular: accidente cerebrovascular hemorrágico, aleteo auricular, angina de pecho, arritmia cardíaca, bradicardia, dolor en el pecho,

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		electrocardiograma anormal, edema, edema periférico, enrojecimiento, fibrilación auricular, flebitis, hipertensión, hipotensión, hipotensión ortostática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardiorrespiratoria aguda, síncope, taquicardia, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, trombosis, vasodilatación. Dermatológico: acné, alopecia, celulitis, condiloma acuminado, dermatitis, dermatitis exfoliativa, dermatitis fúngica, decoloración de la piel, diaforesis, equimosis, erupción cutánea úlcera dérmica, fotosensibilidad cutánea, hiperhidrosis, hipotricosis, pitiriasis versicolor, prurito. Endocrino y metabólico: acidosis, acidosis metabólica, albuminuria, alcalosis, anasarca, aumento de peso, aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de lactato deshidrogenasa, deshidratación, disminución del bicarbonato sérico, disminución del hierro sérico, diabetes mellitus (incluyendo de nueva aparición), gota, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperfosfatemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperpotasemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipopotasemia, hirsutismo, síndrome de Cushing. Gastrointestinal: anorexia, aumento del apetito, candidiasis oral, colangitis, colestasis, diarrea, dispepsia, disfagia, distensión abdominal, dolor abdominal, duodenitis, enfermedad del tracto biliar, enfermedad gastrointestinal, estomatitis, estomatitis aftosa, esofagitis ulcerosa, estreñimiento, esofagitis, flatulencia, gastritis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, hernia de la cavidad abdominal, hipo, náuseas, obstrucción intestinal, perforación gastrointestinal, peritonitis, pseudoquiste pancreático, reflujo gastroesofágico, vómito. Genitourinario: anuria, cistitis, disuria, espasmo vesical, hematuria, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario, nefrosis tóxica, nicturia, oliguria, piuria, proteinuria, retención urinaria, urgencia urinaria, vaginitis. Hematológicos y oncológicos: anemia, anemia hemolítica, anemia hipocrómica, aumento del hematocrito, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de plaquetas, hemorragia, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, leucocitosis, leucopenia, microangiopatía trombótica, neoplasias benignas de la piel, neutropenia, policitemia, sarcoma de Kaposi, trastorno de los componentes hemostáticos de la sangre, trombocitopenia. Hepático: ascitis, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la alanina aminotransferasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la aspartato aminotransferasa sérica, hepatitis granulomatosa, hepatitis (aguda y crónica), hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, ictericia, ictericia colestásica, pruebas de función hepática anormales. Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad. Inmunológico: complicaciones del injerto. Infeccioso: absceso, candidiasis, enfermedad por citomegalovirus, infección bacteriana (incluyendo infecciones graves), infección de Epstein-Barr, infección por herpes simple, infección por herpes zóster, infección oportunista, infección grave, infección por poliomavirus-virus BK (incluida la nefropatía), viremia por citomegalovirus. Sistema nervioso: agitación, alteración psicomotora, alucinaciones, amnesia, ansiedad, ataxia, caídas, cefalea, compresión de un nervio, confusión, convulsiones, depresión, dificultad para escribir, dolor, encefalopatía, escalofríos, exaltación del estado de ánimo, fatiga, hipertensión, hipoestesia, insomnio, intolerancia a la temperatura, labilidad emocional, mareos, miastenia, mioclonos, movilidad reducida, neuropatía periférica, nerviosismo, neuralgia, neuropatía, neurotoxicidad, parálisis (monoparesia, cuadriparesia, cuadriplejía), parálisis flácida, parestesia,

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		pesadillas, psicosis, somnolencia, sueños anormales, trastorno de la voz, trastornos del pensamiento, vértigo. Musculoesquelético: artralgia, astenia, calambres en las extremidades inferiores, calambres musculares, dolor de espalda, espasmo muscular, mialgia, osteoporosis, temblor. Oftálmico: alteración visual, ambliopía, conjuntivitis, visión borrosa. Otíco: otalgia, otitis media, tinnitus. Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica, hidronefrosis, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal, nefrotoxicidad, síndrome de insuficiencia renal. Respiratorio: asma, atelectasia, aumento de la tos, bronquitis, disminución de la función pulmonar, derrame pleural, disnea, faringitis, neumonía, neumotórax, tos productiva, edema pulmonar, enfisema pulmonar, infección del tracto respiratorio, rinitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síntomas similares a enfermedad gripal, sinusitis. Varios: cicatrización anormal, complicación posoperatoria de la herida, dolor posoperatorio, fiebre, lesiones accidentales, llanto, úlcera.
	Frecuentes	Gastrointestinal: infección gastrointestinal. Infeccioso: infección por hongos. Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior.
	Poco frecuentes	Cardiovascular: arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares y paro cardíaco, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, infarto, palpitaciones, shock. Endocrino y metabólico: amilasa elevada, disminución de peso. Gastrointestinal: íleo paralítico, pancreatitis aguda y crónica. Genitourinario: dismenorrea y hemorragia uterina. Hematológico y oncológico: coagulopatías, pancitopenia. Oftálmico: cataratas. Otícos: hipoacusia. Respiratorios: insuficiencias respiratorias. Renal: síndrome urémico hemolítico. Sistema nervioso: anomalías del habla y del lenguaje, coma, sensación de inquietud, sensación anormal. Varios: insuficiencia multiorgánica.
Antimetabolitos		
Azatioprina	Muy frecuentes	Hematológicos y oncológicos: depresión de la médula ósea, leucopenia (trasplante renal: > 50%). Infeccioso: infecciones asociadas a neutropenia, mayor susceptibilidad a la infección (trasplante renal: 20%; incluye infecciones bacterianas, micóticas, protozoarias, virales, oportunistas y reactivación de infecciones latentes).
	Frecuentes	Gastrointestinal: anorexia, náuseas, vómito. Hematológicos y oncológicos: neoplasia (trasplante renal: 3% [distinto del linfoma]), trombocitopenia.
	Poco frecuentes	Gastrointestinal: pancreatitis. Hematológicos y oncológicos: anemia, neoplasia (trasplante renal: 0.5% [linfoma]). Hepático: anomalías en las pruebas funcionales hepáticas (aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de las transaminasas séricas); colestasis; hepatotoxicidad. Inmunológico: hipersensibilidad.
Micofenolato de mofetilo	Muy frecuentes	Cardiovascular: edema (17% a 68%), edema de las extremidades inferiores (16%), hipertensión (18% a 79%), hipotensión (34%), taquicardia (22% a 23%). Dermatológico: celulitis (3% a 20%), equimosis (20%), erupción cutánea (26%).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		Endocrino y metabólico: acidosis (3% a 20%), aumento de lactato deshidrogenasa (24%), hipercolesterolemia (46%), hiperglucemia (44% a 48%), hiperlipidemia (10% a 12%), hiperpotasemia (22%), hiperuricemia (13%), hipocalcemia (11% a 30%), hipofosfatemia (9% a 11%), hipomagnesemia (20% a 39%), hipopotasemia (9% a 37%), pérdida de peso (3% a 20%). Gastrointestinal: diarrea (24% a 53%), disminución del apetito (25%), dispepsia (19% a 23%), dolor abdominal (14% a 63%), esofagitis (3% a 20%), estomatitis (del 3% al 20%), estreñimiento (38% a 44%), flatulencia (10% a 13%), gastritis (3% a 20%), hemorragia gastrointestinal (3% a 20%), hernia de cavidad abdominal (3% al 20%), náuseas (del 27% al 56%), obstrucción intestinal (del 3% al 20%), úlcera gástrica (3% a 20%), vómito (del 20% al 39%). Genitourinario: hematuria (3% a 20%), infección del tracto urinario (29% a 33%). Hematológico y oncológico: anemia (20% a 45%), carcinoma de piel (3% a 20%; no melanoma: 1% a 12%), leucocitosis (22% a 43%), leucopenia (19% a 46%), neoplasia (3% a 20%), neoplasia cutánea benigna (3% a 20%), pancitopenia (3% a 20%), trastorno de los componentes hemostáticos de la sangre (3% a 20%), trombocitopenia (24% a 38%). Hepático: aumento de las enzimas hepáticas (25%), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (3% a 20%), hepatitis (3% a 20%). Infeccioso: enfermedad por citomegalovirus (4% a 22%), infección bacteriana (27% a 40%), infección por hongos (11% a 12%), infección viral (31%). Musculoesquelético: artralgia (7% a 11%), astenia (35% a 49%), dolor de espalda (6% a 12%), temblor (12% a 34%). Renal: aumento de creatinina sérica (del 10% al 42%), aumento de nitrógeno ureico en sangre (37%). Respiratorio: derrame pleural (34%), disnea (31% a 44%), tos (41%). Sistema nervioso: cefalea (11% a 59%), confusión (3% a 20%), depresión (20%), dolor (25% a 79%), escalofríos (3% a 20%), hipertensión (3% a 20%), insomnio (24% a 52%), malestar (3% a 20%), mareos (34%), miastenia (3% a 20%), parestesia (3% a 20%), somnolencia (3% a 20%). Varios: fiebre (13% a 56%).
	Frecuentes	Cardiovascular: exacerbación de la hipertensión (<10%), flebitis (4%), trombosis (4%). Dermatológico: acné (<10%), prurito (<10%). Endocrino y metabólico: diabetes mellitus (<10%). Gastrointestinal: candidiasis oral (<10%), distensión abdominal (<10%), enfermedad de reflujo gastroesofágico (<10%), hiperplasia gingival (<10%). Genitourinario: retención urinaria (<10%). Hematológico y oncológico: linfocitos (<10%), linfoma maligno (1%), neoplasia maligna (≤2%), neutropenia grave (2% a 4%). Hepático: pruebas de función hepática anormales (<10%). Infeccioso: infección (<10%), infección por herpes simple (6% a 8%), infección por herpes zóster (4% a 5%), infección de la herida (<10%), influenza (<10%), sepsis (2% a 5%). Musculoesquelético: calambres musculares (<10%), mialgia (<10%). Oftálmico: visión borrosa (<10%). Renal: insuficiencia renal (<10%), necrosis tubular renal (<10%). Respiratorio: disnea de esfuerzo (<10%), infección del tracto respiratorio superior (<10%), nasofaringitis (<10%), neumonía (<10%), sinusitis (<10%). Sistema nervioso: ansiedad (<10%), dolor periférico (<10%), fatiga (<10%).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
	Poco frecuentes	Cardiovascular: extrasístole ventricular. Dermatológico: alopecia. Infeccioso: infecciones protozoarias, osteomielitis. Endocrino y metabólico: anorexia. Gastrointestinal: boca seca, decoloración de la lengua, eructos, halitosis, íleo o subíleo, obstrucción del conducto parotídeo, pancreatitis, peritonitis, sensibilidad abdominal al tacto, ulceración labial. Genitourinario: impotencia. Hematológico y oncológico: aplasia pura de células rojas, fallo de la médula ósea, linfadenopatía, linfopenia, pseudolinfoma, sarcoma de Kaposi, trastorno linfoproliferativo ($\leq 1\%$). Hepático: ictericia. Inmunológico: hipersensibilidad, hipogammaglobulinemia. Musculoesquelético: artritis, debilidad, dolor lumbar, espasmos musculares. Oftálmico: conjuntivitis. Renal: estenosis uretral. Respiratorio: bronquiectasias, congestión pulmonar, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, respiración jadeante. Sistema nervioso: agitación, disgeusia, pensamiento anormal, percepción delirante, sueños anormales. Varios: contusión, sed, síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo.
Inhibidores de quinasa mTOR		
Everolimus	Muy frecuentes	Cardiovascular: edema periférico (trasplante de riñón: 45%; trasplante de hígado: 18% a 20%), hipertensión (17% a 30%). Endocrino y metabólico: diabetes mellitus (nueva aparición: trasplante de hígado: 32%, trasplante de riñón: 9%), hipercolesterolemia (9% a 17%), hiperglucemia (trasplante de riñón: 12%), hiperpotasemia (trasplante de riñón: 18%), hipofosfatemia (trasplante de riñón: 13%), hipomagnesemia (trasplante de riñón: 14%), hipopotasemia (trasplante de riñón: 12%). Gastrointestinal: diarrea (19% a 24%), dolor abdominal (13% a 15%), estreñimiento (trasplante de riñón: 38%), náuseas (trasplante de riñón: 29%; trasplante de hígado: 14% a 15%), vómito (trasplante de riñón: 15%). Genitourinario: disuria (trasplante de riñón: 11%), hematuria (trasplante de riñón: 12%), infección del tracto urinario (trasplante de riñón: 22%). Hematológico y oncológico: anemia (trasplante de riñón: 26%), leucopenia (3% a 13%). Infeccioso: hepatitis C (trasplante de hígado: 11% a 14%), infección (trasplante de riñón: 62% a 64%; trasplante de hígado: 50%), infección bacteriana (trasplante de hígado: 16%), infección viral (trasplante de hígado: 17%; trasplante de riñón: 10%). Musculoesquelético: dolor de espalda (trasplante de riñón: 11%), dolor de extremidades (trasplante de riñón: 12%). Renal: aumento de la creatinina sérica (trasplante de riñón: 18%). Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior (trasplante de riñón: 16%). Sistema nervioso: dolor de cabeza (18% a 22%), fatiga (9% a 11%), insomnio (trasplante de riñón: 17%; trasplante de hígado: 6% a 7%). Varios: fiebre (13% a 19%), retraso en la cicatrización de heridas (trasplante de riñón: 35%; trasplante de hígado: 11%; incluye dehiscencia, hernia incisional, linfocèle, seroma).
	Frecuentes	Cardiovascular: angina de pecho, crisis hipertensiva, dolor torácico, edema, embolia pulmonar, fibrilación auricular, flebitis, hipotensión, insuficiencia cardíaca, malestar torácico, palpitaciones, síncope, taquicardia, tromboembolismo venoso, trombosis de la arteria renal, trombosis venosa profunda.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		Dermatológico: acné, alopecia, erupción acneiforme, erupción cutánea, celulitis, diaforesis, equimosis, folliculitis, hipertrichosis, onicomycosis, prurito, sudores nocturnos, tinea pedis. Endocrino y metabólico: acidosis, amenorrea, apariencia cushingoide, deficiencia de vitamina B12, deshidratación, gota, hirsutismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia, hipotiroidismo, deficiencia de hierro, quiste ovárico, retención de líquidos. Gastrointestinal: anorexia, candidiasis oral, colangitis, colestasis, derrame peritoneal, disminución del apetito, disfagia, dispepsia (trasplante de riñón: 4%), distensión abdominal, dolor abdominal superior (trasplante de riñón: 3%), enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis (trasplante de riñón: 8%), flatulencia, gastritis, gastroenteritis, hematemesis, hemorroides, hernia de cavidad abdominal, hernia inguinal, hiperplasia gingival, infección oral por herpes simple, malestar epigástrico, obstrucción biliar, obstrucción intestinal, peritonitis, úlcera de la mucosa oral. Genitourinario: absceso perirrenal, disfunción eréctil (trasplante de riñón: 5%), edema escrotal, espasmo de vejiga, hematoma perirrenal, hipertrofia prostática benigna, nicturia, piuria, polaquiuria, proteinuria, retención urinaria, uretritis, urgencia urinaria. Hematológico y oncológico: leucocitosis, linfadenopatía, linforrea, neoplasia benigna ($\leq 4\%$), neoplasia maligna ($\leq 4\%$), neutropenia, pancitopenia, trombocitemia, trombocitopenia. Hepático: ascitis (trasplante de hígado: 4%), aumento de enzimas hepáticas, aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de bilirrubina sérica, hepatitis (no infecciosa), pruebas de función hepática anormales (trasplante de hígado: 7% a 8%). Infeccioso: bacteriemia, candidiasis, enfermedad por citomegalovirus (1%), infección de heridas, infección por hongos (trasplante de hígado: 2%), infección por virus del herpes, influenza, sepsis, virus BK (trasplante de riñón: 1%). Musculoesquelético: artralgia, astenia, dolor musculoesquelético, espasmo muscular, espondilitis, hinchazón de las articulaciones, mialgia, osteoartritis, osteomielitis, osteonecrosis, osteoporosis, temblor (8% a 10%). Oftálmico: cataratas, conjuntivitis, visión borrosa. Renal: aumento de nitrógeno ureico en sangre, hidronefrosis, insuficiencia renal, necrosis tubular renal, nefritis intersticial, pielonefritis, poliuria, síndrome de insuficiencia renal (5% a 10%; puede ser aguda). Respiratorio: atelectasia, bronquitis, congestión nasal, congestión del seno paranasal, derrame pleural (trasplante de hígado: 5%), disnea, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, epistaxis, infección del tracto respiratorio inferior, nasofaringitis, neumonía, rinorrea, sibilancias, sinusitis, tos (trasplante de riñón: 7%). Sistema nervioso: agitación, alucinaciones, ansiedad, depresión, dolor, escalofríos, hemiparesia, hipoestesia, letargo, malestar general, mareos, miastenia, migraña, neuralgia, parestesia, somnolencia.
	Poco frecuentes	Cardiovascular: derrame pericárdico. Endocrino y metabólico: hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de la LH y FSH). Gastrointestinal: pancreatitis. Hematológico y oncológico: microangiopatía trombótica, linfomas, neoplasia hepatocelular, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, trastorno linfoproliferativo. Hepático: ictericia. Hipersensibilidad: angioedema. Respiratorio: enfermedad pulmonar intersticial.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
Glucocorticoides³		
Hidrocortisona	Muy frecuentes	Sin información disponible.
	Frecuentes	Dermatológico: alteración de la cicatrización de heridas, condición atrófica de la piel, úlceras en la piel. Endocrino y metabólico: retención de fluidos corporales, trastorno del metabolismo de proteínas. Gastrointestinal: trastorno del tracto gastrointestinal. Inmunológico: riesgo de infección. Musculoesquelético: debilidad muscular, fractura ósea. Sistema nervioso: cefalea, perturbación del estado de ánimo.
	Poco frecuentes	Sin información disponible.
Metilprednisolona	Muy frecuentes	Sin información disponible.
	Frecuentes	Cardiovascular: hipertensión. Dermatológico: equimosis, atrofia de la piel, acné. Endocrino y metabólico: apariencia cushingoide, potasio disminuido en sangre, retención de sodio, retención de líquidos. Gastrointestinal: úlcera péptica (con posible perforación y hemorragia). Infeccioso: mayor susceptibilidad a la infección. Musculoesquelético: debilidad muscular, osteoporosis, retraso en el crecimiento. Oftálmico: catarata. Sistema nervioso: cambios del estado de ánimo, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad, trastorno afectivo (incluyendo estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico). Varios: alteración de la cicatrización.
	Poco frecuentes	Cardiovascular: trombosis venosa.
Prednisolona	Muy frecuentes	Sin información disponible.
	Frecuentes	Cardiovascular: hipertensión, retención de líquidos. Dermatológico: acné, equimosis, infección de la piel. Endocrino y metabólico: alteración en los lípidos, disminución en la tasa de crecimiento, hiperglucemia. Gastrointestinal: infección gastrointestinal. Musculoesquelético: debilidad muscular, osteoporosis. Oftálmico: cataratas, glaucoma, incremento de la presión intraocular. Sistema nervioso: cefalea, euforia, trastorno psicótico. Varios: infección general.
	Poco frecuentes	Cardiovascular: trombosis venosa.
Prednisona	Muy frecuentes	Sin información disponible.
	Frecuentes	Cardiovascular: hipertensión. Endocrino y metabólico: aumento del apetito y aumento de peso, intolerancia a la glucosa, retención de fluidos corporales. Musculoesquelético: osteoporosis. Sistema nervioso: perturbación en el estado de ánimo.

³ Los datos de los efectos adversos frecuentes del grupo de glucocorticoides fueron tomados de Medicamentos a un clic (23), donde se clasifican como efectos adversos comunes; sin embargo, no se reporta la frecuencia de ocurrencia.

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
	Poco frecuentes	Sin información disponible.

Fuente: elaboración propia

3.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 9 se presentan las interacciones de mayor relevancia con otros medicamentos para los principios activos evaluados que conforman los grupos terapéuticos de anticuerpos policlonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR y glucocorticoides. La información fue obtenida de las bases de datos de UpToDate y Lexicomp (26,38).

Tabla 9. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Anticuerpos policlonales			
Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)			
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Cladribina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Natalizumab	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Tacrolimus (tópico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Upadacitinib	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de la varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola y paperas	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola, paperas y varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacunas (vivas)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Belatacept	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Denosumab	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Leflunomida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacuna contra COVID-19 (mRNA)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacuna contra la rabia	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Vacunas (inactivadas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Inhibidores de calcineurina			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (Ciclosporina, Tacrolimus)			
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Cladribina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Eplerenona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Foscarnet	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Mifamurtida	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Natalizumab	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Tacrolimus (tópico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Upadacitinib	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de la varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola y paperas	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola, paperas y varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacunas (vivas)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Denosumab	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Hierba de San Juan	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Leflunomida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacuna contra COVID-19 (mRNA)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacuna contra la rabia	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Vacunas (inactivadas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Ciclosporina			
Asunaprevir	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Atorvastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Bilastina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Bosentán	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, eplerenona, espironolactona)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Doxorubicina (convencional)	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Dronedarona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Elbasvir/Grazoprevir	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Lovastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Excelente
Mifepristona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Pazopanib	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Secnidazol	X: Evitar combinación	Menor	Regular
Simvastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Tacrolimus (sistémico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Topotecán	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Vincristina	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Ácido cólico	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Afatinib	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Agentes antifúngicos sistémicos (itraconazol; ketoconazol; posaconazol; voriconazol)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Ambrisentán	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Andrógenos	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Antiinflamatorios no esteroideos	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
Caspofungina	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Claritromicina	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Cloranfenicol (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Colchicina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Derivados del ácido fíbrico (ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Etopósido	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
Everolimus	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inductores fuertes de CYP3A4 (apalutamida; carbamazepina; enzalutamida; fenobarbital; fenitoína; primidona; rifampicina)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Inhibidores fuertes de CYP3A4 (atazanavir; cobicistat; darunavir; lopinavir; ritonavir; saquinavir)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Lomitapida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Micofenolato	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Mitoxantrona	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Orlistat	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Pravastatina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Rosuvastatina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Sirolimus	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Venetoclax	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Temsirolimus	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Regular
Ticagrelor	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Buena
Tacrolimus			
Ciclosporina (sistémica)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Dipirona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Saquinavir	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Sirolimus	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Alcohol etílico (con tacrolimus de liberación prolongada)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Cloranfenicol (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Dronedarona	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Fluconazol	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Inductores fuertes de CYP3A4 (apalutamida; carbamazepina; enzalutamida; fenobarbital; fenitoína; primidona; rifampicina)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inhibidores de proteasa (atazanavir; darunavir; fosamprenavir; lopinavir; ritonavir; saquinavir)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Inhibidores fuertes de CYP3A4	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Itraconazol	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Ketoconazol (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Posaconazol	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Voriconazol	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Antimetabolitos			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (Azatioprina, Micofenolato de mofetilo)			
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Cladribina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Natalizumab	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Tacrolimus (tópico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Upadacitinib	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de la varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola y paperas	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola, paperas y varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Denosumab	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Leflunomida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacuna contra COVID-19 (mRNA)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacuna contra la rabia	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Vacunas (inactivadas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Azatioprina			
Dipirona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Febuxostat	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Mercaptopurina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Alopurinol	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
Anti-TNF (adalimumab; certolizumab pegol; etanercept; golimumab; infliximab)	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Regular
Derivados del ácido 5-aminosalicílico (mesalazina; sulfasalazina)	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Buena
Micofenolato de mofetilo			
Colestiramina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Derivados de rifamicina (rifabutina, rifampicina)	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Vacunas (vivas)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Anticonceptivos hormonales	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Ciclosporina (sistémica)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Hidróxido de aluminio	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Hidróxido de magnesio	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Rifampicina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Sevelamer	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inhibidores de quinasa mTOR			
Everolimus			
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Cladribina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Dipirona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Hierba de San Juan	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Inhibidores de CYP3A4 (fuertes) y de glicoproteína P (claritromicina, cobicistat, itraconazol, ketoconazol (sistémico), ritonavir)	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Natalizumab	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Tacrolimus (tópico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Upadacitinib	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de la varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola y paperas	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola, paperas y varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacunas (vivas)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Ciclosporina (sistémica)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Denosumab	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Inductores de CYP3A4 (fuertes) y de glicoproteína P (apalutamida; carbamazepina; fenitoína; rifampicina)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inductores fuertes de CYP3A4 (enzalutamida; fenobarbital; primidona)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Inhibidores de CYP3A4 (moderados) y de glicoproteína P (dronedarona; eritromicina; verapamilo)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Inhibidores fuertes de CYP3A4	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Leflunomida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Lomitapida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Vacuna contra COVID-19 (mRNA)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacuna contra la rabia	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Vacunas (inactivadas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Glucocorticoides			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona)			
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Cladribina	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Desmopresina	X: Evitar combinación	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Mifamurtida	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Mifepristona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Natalizumab	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Tacrolimus (tópico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de la varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola y paperas	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola, paperas y varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Antiácidos	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Aprepitant	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Baricitinib	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (cisatracurio; pancuronio; rocuronio; vecuronio)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
Denosumab	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Fosaprepitant	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inductores fuertes de CYP3A4 (apalutamida; carbamazepina; enzalutamida; fenobarbital; fenitoína; primidona; rifampicina)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inhibidores de puntos de control inmunitario (atezolizumab; avelumab; durvalumab; nivolumab; pembrolizumab)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Leflunomida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Tofacitinib	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Upadacitinib	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacuna contra COVID-19 (mRNA)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacuna contra la rabia	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Vacunas (inactivadas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacunas (vivas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezilo; galantamina; neostigmina; piridostigmina; rivastigmina)	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Buena

Fuente: elaboración propia

3.7 Información de vigilancia post – comercialización

La información de vigilancia post - comercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos de anticuerpos policlonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR, y glucocorticoides, se presentan en el Anexo 1. La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

3.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos que conforman los grupos terapéuticos de anticuerpos policlonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR, y glucocorticoides, se presenta en el Anexo 1. Se relacionaron los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializado-vigente y temporalmente no comercializado-en trámite de renovación con corte a mayo de 2021 (31).

4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

4.1 Metodología

Para realizar la evaluación de efectividad y seguridad se realizaron revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) a partir de la pregunta planteada en el ítem 2.3.1. Estas RSL incluyeron las intervenciones aprobadas por INVIMA para trasplante hepático con el fin de presentar como insumo al panel de valoración del posicionamiento terapéutico. Las intervenciones no aprobadas por INVIMA para trasplante hepático, pero que hacen parte de los grupos terapéuticos evaluados en el posicionamiento fueron consideradas para la evaluación de efectividad y seguridad como insumo para los análisis de evidencia y efecto de las moléculas de interés para este posicionamiento. Sin embargo, como se indicó en la introducción y otras secciones previas en este documento, no serán incluidas en el ejercicio final de posicionamiento terapéutico.

4.1.1 Pregunta de investigación

Las preguntas de investigación y su estructura en formato PICO se describen en el apartado 2.3.1.

4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

Se construyó un listado preliminar de desenlaces, a partir de búsquedas de literatura (estudios de tipo integrativo o ensayos clínicos (ECA)). Este listado de desenlaces fue propuesto sin conocer *a priori* la dirección, la significancia estadística, significancia clínica y la magnitud de los efectos, así como la disponibilidad de evidencia científica y su calidad metodológica. El listado preliminar fue revisado y complementado por los expertos temáticos del grupo desarrollador.

Posteriormente, se hizo la calificación de la importancia de los desenlaces, proceso realizado por los expertos clínicos, quienes valoraron cada desenlace de forma individual e independiente en una escala de 9 puntos; para la calificación de los desenlaces se siguieron las recomendaciones del manual GRADE (1,12) (ver Tabla 10):

Tabla 10. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.

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, mas 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)		

Fuente: elaboración propia, a partir de (1,12)

El desenlace fue clasificado en la categoría en la que alcanzó una votación igual o mayor al 80% o en la que se obtuvo su mediana. Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones no fueron considerados para el proceso de revisión (ver Tabla 10).

El detalle de la calificación realizada por cada integrante y la clasificación final de cada desenlace se presenta en el Anexo 2.

4.1.3 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

4.1.3.1 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Tipo de participantes

La población objeto de este posicionamiento son los pacientes adultos receptores de trasplante de hígado.

Tipo de intervención

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Fase de inducción

Metilprednisolona IV

Hidro cortisona IV

Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + Metilprednisolona IV

Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + Hidro cortisona IV

Basiliximab + Metilprednisolona IV

Basiliximab + Hidro cortisona IV

Fase de mantenimiento temprano

Prednisona o Prednisolona+Ciclosporina + Ácido micofenólico

Prednisona o Prednisolona+Ciclosporina + Azatioprina

Prednisona o Prednisolona+Tacrolimus + Ácido micofenólico

Prednisona o Prednisolona+Tacrolimus + Azatioprina

Ciclosporina + Ácido micofenólico

Ciclosporina + Azatioprina

Tacrolimus + Ácido micofenólico

Tacrolimus + Azatioprina

Ciclosporina + Prednisona o Prednisolona

Prednisona o Prednisolona+Tacrolimus

Fase de mantenimiento tardío

Tacrolimus

Ciclosporina

Ciclosporina + Everolimus

Everolimus + Ácido micofenólico + Prednisona o Prednisolona

Everolimus + Azatioprina + Prednisona o Prednisolona

Everolimus + Ácido micofenólico

Everolimus + Azatioprina

Everolimus + Prednisona o Prednisolona

Everolimus+Tacrolimus (dosis reducida)

Fase de rechazo

Leve

Bolos de esteroides con o sin timoglobulina o Tacrolimus

Moderado y severo

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido - hígado

Bolos de esteroides con o sin timoglobulina o Tacrolimus

Combinaciones con Rituximab

Comparador

- Entre ellos mismos

Tipos de desenlaces

- Efectividad:
 - Adherencia a las prescripciones antes y después del trasplante
 - Calidad de vida relacionada con la salud
 - Pérdida del injerto: comprobada por histopatología, ya sea temprana si ocurre dentro del primer mes, o tardía si ocurre posteriormente; esto puede llevar a la muerte del paciente o al retrasplante (41), siendo el rechazo la tercera causa de pérdida del injerto con un 8% (8).
 - Rechazo inmediato o agudo: El rechazo inmediato, ocurre dentro de los primeros 7 a 10 días después del trasplante (42) y el agudo ocurre >90 días post trasplante (se producen dentro de los tres a seis meses posteriores al trasplante de hígado, aunque algunos episodios ocurren más allá de los seis meses)(21,43).
 - Supervivencia del paciente.

Seguridad:

- Alteraciones metabólicas: diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad y gota (21).
- Alteraciones neurológicas: En el período postrasplante inmediato, sobre la función cerebral pueden influir la función del injerto, trastornos hidroelectrolíticos, alteraciones hemodinámicas, complicaciones sistémicas y los fármacos inmunodepresores, tanto por su potencial directo neurotóxico como por su efecto inmunodepresor (44): alteraciones del sistema nervioso central, del nivel de consciencia, convulsiones, déficit focales, movimientos anormales, síndromes neuropsiquiátricos, alteraciones del sistema nervioso periférico, radiculopatías, plexopatías, mononeuropatías y polineuropatías.
- Disfunción renal: definido como una tasa de filtración glomerular de 29 ml/minuto/1,73 m² de superficie corporal o menos o el desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal (21).
- Disfunción sexual, tanto en receptores masculinos como femeninos
- Eventos adversos serios
- Fertilidad y embarazo (mujeres)

- Infección
- Neoplasia maligna de novo

Se tuvieron en cuenta publicaciones entre los últimos cinco años, que estuvieran disponibles en texto completo. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados, porque la información reportada sería incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados pueden variar en la publicación del texto completo final.

Se priorizaron las RSL con o sin metaanálisis y se contemplaron ECA consecuentemente, en ausencia de RSL que respondieran la pregunta de investigación.

Criterios de exclusión

- Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, portugués, francés y alemán.

4.1.3.2 Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (45). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accedió a Embase a través de www.embase.com.
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de www.cochranelibrary.com.
- Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>
- Se accedió a Google Académico a través de <https://scholar.google.es>
- Se accedió a Epistemonikos a través de <https://www.epistemonikos.org/es>

4.1.3.3 Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros

validados por tipo de estudio (46): de alta especificidad para RSL y de alta sensibilidad para estudios primarios.

4.1.4 Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes (JCCB, LALR); los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores (LALR, JCCB). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (47).

4.1.5 Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (JCCB, LALR), por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado en una extracción piloto realizada o en uno de los artículos. Se extrajo la información priorizando RSL y ECA, también se identificaron protocolos de ensayos clínicos, debatiendo y llegando a un consenso en caso de diferencias en la información extraída.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Diseño del estudio
- Número de estudios, tipo de estudios y pacientes incluidos
- Población
- Intervención (dosis, frecuencia)
- Comparador (dosis, frecuencia)
- Desenlaces críticos
- Resultados estadísticos
- Fuente de financiación

4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta ISPOR (48,49) para RSL con metaanálisis en red, ROBIS para las RSL. Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (JCCB, LALR), y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, a partir de los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (50,51).

4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico

La síntesis de la evidencia se realizó de manera cualitativa y cuantitativa. En el primer caso se describió, de manera narrativa o por medio de tablas de síntesis empleando frecuencias absolutas y relativas, los resultados para cada desenlace de efectividad y seguridad reportados por cada uno de los estudios incluidos. En el segundo caso, si las RSL incluyeron metaanálisis, se reportaron los datos agrupados de acuerdo con los perfiles de evidencia GRADE, como se indicó en el apartado 4.1.7.

Cuando las RSL no incluyeron metaanálisis, pero reportaron datos a partir de los cuales fue posible calcular una medida de efecto agrupada se realizó una evaluación de la heterogeneidad clínica y metodológica; cuando se consideró que se podrían agrupar los resultados a partir de esta evaluación, se analizó la heterogeneidad estadística inspeccionando el forest plot y calculando el I^2 y el Ji cuadrado. Dependiendo de la heterogeneidad encontrada, se procedió a realizar el metaanálisis usando un modelo de efectos fijos o un modelo de efectos aleatorios (usando el método de DerSimonian y Laird).

4.2 Resultados

4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

Fase de inducción

Las búsquedas en bases de datos y otras fuentes arrojaron 1007 registros de RSL, al remover duplicados se tamizaron 862 referencias; luego de este proceso se revisó el texto completo de 6 estudios y se incluyó 1 estudio en la síntesis cualitativa e igual número en la síntesis cuantitativa. En el Anexo 4 se presentan los diagramas de flujo PRISMA y en el Anexo 5 se muestra la lista de estudios incluidos junto con las razones de exclusión. Los estudios incluidos corresponden a 1 RSL (12) dentro de las cuales está un metaanálisis en red.

Las búsquedas de ECA en bases de datos y otras fuentes arrojaron 1249 registros, al remover duplicados se tamizaron 1189 referencias, luego de este proceso se revisó el texto completo de 3 estudios y se incluyó 1 estudio en la síntesis cualitativa e igual número en la síntesis cuantitativa. En el Anexo 4 se presentan los diagramas de flujo PRISMA y en el Anexo 5 se muestra la lista de estudios incluidos junto con las razones de exclusión. El estudio incluido corresponde a un ensayo clínico controlado de grupo paralelos (52).

Fase de mantenimiento

Las búsquedas en bases de datos y otras fuentes arrojaron 455 registros, al remover duplicados se tamizaron 381 referencias; luego de este proceso se revisó el texto completo de 28 estudios y se incluyeron 7 estudios en la síntesis cualitativa e igual número en la síntesis cuantitativa. En el Anexo 4 se presentan los diagramas de flujo PRISMA y en el Anexo 5 se muestra la lista de estudios incluidos junto con las razones de exclusión. Los estudios incluidos corresponden a 7 RSL dentro de las cuales está un metaanálisis en red (53–59).

Fase de rechazo

No se encontró evidencia para las intervenciones planteadas en la fase de rechazo.

4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios

Fase de inducción

En total fueron evaluados dos (2) estudios en su calidad metodológica los cuales correspondieron a una RSL con metaanálisis en red y un ECA. La RSL realizada por Best LMJ, et al llevado a cabo en 2020 (12) fue calificado como bajo riesgo de sesgo según ROBIS, dado que los análisis propuestos fueron realizados según el plan propuesto y el comportamiento de los datos. El metaanálisis en red fue calificado con suficiente credibilidad según las recomendaciones de la herramienta de valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con metaanálisis de comparaciones indirectas o metaanálisis en red de ISPOR 2014, la cual se presenta en la tabla 25 del Anexo 6.

El ensayo clínico controlado incluido realizado por Lupo y col en 2008 (52) fue calificado como algunas preocupaciones según ROB-2 dado que no se brinda algunos detalles del enmascaramiento de los evaluadores o los métodos de medición de los desenlaces. El pequeño número de pacientes incluidos en el estudio aumenta la imprecisión, y se considera que se necesitan más estudios de basiliximab para demostrar que este fármaco puede representar una alternativa válida en la inducción de inmunosupresión en pacientes sometidos a LTx, reduciendo el número de ACR y aumentar la supervivencia sin inyección incluso en pacientes con VHC.

Fase de mantenimiento

En total fueron evaluados siete (7) estudios en su calidad metodológica, los cuales correspondieron a RSL, siendo una de estos un metaanálisis en red.

La RSL y metaanálisis de Glover et al 2016 (53) fue calificada como bajo riesgo de sesgo, dado que la revisión fue realizada con criterios claros y acorde a la pregunta de investigación, y determinaron qué tipo de estudios fueron de una fuente adecuada de evidencia para responderla. Además de las bases de datos tradicionales, se evaluaron algunas específicas del tema y revisaron otras fuentes como congresos y las referencias de RSL. Se presentan los resultados de la evaluación del riesgo de sesgos, aunque no por desenlace dada la herramienta utilizada que era la vigente para la fecha de la revisión. Los resultados se registraron en un instrumento específico para ese fin y están reportados en el suplemento. Los análisis fueron predefinidos y no se observan análisis que no se debieran o hubieran podido realizar de acuerdo con la metodología y los estudios abordados.

La RSL y metaanálisis de Muduma G et al, 2016 (57) fue calificada como riesgo de sesgo poco claro, debido a que se tienen algunas preocupaciones relacionadas con que no es claro que se haya establecido un protocolo de la RSL y por tanto, los criterios de selección hayan sido determinados a priori; en la revisión no se cumplió con la exhaustividad al no buscar en fuentes complementarias o literatura gris, y a pesar de que no se evalúa formalmente en esta herramienta, esa revisión fue hecha a solicitud de uno de los fabricantes de las moléculas en estudio.

Igualmente, sucedió con la RSL de Guan et al, de 2019 (54) que fue calificada como riesgo de sesgo poco claro, porque hacen referencia a posibles sesgos de publicación y a heterogeneidad clínica que debe ser analizada adecuadamente para utilizar los resultados. Sin embargo, el hecho de no poder reproducir los resultados y que no se pueda evaluar adecuadamente el sesgo de publicación ni el efecto de dicha heterogeneidad limitan los resultados del estudio.

La RSL de Tustumi F et al, publicada en 2021 (59), fue calificada como bajo riesgo de sesgo, dado que los autores registraron de manera transparente y clara todos los elementos que tuvieron en cuenta en la selección de estudios de manera tal que les permitiera cumplir el objetivo que se habían propuesto. Adicionalmente, se llevó a cabo la revisión de título y resúmenes por dos revisores, así como el proceso de extracción de datos. Finalmente, los análisis propuestos fueron realizados, se mostraron los estudios relevantes, el riesgo de sesgo fue evaluado para cada estudio, y llevaron a cabo un análisis de sensibilidad y evaluación del sesgo de publicación. Los efectos fueron estimados de manera estratificada y la heterogeneidad entre los estudios fue medida.

La RSL y metaanálisis en red de Rodríguez-Perálvarez M et al, del 2017(60) fue calificado como bajo riesgo de sesgo, debido a que se presentaron los criterios de inclusión de manera detallada y las justificaciones de los criterios de exclusión se especificaron. No se restringió por lenguaje, fecha o tipo de publicación. Así mismo, se llevaron a cabo la revisión de título y resúmenes por duplicado, así como el proceso de extracción de datos. Finalmente, los análisis propuestos fueron realizados según lo planteado, se mostraron los estudios relevantes y el riesgo de

sesgo fue evaluado para cada estudio. Se realizó un metanálisis en red para comparar múltiples intervenciones simultáneamente para cada uno de los resultados. Se obtuvo un diagrama de red para asegurar que los ensayos estuvieran conectados por intervenciones. Se excluyó cualquier ensayo que no estuviera conectado a la red. Se realizó un metanálisis de red bayesiana utilizando el método de Monte Carlo. Si un ensayo informaba solo los resultados del análisis por protocolo, se planificó volver a analizar los resultados mediante el análisis del mejor escenario del peor de los casos y del peor escenario posible como análisis de sensibilidad, siempre que fuera posible.

Finalmente, las dos revisiones de Bzeizi del 2021 fueron calificadas ambas con alto riesgo de sesgo. En la primera de ellas (55) no se consideró hacer análisis de sensibilidad de ningún tipo. No hay certeza si se implementaron estrategias para minimizar los errores en la extracción de la información. Pese a que los autores reconocen que pueden tener estudios perdidos por la selección de solo estudios publicados en inglés, no trataron de minimizar de ninguna manera este riesgo. Por otro lado, la segunda revisión del mismo autor (56) no presenta integración entre los resultados reportados y el riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Se hace referencia a variabilidad en los diseños de los estudios, pero no son proporcionadas características suficientes para evaluarla; tampoco se reportan características suficientes relacionadas con la población. Aunque se menciona en la discusión la no realización de metaanálisis, se reportan gráficos de bosque con medidas agrupadas.

Mayores detalles acerca de la evaluación del riesgo de sesgos en las 7 RSL pueden encontrarse en el Anexo 6.

Fase de rechazo

No se encontró evidencia para las intervenciones planteadas en la fase de rechazo.

4.2.3 Síntesis de la evidencia

Los resultados de la evaluación de riesgo de sesgos, características e información de los estudios incluidos y perfiles de evidencia para cada uno y para las RSL se encuentran en los Anexos 6, 7 y 8, respectivamente.

4.2.3.1 Evaluación de la efectividad

Fase de inducción

Se incluyeron 1 RSL y 1 ECA las cuales aportaron evidencia sobre la efectividad de los tratamientos para cada una de las siguientes comparaciones:

- Glucocorticoides vs. basiliximab más glucocorticoides: Best LMJ, et al. 2020(12)
- Glucocorticoides vs. inmunoglobulina antitimocítica más Glucocorticoides: Best LMJ, et al. 2020(12)

- Basiliximab más glucocorticoides vs. inmunoglobulina antitimocítica más glucocorticoides: Best LMJ, et al. 2020 (12)
- Basiliximab vs. esteroides (hidrocortisona): Lupo, et al 2008(52).

La RSL con metanálisis en red de Best LMJ y col publicada en el 2020(12), incluyó 23 ECAS (3017 participantes) y comparó la efectividad y seguridad de los siguientes regímenes inmunosupresores usados solos o en combinación: glucocorticoides (p. ej. metilprednisolona), inmunoglobulina antitimocítica y basiliximab durante la fase de inducción en adultos sometidos a trasplante de hígado. Los principales desenlaces fueron mortalidad por todas las causas en el seguimiento máximo evaluado con el método de Kaplan-Meier), pérdida de trasplante (muerte o retrasplante) en el seguimiento máximo, rechazo agudo del injerto evaluado con clínica y biopsia, y eventos adversos graves, definidos como aquellos presentados entre los 3 a 76 meses de seguimiento (mediana 12 meses); potencialmente mortales; que requieren hospitalización; da como resultado una discapacidad persistente o significativa; es una anomalía congénita/defecto congénito; o cualquier evento médico importante que pueda poner en peligro a la persona o requerir una intervención para prevenirlo. Se observó que la mortalidad por todas las causas y el fracaso del injerto fue menor con basiliximab en comparación con la inducción con glucocorticosteroides: (HR 0,53; IC95%: 0,31 a 0,93; estimación en red, basada en dos ensayos de comparación directa (131 participantes; evidencia de certeza baja)); y fracaso del injerto (HR 0,44; IC95%: 0,28 a 0,70; estimación directa, basada en un ensayo (47 participantes; evidencia de certeza baja)). No hubo pruebas de diferencias en la mortalidad por todas las causas, fracaso del injerto y eventos adversos entre otros inmunosupresores de inducción y glucocorticosteroides, ni en la comparación directa ni en el metaanálisis en red (evidencia de certeza muy baja). Concluyen que, según la baja certeza de la evidencia, la inducción con basiliximab puede disminuir mortalidad y fracaso del injerto en comparación con la inducción de glucocorticosteroides en personas con trasplante de hígado. Sin embargo, existe una incertidumbre considerable acerca de este hallazgo porque se basa en ensayos clínicos pequeños con alto riesgo de sesgo (12).

El ECA de Lupo et al, publicado en 2008 (52) (n=47), comparó la efectividad y seguridad del basiliximab versus esteroides (hidrocortisona) en la inmunosupresión de doble terapia en el trasplante de hígado. Los principales desenlaces fueron la tasa de rechazo celular agudo y la supervivencia de los pacientes, y como desenlaces secundarios se evaluaron: complicaciones médicas (intolerancia a la glucosa y obesidad) y las infecciones, medidas a una mediana de seguimiento de 21,6 meses. En la Tabla 11 y la Tabla 12 se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

Tabla 11. Resultados de efectividad por desenlaces y comparaciones.

Comparación	Rechazo agudo	Sobrevida del paciente	Infecciones	Supervivencia del injerto	Complicaciones médicas: Intolerancia a la glucosa y obesidad
Basiliximab (B) versus Esteroides (S)	26,9% (IC 95: 13,7% - 47,3%) en el grupo Basiliximab (B) y 38,1% (IC95: 20,7% - 59,3%) en el grupo Esteroides (S) (P=0,386).	84,3% para el grupo B y del 61,0% para el grupo S (p=0,094). A Favor del Basiliximab	B=10/26, 38,46% y S= 9/21, 42,85%	80,7% para el grupo B y del 57% para el grupo S (P=0,073)	B=4/26, 15,38 % y S= 4/21, 19,04%
Medida de efecto	OR: 0.71 IC 95% 0.19 a 2.66	ND	ND	ND	ND

Abreviaturas: ND No disponible

Fuente: elaboración propia a partir de Lupo et al, 2008 (52)

Tabla 12. Resultados para el metaanálisis en red

Comparación	Desenlace	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red
Glucocorticoides comparado con Inmunoglobulina antitimocítica Glucocorticoides más	Mortalidad por todas las causas en el seguimiento máximo (tiempo hasta la muerte)	ND	ND	HR 1.72 (0.70 a 4.28)
Glucocorticoides comparado con Inmunoglobulina antitimocítica Glucocorticoides más	Pérdida de trasplante (muerte o retrasplante) en el seguimiento máximo	ND	ND	HR 1.95 (0.47 a 8.36)
Glucocorticoides comparado con Inmunoglobulina antitimocítica Glucocorticoides más	Eventos adversos graves (número de eventos)	ND	ND	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.63 (0.39 a 1.02)
Glucocorticoides comparado con Inmunoglobulina antitimocítica Glucocorticoides más	Rechazo agudo del injerto (seguimiento máximo) (seguimiento: mediana 12 meses)	ND	ND	OR 1.42 (0.69 a 2.95)
Basiliximab Glucocorticoides comparado con Inmunoglobulina	Mortalidad por todas las causas en el seguimiento máximo (tiempo hasta la muerte) (seguimiento:	ND	ND	HR 2.41 (0.89 a 6.89)

**Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado**

Comparación		Desenlace	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red
antitumórica	más	mediana 12 meses; evaluado con: Método de Kaplan-Meier)			
Glucocorticoides					
Basiliximab	más	Pérdida de trasplante (muerte o retrasplante) en el seguimiento máximo (seguimiento: mediana 12 meses)	ND	ND	HR 3.54 (0.69 a 18.71)
Glucocorticoides comparado con Inmunoglobulina antitumórica	con				
Glucocorticoides	más				
Basiliximab	más	Rechazo agudo del injerto (seguimiento máximo) (seguimiento: mediana 12 meses)	ND	ND	HR 1.68 (0.77 a 3.73)
Glucocorticoides comparado con Inmunoglobulina antitumórica	con				
Glucocorticoides	más				
Metilprednisolona intravenosa 500 a 1000 mg comparado con Basiliximab IV 20 mg+ Glucocorticoides (metilprednisolona intravenosa 500 a 1000).		Mortalidad por todas las causas en el seguimiento máximo (tiempo hasta la muerte) Rango 3 a 76 meses (seguimiento: mediana 12 meses; evaluado con: Método de Kaplan-Meier)	ND	ND	HR 0.72 (0.42 a 1.15)
Metilprednisolona intravenosa 500 a 1000 mg comparado con Basiliximab IV 20 mg+ Glucocorticoides (metilprednisolona intravenosa 500 a 1000).		Pérdida de trasplante (muerte o retrasplante) en el seguimiento máximo: mediana 12 meses)	ND	ND	HR 0.55 (0.25 a 1.16)
Metilprednisolona intravenosa 500 a 1000 mg comparado con Basiliximab IV 20 mg+ Glucocorticoides (metilprednisolona intravenosa 500 a 1000).		Eventos adversos graves (durante o dentro de los 6 meses posteriores al cese de la intervención): 3 a 76 meses (seguimiento: mediana 12 meses)	ND	ND	OR 1.00 (0.67 a 1.47)
Metilprednisolona intravenosa 500 a 1000 mg comparado con Basiliximab IV 20 mg+ Glucocorticoides (metilprednisolona intravenosa 500 a 1000).		Rechazo agudo del injerto (seguimiento máximo): 3- 76 mese (seguimiento: mediana 12 meses)	ND	ND	OR 0.85 (0.67 a 1.16)

Abreviaturas: ND No disponible

Fuente: elaboración propia a partir de Best LMJ, et al, 2020(12).

Fase de Mantenimiento

Descripción de los estudios incluidos

Se incluyeron 7 RSL (53–57,59) entre ellas un metaanálisis en red (60). Estas revisiones compararon las siguientes intervenciones:

- Everolimus combinado con tratamiento reducido de ICN versus tratamiento estándar inhibidores de la calcineurina (ICN).
- Tacrolimus de liberación prolongada una vez al día versus tacrolimus dos veces al día.
- Everolimus (EVR) más tacrolimus de exposición reducida (RTAC) o EVR en monoterapia versus terapia estándar (INC).
- Everolimus, bolo: ninguno, nivel objetivo: ≥ 6 a 12ng/ml y esteroides versus ciclosporina, tacrolimus, micofenolato y esteroides.
- Ciclosporina como régimen inmunosupresor primario versus tacrolimus como régimen inmunosupresor primario.
- Ciclosporina A en monoterapia o en combinación con azatioprina, con o sin Glucocorticoides, ciclosporina a más Glucocorticoides, ciclosporina A más micofenolato más Glucocorticoides, everolimus, tacrolimus más azatioprina, tacrolimus en combinación con everolimus, o Glucocorticoides, tacrolimus más micofenolato más Glucocorticoides, tacrolimus más sirolimus versus tacrolimus.
- Tacrolimus niveles objetivos de 5-15 ng/ml + micofenolato de mofetilo (MMF) 2-3 g por día versus tacrolimus niveles objetivos 5-15 ng/ml o ciclosporina más MMF 2-3 g por día.

A continuación, se presenta una síntesis narrativa de los estudios incluidos en esta fase:

La RSL de Glover et al 2016 (53), comparó la efectividad y seguridad de la conversión a mTORi y esteroides versus mantener la inmunosupresión con Ciclosporina o Tacrolimus más Micofenolato y esteroides (grupo ICN) en adultos con trasplantes hepático que recibieron una conversión temprana (≤ 6 meses después del trasplante) o tardía de ICN en la fase de mantenimiento con un enfoque particular en la función renal, la cual midieron un año después de la aleatorización con el método de radionúclidos en 1 ensayo y Cockcroft-Gault; calcularon la diferencia de medias estandarizada (DME) entre los grupos mTORi y ICN; rechazo agudo del injerto comprobado por biopsia, pérdida del injerto y supervivencia del paciente. En el caso de la seguridad se midieron la frecuencia de los eventos adversos presentados durante el seguimiento. Para esto incluyó 10 ECA (5 evaluaron sirolimus y 5 everolimus). El grupo en el cual hubo conversión a mTORi tuvo mejores resultados en función renal; sin embargo, no hubo diferencias entre la pérdida del injerto y la mortalidad, pero si hubo mayor riesgo de rechazo agudo y discontinuación por eventos adversos entre quienes hubo conversión a mTORi. En el Anexo 7 se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

Tabla 13. Características de las intervenciones y resultados principales de Glover et al, 2016.

Estudios	Comparación	Función renal	Rechazo agudo del injerto comprobado por biopsia	Pérdida del injerto	Mortalidad	Descontinuación debido a Eventos adversos
Glover, et al 2016 (53).	mTORi y Esteroides versus Ciclosporinao Tacrolimus más Micofenolato y esteroides	General: 10 ECAS mTORi 1055 versus CNI (ciclosporina o Tacrolimus) 862 Subgrupo (Solo everolimus) 5 ensayos. mTORi 473 pacientes versus ICN (ciclosporina o Tacrolimus) 461	General: 10 ECAS. mTORi(136/1055) Vs ICN (64/862) Subgrupo (Solo everolimus)	General: 3 ensayos	38 (3,6%) pacientes en el grupo mTORi y 29 (3,4%) pacientes en el grupo ICN	General: 10 ECAS grupo mTORi 273/1055 versus ICN 102/861
	Medida de efecto	General DME: 0,40; [IC95%], 0,17-0,63; I ² : 78%. Subgrupo DME, 0,44; IC 95%, 0,16-0,71; I ² , 70%	General RR, 1,76; IC95%, 1,33-2,34; I ² , 0%. Subgrupo RR, 1,57; 95% CI, 1,10-2,23; I ² , 0%	RR, 0,77; IC 95%, 0,29-2,09; I ² , 31%	RR, 1,05; IC95%, 0,63-1,73; I ² , 0%	RR, 2,17; IC95%, 1,38- 3,44; I ² , 63%

Fuente: elaboración propia a partir de Glover, et al 2016 (53)

La RSL de Muduma G et al, 2016 (57) comparó la efectividad y la seguridad de la ciclosporina versus tacrolimus, como régimen inmunosupresor primario, en pacientes adultos receptores del primer trasplante con diferentes combinaciones de micofenolato, azatioprina y corticosteroides. Para lo anterior usaron el riesgo de relativo de muerte medido a través de método de sobrevida, pérdida del injerto, rechazo agudo (RA); y la frecuencia de eventos adversos como diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT) e hipertensión. Para esto incluyeron 11 ECA en los cuales tacrolimus se asoció con mejores resultados en cuanto a mortalidad e hipertensión, pero inferior en cuanto a NODAT, sin que se observaran diferencias en la incidencia del rechazo agudo o la pérdida del injerto. En el Anexo 7, se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

Tabla 14. Características de las intervenciones y resultados principales Muduma et al, 2016.

Estudios	Comparación	Mortalidad	Pérdida del injerto	Incidencia de rechazo agudo	Incidencia de Hipertensión	Incidencia de diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT)
Muduma G et al, 2016 (57)	Ciclosporina versus Tacrolimus.	954 de 1068 pacientes sobrevivieron con tacrolimus, murieron 114, en comparación con 952 de 1101 con ciclosporina, murieron 149	5 ECAS De 594 en ciclosporina, 41 pacientes, en comparación con 39 de 574 pacientes en tacrolimus	8 ECAS 281 de 970 pacientes con ciclosporina en comparación con 245 de 943 con tacrolimus	4 estudios 232 de 715 pacientes con ciclosporina en comparación con 181 de 709 pacientes con tacrolimus	5 estudios 101 de 748 pacientes con ciclosporina en comparación con 168 de 733 con tacrolimus
	Medida de efecto	RR de 1,26 IC del 95%: 1,01; 1,58	RR 1,20 (IC del 95%: 0,57; 2,53; p = 0,63), I ² del 53%.	RR 1.15 (IC del 95%: 0.99; 1.32) I ² del 0%.	RR 1,26 (IC del 95%: 1,07 –1,47, I ² del 0%.	RR 0,60 (IC del 95%: 0,47-0,77, I ² de 10%.

Fuente: elaboración propia a partir de Muduma G et al, 2016 (57).

La RSL de Tustumi F et al, publicada en 2021 (61) comparó la efectividad y seguridad del tacrolimus + micofenolato de mofetilo (MMF) versus tacrolimus y adicionalmente, tacrolimus + MMF vs. ciclosporina + MMF para el tratamiento de los pacientes post trasplantes durante la fase de mantenimiento. Se incluyeron 8 ECA y se usaron como medidas de desenlace la frecuencia de rechazo celular agudo, pérdida del injerto, tasa de eventos adversos y tasa de mortalidad durante el seguimiento del régimen inmunosupresor. La combinación de tacrolimus + MMF fue superior al tacrolimus solo para prevenir el rechazo agudo, pero no tuvo diferencias en cuanto a la presentación de eventos adversos. Tampoco se evidenciaron diferencias en eventos adversos entre tacrolimus + MMF y ciclosporina + MMF. En el Anexo 7, se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

Tabla 15. Características de las intervenciones y resultados principales de Tustumi F et al, 2021.

Estudios	Comparación	Pérdida del Injerto	Rechazo agudo	Mortalidad	Infección	Eventos adversos	Falla renal aguda
Tustumi F et al, 2021(61)	Micofenolato de mofetilo y tacrolimus vs Tacrolimus	5 estudios 40/404(9.9) versus 35/404(8.7).	5 ensayos 112/379(29,6 %) versus 156/383(40.7 %).	6 ensayos 51/419(12.2 %) vs. 53/418(12.7 %).	4 ensayos 71/228(31.1 %) vs. 53 68/229(29.7 %).	2 ensayos 64/111(57.7%) vs. 5380/114(70.2 %).	2 ensayos 76/173(43.9) vs. 5364/179(35.8 %).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Estudios	Comparación	Pérdida del Injerto	Rechazo agudo	Mortalidad	Infección	Eventos adversos	Falla renal aguda
	Medida de efecto	DR: 0.01, IC(-0,03 a 0.05)	DR: -0,11, IC(-0,18 a -0.05)	DR: -0,01, IC (-0,05 a 0.04).	DR: 0,02, IC (-0,05 a 0.10).	DR: 0,00, IC (-0,35 a 0.36).	DR: 0,07, IC (-0,24 a 0.37).
	Micofenolato de mofetilo y tacrolimus vs Ciclosporina+ Micofenolato de mofetilo	2 estudios 6/58(10.3%) versus 6/70(8.6).	2 ensayos 14/58(24,1%) versus 24/70(34,3%).	2 ensayos 4/58(6.9%) Vs 3/70(4.3%).	4 ensayos 71/228(31.1%) Vs 68/229(29.7%).	2 ensayos 26/58(44.8%) Vs 30/70(47.1%).	ND
	Medida de efecto	DR: 0.01, IC (-0,10 a 0.11).	DR: -0,12, IC (-0,27 a 0.04)	DR: 0.02 IC (-0,06 a 0.11).	DR: -0.06 IC (-0,20 a 0.08)	DR: -0.07 IC (-0,23 a 0.08)	ND

Abreviaturas: ND No disponible

Fuente: elaboración propia a partir de Tustumi F et al, 2021(61). DR: Diferencia de Riesgo.

La RSL y metaanálisis en red de Rodríguez-Perálvarez M et al, del 2017 (62), comparó la efectividad y seguridad de diferentes intervenciones: ciclosporina, ciclosporina más azatioprina, ciclosporina más azatioprina más glucocorticoides, ciclosporina más glucocorticoides, ciclosporina más micofenolato más glucocorticoides, everolimus, tacrolimus más azatioprina, tacrolimus más everolimus, tacrolimus más glucocorticoides, tacrolimus más micofenolato más glucocorticoides, tacrolimus más sirolimus en comparación con el tacrolimus para participantes con trasplante que recibieron terapia de mantenimiento de inmunosupresión con tacrolimus + micofenolato de mofetilo (MMF).

Para llevar a cabo lo anterior, incluyeron 26 ECA y usaron como medidas de desenlace: mortalidad en el seguimiento máximo (tiempo hasta la muerte); pérdida del injerto en el seguimiento máximo (tiempo hasta la pérdida del injerto o la muerte); eventos adversos (dentro de los tres meses posteriores al cese de la intervención); retrasplante (en el seguimiento máximo); rechazos agudos de injertos (dentro de un año) (criterios de Banff si es posible, de lo contrario según lo definido por los autores). No hubo diferencias en la mortalidad o la pérdida del injerto en el seguimiento máximo entre los diferentes regímenes inmunosupresores de mantenimiento según el metanálisis en red.

En la comparación directa basada en un único ensayo, que incluyó 222 participantes, tacrolimus más sirolimus tuvo un aumento de la mortalidad y pérdida del injerto en el seguimiento máximo comparado con tacrolimus. No hubo evidencia de diferencias en la proporción de personas con eventos adversos graves, la proporción de personas con cualquier evento adverso, insuficiencia renal, riñón crónico enfermedad, rechazos de injertos y rechazos de injertos que requieren tratamiento entre los diferentes regímenes inmunosupresores. El metanálisis en red mostró que el número de eventos adversos fue menor con ciclosporina que con muchos otros regímenes inmunosupresores, y el riesgo de retrasplante fue mayor con ciclosporina que con tacrolimus. Ninguno de los ensayos informó el número de eventos adversos graves, la calidad de vida relacionada con la salud o los costos.

En el Anexo 7, se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

Tabla 16. Resultados para el metaanálisis en red

Comparación	Desenlace	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red
Ciclosporina A versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	1176 paciente de 8 ensayos HR 1.10 (0.56 a 2.34)	HR 1.02 (0.11 a 13.80)	HR 1.12 (0.73 a 1.81)
Ciclosporina A más azatioprina versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	202 pacientes de 2 ensayos HR 1.31 (0.05 a 31.94)	HR 1.11 (0.68 a 1.89)	HR 1.34 (0.55 a 2.98)
Ciclosporina A más azatioprina Glucocorticoides versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	Sin comparación directa	HR 10.87 (0.34 a 1191.54)	HR 9.40 (0.28 a 2375.59)
Ciclosporina A más Glucocorticoides versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	Sin comparación directa	HR 0.69 (0.24 a 1.82)	HR 0.70 (0.24 a 1.90)
Ciclosporina A más micofenolato Glucocorticoides versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	Sin comparación directa	HR 14.66 (0.24 a 1988.23)	HR 11.01 (0.16 a 3226.01)
Everolimus versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	474 pacientes de 1 ensayo HR 1.62 (0.73 a 3.99)	HR 1.99 (0.40 a 9.40)	HR 1.63 (0.66 a 4.60)
Tacrolimus azatioprina versus tacrolimus	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	97 pacientes de 1 ensayo Comparación directa: HR 0.46 (0.17 a 1.15)	Comparación indirecta: HR 1.67 (0.69 a 4.25)	HR 0.46 (0.12 a 1.67)
Tacrolimus everolimus versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	488 pacientes de 1 ensayo HR 1.43 (0.63 a 3.38)	HR 1.73 (0.43 a 10.21)	HR 1.41 (0.44 a 4.73)
Tacrolimus Glucocorticoides versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	No comparación directa	HR 0.54 (0.16 a 1.98)	HR 0.60 (0.14 a 2.30)
Tacrolimus micofenolato Glucocorticoides versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	195 pacientes un ensayo HR 0.58 (0.14 a 1.91)	HR 0.38 (0.05 a 2.93)	HR 0.53 (0.13 a 1.87)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Comparación	Desenlace	Estimación directa	Estimación indirecta	Estimación de la red
Tacrolimus más sirolimus versus tacrolimus:	Mortalidad en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	222 pacientes un ensayo HR 2.76 (1.30 a 6.69)	HR 0.49 (0.14 a 1.60)	HR 2.82 (0.80 a 9.56)
Tacrolimus más sirolimus versus tacrolimus	Pérdida del injerto en el seguimiento máximo: 6 meses a 144 meses	Un ensayo; 222 participantes. HR 2,34; IC del 95%: 1,28 a 4,61)	ND	
Everolimus versus tacrolimus: odds ratio	Eventos adversos graves (proporción): 6 meses a 144 meses	ND	ND	(OR) 1,40 (95% IC 0,98 a 2,03)
Everolimus más versus tacrolimus:	Eventos adversos graves (proporción): 6 meses a 144 meses	ND	ND	OR 1,21 (95% IC 0,85 a 1,75);
Everolimus más versus tacrolimus everolimus:	Eventos adversos graves (proporción): 6 meses a 144 meses	ND	ND	OR 0,86 (95% IC 0,60 a 1,24)
Tacrolimus más más micofenolato y más Glucocorticoides y más tacrolimus micofenolato	Enfermedad renal crónica: 6 meses a 144 meses	(OR 0,38; IC del 95%: 0,11 a 1,17).	ND	ND
La ciclosporina A en comparación con tacrolimus	Retrasplante: 6 meses a 144 meses	ND	ND	HR 3,08, 95% IC 1,13 a 9,90),
Tacrolimus más más micofenolato en comparación con más Glucocorticoides y más tacrolimus micofenolato	Retrasplante: 6 meses a 144 meses	ND	ND	HR 0,03, 95% IC 0,00 a 0,90)

Fuente: elaboración propia a partir de Rodríguez-Perálvarez M et al, del 2017(62)
Abreviaturas: ND No disponible

La RSL de Guan et al, de 2019 (54), incluyó 8 ECAS, para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con everolimus combinado con tratamiento reducido de inhibidores de la calcineurina (ICN) en comparación con tratamiento estándar ICN, en receptores de trasplante de hígado. Los principales desenlaces incluyen rechazo agudo comprobado por biopsia (BPAR), pérdida del injerto, muerte, función renal y posibles eventos adversos (infección, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e hipertensión). La función renal mejoró en aquellos que recibieron everolimus, pero los eventos adversos fueron mayores también en el grupo de que recibió everolimus. En el Anexo 7, se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

Tabla 17. Características de las intervenciones y resultados principales de Guan et al, de 2019.

Estudio	Comparación	BPAR	Pérdida del injerto	Muerte	Función renal	Eventos adversos
Guan et al, de 2019 (54)	Everolimus más tratamiento reducido de ICN vs tratamiento estándar (ICN)	8 ECAS (EVR: n= 95/851; Control: n= 78/719)	7 ECAS (EVR: n= 15/780; Control: n=11/658)	7 ECAS (EVR: n= 51/767; Control 38/673)	6 ECAS (EVR: n=927; Control: n=611)	4 ECAS (EVR: n=388/548; control: n=295/485)
	Medida de efecto	RR = 0,88, IC95%: 0,67 a 1,17, p = 0,38. El tratamiento no influencio en su incidencia.	No aumenta el riesgo (RR = 0,91, IC95%:0,43-1,92, p = 0,80)	RR = 1,01; IC95%: 0,69 a 1,50; p = 0,94	TFG: elevada en 5,59. IC95%: 2,17 a 9,01, p = 0,001	Aumenta probabilidad en 22%. RR = 1,22, IC95%: 1,04 a 1,42, p = 0,01

BPAR: rechazo agudo comprobado por biopsia

Fuente: elaboración propia a partir de Guan et al, de 2019 (54).

La RSL de Bzeizi et al, publicada en 2021(55), incluyó 7 ECAS, para comparar la eficacia y seguridad del tacrolimus de liberación prolongada una vez al día en comparación con el tacrolimus dos veces al día en pacientes con trasplante de hígado. Los principales desenlaces incluyen rechazo agudo comprobado por biopsia (BPAR), infección e incidencia de eventos adversos, con un seguimiento mayor o igual a 12 meses, sin evidenciar diferencias en estos desenlaces entre ambos grupos. En el Anexo 7, se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

Tabla 18. Características de las intervenciones y resultados principales de Bzeizi et al, 2021.

Estudio	Comparación	BPAR	Infección	Reacción adversa al medicamento
Bzeizi et al, 2021(55)	Tacrolimus de liberación prolongada 1v/día vs tacrolimus 2v/ día	2 ECAS	5 ECAS	5 ECAS
	Medida de efecto	En análisis agrupado indicó una tasa similar en ambos grupos: RR 1,06, IC 95%: 0,84-1,34, n = 758, I2 = 0%	RR 1.12 (IC95% 0.86-1.47; p: 0.39)	RR 1.26 (IC95% 1.00-1.59; p: 0.05)

Fuente: elaboración propia a partir de Bzeizi et al, 2021(55).

La RSL de Bzeizi, publicada en 2021 (56), incluyó 8 ECAS, para evaluar la eficacia y seguridad del everolimus en monoterapia o en combinación con tacrolimus de

exposición reducida, en comparación con terapia estándar (inhibidores de calcineurina en monoterapia) después del trasplante de hígado. Las medidas para los desenlaces evaluados incluyen cambio en la función renal medida por la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), rechazo agudo por biopsia tratada (tBPAR), índice de actividad de rechazo confirmado (RAI) mayor o igual al grado 3, según los criterios de Banff después del tratamiento con terapia antirrechazo; pérdida del injerto, mortalidad, eventos adversos del tratamiento y trombosis de la arteria hepática; con seguimiento a los 6, 12, 24, 36 y 60 meses. En el Anexo 7 se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

Tabla 19. Características de las intervenciones y resultados principales de Bzeizi et al, 2021.

Estudio	Comparación	Función renal (eGFR)	tBPAR	Pérdida del injerto y trombosis de la arteria hepática	Mortalidad	Eventos adversos
Bzeizi, 2021(56)	EVR vs Eliminación de ICN	6 ECAS	7 ECAS	4 ECAS	7 ECAS	3 ECAS (n=697/596)
Medida de efecto	EVR vs Eliminación de ICN	DM: 20,33 ml / min (6 meses), 14,57 ml / min (12 meses), 9,47 ml / min (24 meses), 16,30 ml / min (36 meses) y 11,70 ml / min (60 meses). Mejora de 17.03 mL / min (2 mg EVR) y 9.16 mL / min (3 mg EVR).	1.59 (12 meses), 2.06 (24 meses), 1.87 (36 meses) y 12.58 (60 meses) veces más probabilidades de sufrirlo. En análisis de subgrupos EVR mostró mayor probabilidad del evento a 2 mg (p <0,05).	Las tasas de pérdida del injerto e incidencia de HAT fueron similares (p> 0,05) entre los grupos en ambos esquemas para todas las dosis y en todos los puntos temporales	Dosis 2 mg de EVR tasa de mortalidad mayor en comparación con grupo control (OR = 2,06; p = 0,04)	Similar entre los grupos en todos los puntos temporales. Grupo de tratamiento en dosis de 3 mg (OR = 1,95; p = 0,03)
	EVR vs. reducción de ICN	4 ECAS	4 ECAS	4 ECAS	4 ECAS	3 ECAS (n=591/596)
Medida de efecto	EVR vs. reducción de ICN	DM 8.55 mL/min (6 meses), 6.90 mL/min (24 meses), y	0.48 (12 meses), 0.43 (24 meses), y 0.40 (36 meses) veces menos probabilidad de	Las tasas de pérdida del injerto e incidencia de HAT fueron similares	La dosis no tuvo efecto en este grupo.	Grupo de tratamiento OR 2,37 (p <0,001) veces mayor (12 meses) y 1,81 (p =

Estudio	Comparación	Función renal (eGFR)	tBPAR	Pérdida del injerto y trombosis de la arteria hepática	Mortalidad	Eventos adversos
		15.20 mL/min (36 meses). Incremento o significativo eGFR con EVR a 1 mg (DM 9,22 ml / min); 2 mg (DM 7,71 ml / min) ($p < 0,01$); y 4 mg, (DM 1,44 ml / min ($p > 0,05$))	sufrirlo. En análisis de subgrupos EVR mostró menor probabilidad del evento a 2 mg (OR = 0,48; $p = 0,00$).	($p > 0,05$) entre los grupos en ambos esquemas para todas las dosis y en todos los puntos temporales		0,01) veces mayor (24 meses)

Fuente: elaboración propia a partir de Bzeizi, 2021(56). Diferencia de medias (DM)

Fase de rechazo

No se encontró evidencia para las intervenciones planteadas en la fase de rechazo.

4.2.3.2 Evaluación de la seguridad

Fase de inducción

El ECA de Lupo et al. publicado en 2008 (39) ($n=47$), comparó la seguridad del basiliximab vs. esteroides (hidrocortisona) y reportó dos desenlaces de seguridad con mediana de seguimiento de 21,6 meses: la frecuencia de infecciones siendo mayor en el grupo de esteroides (9/21; 42,85%) vs. basiliximab (10/26; 38,46%); y complicaciones médicas (intolerancia a la glucosa y obesidad) presentándose en el 19,04% y el 15,38% para esteroides y basiliximab, respectivamente.

La RSL con metaanálisis en red de Best LMJ y col publicada en el 2020 (12) reportó un desenlace de seguridad para dos comparaciones diferentes. La primera de ellas corresponde glucocorticoides comparado con Inmunoglobulina antitímocítica más glucocorticoides, para la cual se reporta razón de densidad de incidencia de eventos adversos graves de 0.63 (0.39 a 1.02). La segunda comparación es metilprednisolona intravenosa 500 a 1000 mg comparado con Basiliximab IV 20 mg más glucocorticoides (metilprednisolona intravenosa 500 a 1000mg) para la que se reportó un OR 1.00 (0.67 a 1.47) para eventos adversos graves dentro de los 6 meses posteriores al cese de la intervención, presentados entre los 3 a 76 meses (mediana de seguimiento: 12 meses). En la Tabla 11 y la Tabla 12 se presentan de manera detallada los resultados principales.

Fase de Mantenimiento

La RSL de Glover, et al 2016 (53) comparó la seguridad de la conversión a mTORi y esteroides versus mantener la inmunosupresión con ciclosporina o tacrolimus más micofenolato y esteroides (grupo ICN). Se reportó hasta 1 año después de la aleatorización, un desenlace de seguridad general y varios específicos:

- La interrupción del estudio debido a eventos adversos grupo mTORi 273/1055 versus 102/861 (RR, 2,17; IC95%, 1,38- 3,44; I², 63%) hasta 1 año después de la aleatorización. Se reportó en 10 ensayos con alto riesgo de sesgo por ser estudios de etiqueta abierta.
- En comparación con los pacientes en continuación con ICN, los que se convirtieron a mTORi tenían un mayor riesgo de hiperlipidemia (4,7% y 26,5%, respectivamente; RR 4,81; IC95% 3,06-7,55; I² 0%), hipercolesterolemia (4,9% y 22,8%, respectivamente; RR, 4,18; IC95%, 1,79-9,75; I², 57%), necesidad de una nueva terapia con estatinas (7,4% y 16,1% respectivamente; RR, 1,77; IC95%, 0,65-4,86; I²=8%), erupción cutánea (3,4% y 23,1%, respectivamente; RR, 5,58; IC95%, 3,45-9,02; I², 0%), ulceración de la boca (0,7% y 13,3%, respectivamente; RR, 10,18; IC95%, 4,26-24,33; I², 0%), proteinuria (1,0% y 4,1%, respectivamente; RR, 3,19; IC95%, 1,40-7,28; I², 0%) y edema (9,0% y 20,1%, respectivamente; RR, 2,08; IC95%, 1,58-2,74; I², 0%). Hubo una tendencia hacia un mayor riesgo de infecciones en el grupo de conversión de mTORi (47,4% en comparación con 38,0% de los pacientes mantenidos con ICN; RR, 1,18; IC95%, 0,98-1,43; I², 52%). No hubo diferencias en cuanto al riesgo de requerir terapia de reemplazo renal (RR, 0,48; IC95%, 0,21-1,11; I², 19%). En la Tabla 13 el Anexo 7 se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

La RSL de Muduma G et al, 2016 (57) comparó la seguridad de la ciclosporina versus tacrolimus, como régimen inmunosupresor primario, en pacientes adultos receptores del primer trasplante con diferentes combinaciones de micofenolato, azatioprina y corticosteroides. Se reportaron dos desenlaces de seguridad:

Por un lado, la incidencia de hipertensión en cuatro estudios, en los que 232 de 715 pacientes con ciclosporina tenían hipertensión después de 12 meses, en comparación con 181 de 709 pacientes con tacrolimus, lo que resultó en un RR de 1,26 a favor de tacrolimus (IC95%: 1,07 –1,47), I² del 0%.

Por otro parte, la incidencia de diabetes de nueva aparición después del trasplante (NODAT) a los 12 meses, se informó en cinco de los estudios, con 101 de 748 pacientes con ciclosporina en comparación con 168 de 733 con tacrolimus que experimentaron NODAT después del trasplante, lo que resultó en un índice de riesgo NODAT significativo de RR= 0,60 (IC95%: 0,47-0,77) para ciclosporina en relación con tacrolimus, I² del 10%. En el Anexo 7, se presentan de manera detallada las características de las intervenciones y resultados principales.

La RSL de Tustumi F et al, publicada en 2021 (59) comparó la seguridad del tacrolimus + micofenolato de mofetilo (MMF) versus tacrolimus y adicionalmente tacrolimus + MMF vs. ciclosporina + MMF, se reportó dos desenlaces de seguridad:

Para la comparación micofenolato de mofetilo y tacrolimus vs. tacrolimus se reportó con un seguimiento de 27,7 meses la frecuencia para eventos adversos en 225 participantes 64/111(57.7%) vs. 80/114(70.2%); Diferencia de riesgos (DR=0.7; p=0.66).

Respecto a micofenolato de mofetilo y tacrolimus vs. ciclosporina+ micofenolato de mofetilo con seguimiento: 27,7 se reportaron eventos adversos en 26/58(44.8%) vs. 30/70(47.1%) respectivamente, de 128 participantes (2 ensayos clínicos; DR=0.7; p=0.37).

La RSL y metaanálisis en red de Rodríguez-Perálvarez M et al, 2017 (60) reportó las medidas de riesgo de eventos adversos para tres esquemas de tratamiento de comparación directa (seguimiento 6 meses a 144 meses; 719 participantes): everolimus versus tacrolimus, everolimus más tacrolimus versus tacrolimus y everolimus más tacrolimus versus everolimus. El riesgo no fue diferente entre los grupos. Para ver detalle del reporte de eventos adversos ver Tabla 16.

La RSL de Guan et al, de 2019 (54), que evaluó evaluar la eficacia y seguridad de la terapia con everolimus combinado con tratamiento reducido de inhibidores de la calcineurina (ICN) en comparación con tratamiento estándar ICN; reportó 2 desenlaces principales de seguridad:

- Muerte: (RR = 1,01; IC95%: 0,69 a 1,50; p = 0,94)

Evento adverso: aumenta probabilidad en 22% (RR=1,22; IC95%: 1,04 - 1,42; p=0,01). Se reportan medidas agregadas específicamente para los siguientes eventos diabetes mellitus con RR 0,47 (IC95% 0,26, 0,85), hiperlipidemia con RR 4,23 (IC 95% 2,08, 8,60) e hipercolesterolemia con RR 3,49 (IC95% 2,02, 6,04), no se encontró asociación para infección (no asociado con una alta incidencia según régimen: RR 1.05 (IC95% 0.83, 1.32), hipertensión con RR 1,14 (IC 95% 0,86, 1,51) e insuficiencia renal con RR 0,63 (IC 95% 0,35, 1,14).

La RSL de Bzeizi, publicada en 2021 (55), que evaluó la eficacia y seguridad del tacrolimus de liberación prolongada una vez al día en comparación con el tacrolimus dos veces al día; reportó 2 desenlaces de seguridad infección: RR 1.12 (IC95% 0.86-1.47; p: 0.39) y reacción adversa a medicamentos: RR 1.26 (IC95% 1.00-1.59; p: 0.05).

La RSL de Bzeizi, publicada en 2021 (56), que evaluó la eficacia y seguridad del everolimus en monoterapia o en combinación con tacrolimus de exposición reducida, en comparación con terapia estándar (inhibidores de calcineurina en monoterapia); reportó 2 desenlaces de seguridad por comparación:

Para la primera comparación de everolimus (EVR) vs. eliminación de inhibidores de calcineurina (ICN), se encontró una tasa de mortalidad mayor en comparación con

grupo control (OR = 2,06; p = 0,04), para eventos adversos del tratamiento se encontró una frecuencia similar entre los grupos en todos los puntos temporales.

Para la comparación EVR vs. reducción de ICN, no se reportó diferencias en cuanto mortalidad y para eventos adversos del tratamiento se reportó en el grupo de tratamiento un OR de 2,37 a los 12 meses y de 1,81 a los 24 meses.

Para cada RSL evaluada e incluida, se analizaron los ECA que fueron evaluadas para obtener los resultados en cada una de las comparaciones. Los resultados de la evaluación de riesgo de sesgos, síntesis de evidencia y perfiles de evidencia para cada uno y para las RSL se encuentran en los Anexos 6, 7 y 8, respectivamente.

Fase de rechazo

No se encontró evidencia para las intervenciones planteadas en la fase de rechazo.

5 Evaluación económica

En esta sección se realiza un análisis económico que tiene en cuenta el uso de recursos consumidos (costos) y las ganancias en salud de los esquemas de tratamiento inmunosupresor para el trasplante hepático. Es importante aclarar que, en este análisis, se tienen en cuenta, exclusivamente, las intervenciones que tienen indicación INVIMA específica para trasplante hepático.

Luego de completar la evaluación de efectividad y seguridad, y teniendo en cuenta estos requerimientos de tipo normativo, solo se realizó evaluación económica para la terapia de mantenimiento. Las demás fases del tratamiento, inducción y rechazo no tienen evaluación económica debido a que:

1. Aunque la fase de inducción fue considerada en el estudio del posicionamiento, no fue posible realizar la evaluación económica por dos razones. La primera, es el filtro de las alternativas a evaluar dado que algunas de las que se encuentran definidas en los esquemas de tratamiento no contaban con indicación INVIMA, como es el caso de basiliximab. Y la segunda razón, corresponde a la falta de evidencia en cuanto a las alternativas con indicación INVIMA para alimentar el modelo de decisiones.
2. En cuanto a la fase de rechazo, no se realizó posicionamiento pues en la búsqueda sistemática de literatura no se encontró evidencia disponible para evaluar las intervenciones planteadas en esta fase. Esto está explicado por que la terapia de rechazo es específica a la historia clínica de cada paciente lo cual dificulta las comparaciones entre las alternativas.

De esta forma, la fase de mantenimiento es la única que cumplió con los criterios para realizar una evaluación económica; se presenta la información de la fase

inducción por trazabilidad del proceso realizado en dicha fase. A continuación, se detalla la metodología, insumos y resultados para el análisis económico de este posicionamiento.

5.1 Metodología

5.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

En el desarrollo de la evaluación económica se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la razón de costo efectividad de metilprednisolona IV, hidrocortisona IV, inmunoglobulina antitimocítica (conejo) combinado con metilprednisolona IV e inmunoglobulina antitimocítica (conejo) combinado con hidrocortisona IV en la terapia de inducción para los pacientes receptores de trasplante hepático?
2. ¿Cuál es la razón de costo efectividad de los inhibidores de calcineurina combinados con antimetabolitos con y sin corticosteroides, los inhibidores de la calcineurina con y sin corticosteroides, los inhibidores mTOR con y sin corticosteroides, los inhibidores de la calcineurina combinados con inhibidores mTOR con y sin corticosteroides, y los inhibidores mTOR combinados con antimetabolitos con y sin corticosteroides en la terapia de mantenimiento para los pacientes receptores de trasplante hepático?

Estas preguntas de investigación se derivan de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y siguen la estructura estándar definida en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económica del IETS (63).

Los componentes de esta pregunta fueron presentados, discutidos y refinados con expertos clínicos invitados a participar en este proceso. Para estos se llevaron a cabo, cuatro paneles de expertos: El 22 de julio del 2021 se construyeron las preguntas de investigación del posicionamiento y su alcance; El 23 de septiembre del 2021, desde el componente económico, se construye una propuesta para el modelo de decisiones y se identifican los desenlaces relevantes a considerar; El 20 de octubre del 2021 se presentan y validan los insumos que se usarán en el análisis y finalmente, el 17 de noviembre del 2021 se muestra la forma como serán presentados los resultados

5.1.1.1 Población objetivo

El trasplante hepático (TH) se encuentra entre las opciones terapéuticas para el manejo de pacientes que padecen enfermedades hepáticas agudas y crónicas, progresivas e irreversibles, no curables con otros métodos, y con una esperanza de vida menor a la esperada con el trasplante. La falla hepática fulminante aguda (8%), falla hepática metabólica (6%), hepatocarcinoma (15%), patología colestásica

(10%), y la cirrosis y sus complicaciones (57%) como varices hemorrágicas, ascitis, síndrome hepatorenal y encefalopatía, son la indicación más frecuente para el trasplante de hígado en pacientes adultos (8). En términos generales, la supervivencia a 5 años es del 69% con el trasplante de hígado (8).

Para el año 2018, en Colombia, se reportaron un total de 252 trasplantes de hígado, lo cual implica una tasa de 5,07 personas por millón de población (p.m.p.). De estos trasplantes, 201 (79,8%) son de donantes cadavéricos y 51 (20,2%) de donantes vivos (64). De manera similar, en el 2019 se registran 261 trasplantes hepáticos, es decir, una tasa de 5,24 p.m.p; y en el 2020, 194 trasplantes con una tasa de 3,91 p.m.p. (64).

Según el informe anual de red de donación de trasplantes del 2018, de los trasplantes hepáticos con donante cadavérico el 55,4% son hombres y el 44,6% mujeres. Además, la edad media de estos pacientes es de 48 años. En cuanto a los receptores de donante vivo, el 52,9% son mujeres y el 47,1% hombres. La edad media de estos es de 7 años de edad (64).

Los pacientes que son sometidos a un trasplante de hígado deben tomar medicamentos inmunosupresores por el resto de la vida. El objetivo de los inmunosupresores es que el paciente tolere el órgano extraño mientras se minimizan los riesgos asociados como infecciones y malignidades.

La Tabla 20 presenta la definición de la población y las fases de tratamiento que se definieron para la evaluación económica.

Tabla 20. Población indicada de acuerdo con cada fase de tratamiento

Población	Fase de tratamiento
Pacientes adultos candidatos a trasplante de hígado	Terapia de inducción
	Terapia de mantenimiento

Fuente: Elaboración propia

5.1.1.2 Alternativas de evaluación

Dentro de la evaluación económica se consideran únicamente los medicamentos con intervención INVIMA. Siendo así, el tratamiento de inmunosupresión estudiado en la fase de inducción se da en terapia combinada, mientras que en la fase de mantenimiento se puede dar en terapia triple, doble y monoterapia, como se observa en la Tabla 21.

Para la fase de inducción no se incluyen los esquemas de tratamiento en terapia doble que combinan un anticuerpo monoclonal con un corticosteroide. Por ejemplo, basiliximab dado que no cuenta con indicación INVIMA para trasplante de hígado (ver sección 3.2). De esta forma, en la terapia de inducción se propuso evaluar dos opciones terapéuticas con distintos esquemas de tratamiento: terapia con corticoides en monoterapia (metilprednisolona IV o hidrocortisona IV) y terapia con anticuerpos policlonales (inmunoglobulina antitímocítica) combinado con

corticosteroides (metilprednisolona IV o hidrocortisona IV). La síntesis de la evidencia clínica no cuenta con información disponible que permita comparar estos esquemas de inducción con indicación INVIMA entre ellos. Por lo tanto, no se realiza evaluación económica para esta fase.

Por su parte, para la fase de mantenimiento se evaluaron treinta y uno esquemas de tratamiento, que se pueden clasificar en cinco conjuntos según los grupos terapéuticos: *i)* inhibidor de calceurina combinado con antimetabolito con y sin corticosteroides (prednisolona o prednisona), *ii)* inhibidor de calceurina con y sin corticosteroides (prednisolona o prednisona), *iii)* inhibidor mTOR con y sin corticosteroides (prednisolona o prednisona), combinado con antimetabolito con y sin corticosteroides (prednisolona o prednisona), *iv)* inhibidor de calceurina combinado con inhibidor mTOR con y corticosteroides (prednisolona o prednisona), *v)* inhibidor mTOR combinado con antimetabolito con y sin corticosteroide (prednisolona o prednisona).

Las alternativas de evaluación, que fueron objeto de análisis se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico

Fase de tratamiento	Grupo terapéutico	Medicamento
Terapia inducción	Corticosteroides	Metilprednisolona IV
		Hidrocortisona IV
	Anticuerpos policlonales + corticosteroides	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + metilprednisolona IV
		Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + hidrocortisona IV
Mantenimiento	ICN + Antimetabolito + Corticosteroide	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + prednisolona
		Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + prednisona
		Ciclosporina + azatioprina + prednisolona
		Ciclosporina + azatioprina + prednisona
		Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + prednisolona
		Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + prednisona
		Tacrolimus + azatioprina + prednisolona
		Tacrolimus + azatioprina + prednisona
	ICN + Antimetabolito	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo
		Ciclosporina + azatioprina
		Tacrolimus + micofenolato de mofetilo
		Tacrolimus + azatioprina
	ICN + Corticosteroide	Ciclosporina + prednisolona
		Ciclosporina + prednisona
		Tacrolimus + prednisolona
		Tacrolimus + prednisona
	ICN (monoterapia)	Ciclosporina
		Tacrolimus
	imTOR + Corticosteroide	Everolimus + prednisolona
		Everolimus + prednisona
	imTOR (monoterapia)	Everolimus
	ICN + imTOR + Corticosteroide	Tacrolimus + everolimus + prednisolona
		Tacrolimus + everolimus + prednisona
	ICN + imTOR	Ciclosporina + everolimus
		Tacrolimus + everolimus

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido de hígado

	imTOR + Antimetabolito + Corticosteroide	Everolimus + micofenolato de mofetilo + prednisolona
		Everolimus + micofenolato de mofetilo + prednisona
		Everolimus + azatioprina + prednisolona
		Everolimus + azatioprina + prednisona
	imTOR + Antimetabolito	Everolimus + micofenolato de mofetilo
		Everolimus + azatioprina

Fuente: elaboración propia

Puesto que no todos los esquemas de tratamiento contaron con información disponible para el cálculo de la probabilidad de rechazo agudo y supervivencia (o mortalidad) de los pacientes, en el análisis económico se evaluará un subgrupo de las alternativas solo de la terapia de mantenimiento.

De acuerdo con esta limitación, en la Tabla 22 se presentan las alternativas de evaluación por grupos de comparación como se presentaron en la evidencia disponible. Estas alternativas corresponden a aquellas para las que fue posible extraer la información necesaria para alimentar el modelo de decisiones como se detalla más adelante en este documento.

Tabla 22. Grupos de evaluación según la evidencia disponible

Grupos	Alternativas de evaluación
Grupo 1	Tacrolimus + corticosteroides
	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides
Grupo 2	Ciclosporina + prednisolona/prednisona
	Tacrolimus + prednisolona/prednisona
Grupo 3	Tacrolimus + corticosteroides
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo
Grupo 4	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo de mofetilo+ corticosteroides
Grupo 5	Ciclosporina + azatioprina + prednisona
	Tacrolimus + azatioprina + prednisolona
Grupo 6	Tacrolimus + corticosteroides
	Everolimus + tacrolimus*(dosis reducida) + corticosteroides

Fuente: elaboración propia

5.1.1.3 Desenlaces

Los desenlaces en salud se evalúan con supervivencia de los pacientes expresados en años de vida ganados (AVG).

5.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento

En Colombia, según un estudio realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005-2013 del programa de trasplantes, se establece que la tasa de supervivencia de los

pacientes receptores del trasplante hepático es de 90,91% al año, 83,64% a los tres años y 79,18% los cinco años (65)⁴.

Debido a que se realizó evaluación económica para la terapia de mantenimiento, para este caso se consideró un horizonte temporal de 10 años con ciclos de un mes de duración. La duración del ciclo está dada por un tiempo que permita describir el tránsito de los pacientes del estado de rechazo agudo hacia otros eventos adversos o eventos en salud. Así mismo, el horizonte temporal es lo suficientemente largo para incluir el impacto de los desenlaces en salud identificados. Se emplea una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5% anual para el caso base (66).

Para la terapia de inducción, no se incluyó horizonte temporal, sin embargo, la temporalidad de las dosis de cada alternativa para el cálculo del costo del tratamiento farmacológico fue consideradas a partir de la literatura y consulta a expertos. Esta información se presenta en detalle en la sección 3.4.

5.1.1.5 Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, que en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

5.2 Métodos de modelación

5.2.1.1 Revisión sistemática de literatura económica

Para estimar los costos y resultados esperados de las alternativas de comparación, se diseñó un modelo analítico para cada fase del tratamiento y grupo terapéutico propuesto que refleje la historia natural de la enfermedad, su relación con las alternativas de comparación, y que permitiera incorporar la evidencia relevante. Para ello, se realizó una revisión sistemática de la literatura de evaluaciones económicas publicadas.

Las búsquedas se realizaron en los repositorios bibliográficos de Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), NICE, PubMed y Ovid (EMBASE y Medline). En las cuales, se emplearon términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías evaluadas. En el Anexo 9 y 10 se presentan los protocolos de búsqueda aplican para cada repositorio y el flujograma PRISMA con el avance en la síntesis del proceso de selección, respectivamente (66).

Se identificaron 849 documentos únicos, que fueron revisados a partir de título y resumen y de los cuales se excluyeron 662 estudios. Estos documentos no se tuvieron en cuenta dado que no eran evaluaciones económicas, la población y las alternativas evaluadas eran diferentes a la del objeto del análisis, eran resúmenes o estaban disponibles en idiomas diferentes al inglés o español.

⁴ La Fundación Cardioinfantil, la IPS con mayor participación en este tipo de trasplantes en el país.

De esta forma, se obtuvieron 25 referencias potenciales para evaluar en texto completo. Después de hacer la revisión se descartaron 23 referencias dado que no eran evaluaciones económicas, la población era diferente a la del análisis, no estaban asociadas a los grupos terapéuticos, eran resúmenes o no estaban disponible en texto completo, la modelación requiere de bases de datos de pacientes no disponibles o implementa estructuras privadas o comerciales.

Es así como, se seleccionaron dos estudios de costo-utilidad. Ambos fueron realizados desde la perspectiva del pagador de salud y utilizaron un modelo Markov. El primer estudio de Muduma y otros (2016) (67) fue realizado para el Reino Unido en el que se comparó ciclosporina, tacrolimus de liberación prolongada y tacrolimus de liberación inmediata, el modelo de decisión tiene en cuenta tres estados de salud: vivo con primer trasplante, vivo después de re-trasplante y muerte; se consideró el riesgo de rechazo agudo dentro cada estado de salud y las tasas de supervivencia de los pacientes se estimaron basadas en un análisis de Kaplan Meier para un periodo de 25 años, el cual fue el horizonte temporal considerado en el análisis. Los resultados concluyeron que el tacrolimus de liberación prolongada es costo-efectivo con comparación con tacrolimus de liberación inmediata y la ciclosporina para el tratamiento de inmunosupresión después de trasplante de hígado.

El segundo estudio, de Bianic y otros (2016) (68) realizó un análisis para Italia del everolimus combinado con una dosis reducida de tacrolimus comparado con la dosis estándar de tacrolimus. Como se mencionó, usan un modelo Markov, que, a diferencia del otro estudio, tienen en cuenta las complicaciones relacionadas con el hígado que llevan a pérdida del injerto y las complicaciones relacionadas con el riñón que pueden llevar a enfermedad renal terminal. Los resultados evidenciaron que la estrategia de everolimus combinada con dosis reducida de tacrolimus es costo-efectiva en comparación con la dosis estándar en monoterapia del tacrolimus.

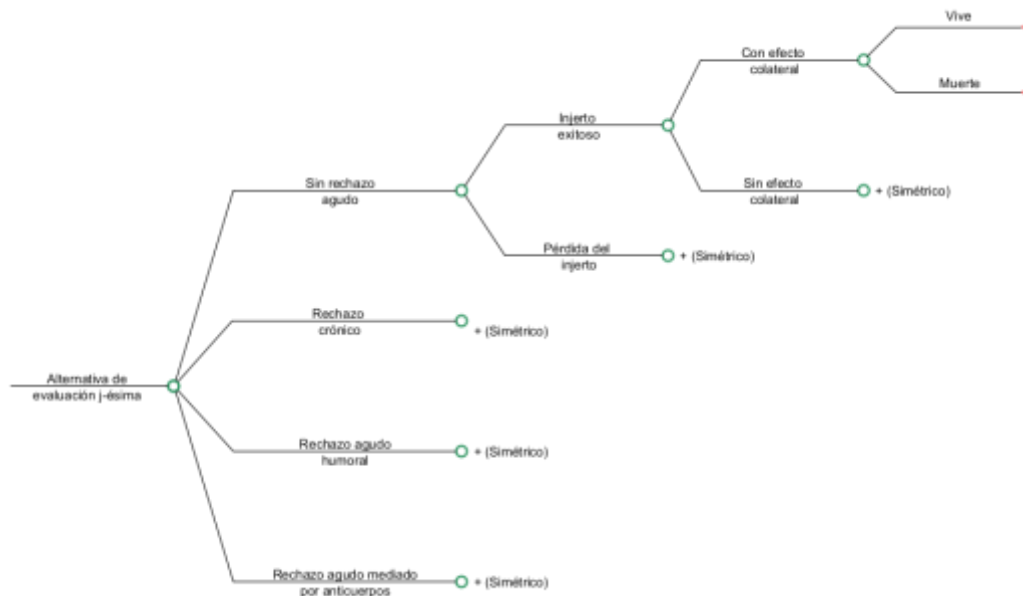
5.2.1.2 Modelo de decisión

La evaluación económica se realizó para la terapia de mantenimiento. Sin embargo, a continuación, también se presenta el modelo de decisiones para la terapia de inducción, con el objetivo de evidenciar el trabajo realizado para concluir que no es posible alimentar el modelo.

Fase de inducción

Para la fase de inducción se propuso un modelo de decisión tipo árbol de decisiones presentado en la Figura 3. Este modelo inicia con los pacientes en terapia de inducción, en donde se evalúan los esquemas de tratamiento que se pueden dar en esta fase. En los tres primeros brazos del árbol se puede desarrollar una condición relacionada con el rechazo agudo, rechazo crónico o no presentar rechazo. Posteriormente, se desprenden los diferentes cursos de acción que conllevan al paciente a presentar o no un injerto exitoso y a continuación, tener efectos colaterales, o por el contrario no presentarlos. Todos los cursos de acción terminan evaluando el estado de supervivencia del paciente ante los posibles eventos de salud transitados.

Figura 3. Árbol de decisión para pacientes con terapia de inducción



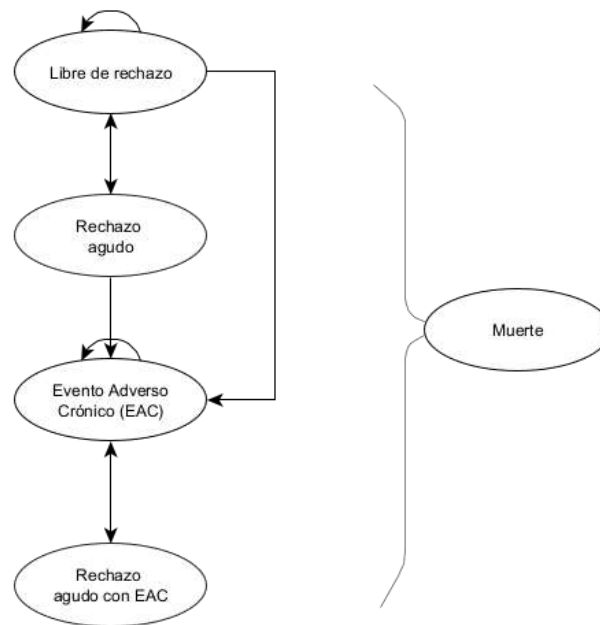
Fuente: elaboración propia

Fase de mantenimiento

Para la fase de mantenimiento se propuso un modelo de tipo Markov. Este modelo tiene cinco estados de salud: libre de rechazo, rechazo agudo, evento adverso crónico (EAC), rechazo agudo con EAC y muerte. Una vez se inicia el tratamiento los pacientes inician en el estado libre de rechazo. Posteriormente, una persona puede permanecer en dicho estado o transitar entre los demás estados como lo relacionan las flechas en la Figura 4, las cuales muestran que:

- Del estado libre de rechazo el paciente puede progresar hacia un rechazo agudo o directamente presentar un EAC (insuficiencia renal crónica, cáncer de piel, hipertensión, dislipidemia y diabetes).
- Si el paciente presenta un rechazo agudo, este puede regresar al estado libre de rechazo o también puede presentar un EAC.
- Desde un EAC, las personas pueden mantenerse o continuar hacia un rechazo agudo con EAC.
- Desde rechazo agudo con EAC, el paciente puede regresar al estado de EAC libre de rechazo.
- En cada uno de los estados de salud se puede presentar (o no) eventos adversos agudos que son: falla renal aguda, infección tracto urinario, infección por citomegalovirus (CMV) y neumonía.
- Finalmente, en cualquier estado se tiene en cuenta el riesgo de muerte.

Figura 4. Modelo de decisiones



Fuente: elaboración propia.

Para la construcción del modelo se realizaron los siguientes supuestos para tratar el déficit de evidencia como con la heterogeneidad de esta:

- Se asume independencia del efecto entre diferentes esquemas de tratamiento.
- Se asume que la probabilidad de un evento adverso es independiente de tener o no un rechazo agudo.
- Los eventos adversos individuales son independientes entre sí.
- No se tiene en cuenta la probabilidad de terminación del tratamiento por eventos adversos.
- Se asume que la probabilidad de desarrollar un evento adverso es el máximo de las probabilidades de los diferentes eventos adversos: dislipidemia, falla renal aguda, CMV, diabetes y cáncer de piel. Con la escogencia de la máxima probabilidad se cubre la posibilidad de experimentar cualquiera de los eventos adversos considerados.
- No se considera la interacción temporal entre los distintos cursos de acción.

Para los análisis de sensibilidad probabilísticos, los parámetros de las probabilidades siguen una distribución Beta(α, β) con parámetros:

$$\alpha = \frac{(1-P)P^2}{(Min-Max)/(2*1,96)^2} \text{ y } \beta = \frac{P(1-P)}{(Max-Min)/(2*1,96)^2} - \alpha$$

Y para el caso de los costos de los diferentes eventos siguen una distribución Triangular(*Inf, Sup, Med*). En estas distribuciones, *P* indica el valor puntual que toma un parámetro, *Min* y *Max* corresponden a los valores mínimo y máximo que esos parámetros pueden tomar en la distribución beta. *Inf*, *Med* y *Sup* corresponden a los valores inferior, medio y superior que los distintos costos pueden tomar y que entran en la distribución triangular.

5.2.2 Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de evaluación, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos lo que implicó hacer una revisión de GPC, protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos.

En el cálculo de los costos unitarios se usaron las bases de datos principales que reportan información de precios/costos de medicamentos y procedimientos: SISMED y Suficiencia, respectivamente (31,69). La metodología para el cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo 11.

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos del tratamiento farmacológico de las alternativas de evaluación y los eventos en salud asociados.

5.2.2.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 23 se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir del SISMED y su contraste con precio regulado o con precio de referencia de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM), los valores máximos de recobro/cobro (VMR) en la Resolución 3514 de 2019⁵ y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica⁶. Se evidencia que los valores promedio de presupuesto máximo por UMC reportados en la nota técnica para el régimen contributivo son concordantes con los VMR de la Resolución 3514 de 2019 (para vigencia 2020), y por trazabilidad, se presentan los valores de VMR; sin embargo, la base del cálculo son los valores de presupuesto máximo en la nota técnica. En el Anexo 11 se detalla la metodología del cálculo de los precios.

⁵ Resolución en la que se adoptan los valores máximos de recobro/cobro, aplicables al reconocimiento y pago de servicios y tecnologías de salud no financiadas con cargo a la UPC a partir del 1 de enero de 2020.

⁶ Nota técnica consultada en el documento “Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar - EOC, en la vigencia 2020”.

■ Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido de hígado

En la Tabla 24 se presenta el costo del tratamiento farmacológico para cada grupo terapéutico y todas las alternativas definidas en la Tabla 21 calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4 y el horizonte temporal definido para cada fase.

De acuerdo con los grupos definidos, anteriormente, en la Tabla 22 algunos esquemas están definidos en combinación con corticosteroides. Para estos casos se tomó el costo promedio de prednisona y prednisolona.

En esta sección se presentan los resultados de costos para todas las alternativas propuestas en las preguntas de investigación económica, incluyendo las alternativas de la terapia de inducción y las de terapia de mantenimiento para las cuales no fue posible realizar evaluación económica.

Tabla 23. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación

Recurso	Clasificación F.F.V.A / Forma de reconocimiento	Unidad de Medida	Costo Unitario Inferior	Costo Unitario Medio	Costo Unitario Superior	Precio regulado*	Precio VMR **	Precio PM ***
Azatioprina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 9,04	\$ 10,41	\$ 19,51	NR	NR	NR
Ciclosporina	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 97,12	\$ 110,98	\$ 116,70	NR	NR	NR
Ciclosporina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 62	\$ 63	\$ 64	\$ 85	NR	NR
Everolimus	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 22.080,68	\$ 22.201,69	\$ 22.221,56	\$ 23.825,20	NR	\$ 24.318,00
Hidrocortisona	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 1,89	\$ 2,24	\$ 2,90	NR	NR	NR
Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 22.367,89	\$ 23.198,72	\$ 23.688,70	\$ 23.982,73	NR	NR
Metilprednisolona	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 22,73	\$ 26,44	\$ 38,43	NR	NR	NR
Micofenolato de mofetilo	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 5,84	\$ 6,02	\$ 6,43	\$ 13	NR	NR
Prednisolona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 5,79	\$ 6,44	\$ 10,19	NR	NR	NR
Prednisona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 15,23	\$ 15,29	\$ 15,61	NR	NR	NR
Tacrolimus	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 94.165,41	\$ 94.165,41	\$ 94.165,41	NR	\$ 183.502,06	NR
Tacrolimus	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2.996,61	\$ 3.166,06	\$ 3.449,40	\$ 3.930,87	NR	NR
Tacrolimus	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 4.625,67	\$ 5.024,15	\$ 5.366,07	\$ 5.488,58	NR	\$ 5.477,00

*Circular 10/2020

**Resolución 3514/2019, NR: No reporta. VMR: Valor Máximo de Recobro/cobro.

*** Precio establecido en la normativa de presupuestos máximo y obtenido de la Nota Técnica Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a las Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar – EOC, en la vigencia 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social. NR: No reporta. VMR: Valor Máximo de Recobro/cobro.

Todos los costos unitarios son expresados en UMC.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SISMED

Tabla 24. Costos del tratamiento farmacológico para cada fase de tratamiento

Fase de tratamiento	Esquema	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Inducción	Hidrocortisona	\$ 2.265	\$ 2.694	\$ 3.481
	Metilprednisolona	\$ 25.003	\$ 29.081	\$ 42.273
	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + metilprednisolona IV	\$ 4.910.822	\$ 5.096.377	\$ 5.216.596
	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + hidrocortisona IV	\$ 4.888.083	\$ 5.069.990	\$ 5.177.803
Mantenimiento	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + prednisolona	\$ 3.812.109	\$ 3.919.124	\$ 4.118.149
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + prednisona	\$ 3.829.346	\$ 3.935.266	\$ 4.128.034
	Ciclosporina + azatioprina + prednisolona	\$ 1.670.972	\$ 1.750.373	\$ 2.110.071
	Ciclosporina + azatioprina + prednisona	\$ 1.688.209	\$ 1.766.516	\$ 2.119.957
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + prednisolona	\$ 8.884.462	\$ 9.538.670	\$ 10.226.262

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Fase de tratamiento	Esquema	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + prednisona	\$ 8.901.699	\$ 9.554.813	\$ 10.236.147
	Tacrolimus + azatioprina + prednisolona	\$ 7.978.962	\$ 8.644.226	\$ 9.578.192
	Tacrolimus + azatioprina + prednisona	\$ 7.996.199	\$ 8.660.369	\$ 9.588.077
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo	\$ 3.801.544	\$ 3.907.369	\$ 4.099.544
	Ciclosporina + azatioprina	\$ 1.660.407	\$ 1.738.619	\$ 2.091.466
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo	\$ 8.873.897	\$ 9.526.916	\$ 10.207.657
	Tacrolimus + azatioprina	\$ 7.968.397	\$ 8.632.472	\$ 9.559.586
	Ciclosporina + prednisolona	\$ 1.340.834	\$ 1.370.510	\$ 1.398.134
	Ciclosporina + prednisona	\$ 1.358.071	\$ 1.386.652	\$ 1.408.020
	Tacrolimus + prednisolona	\$ 7.648.824	\$ 8.264.363	\$ 8.866.255
	Tacrolimus + prednisona	\$ 7.666.061	\$ 8.280.506	\$ 8.876.140
	Tacrolimus	\$ 7.638.259	\$ 8.252.609	\$ 8.847.649
	Everolimus	\$ 18.133.757	\$ 18.233.139	\$ 18.249.453
	Ciclosporina	\$ 8.985.083	\$ 9.177.538	\$ 9.317.889
	Tacrolimus + everolimus + prednisolona	\$ 19.948.590	\$ 20.345.293	\$ 20.664.166
	Tacrolimus + everolimus + prednisona	\$ 19.965.827	\$ 20.361.436	\$ 20.674.051
	Ciclosporina + everolimus	\$ 16.784.030	\$ 16.886.612	\$ 16.911.500
	Tacrolimus + everolimus	\$ 19.938.025	\$ 20.333.539	\$ 20.645.560
	Everolimus + micofenolato de mofetilo + prednisolona	\$ 18.600.735	\$ 18.767.603	\$ 18.960.356
	Everolimus + micofenolato de mofetilo + prednisona	\$ 18.617.972	\$ 18.783.746	\$ 18.970.241
	Everolimus + azatioprina + prednisolona	\$ 16.459.598	\$ 16.598.852	\$ 16.952.278
	Everolimus + azatioprina + prednisona	\$ 16.476.835	\$ 16.614.995	\$ 16.962.163
	Everolimus + micofenolato de mofetilo	\$ 18.590.170	\$ 18.755.849	\$ 18.941.750
	Everolimus + azatioprina	\$ 16.449.033	\$ 16.587.098	\$ 16.933.673
	Everolimus + prednisolona	\$ 16.129.461	\$ 16.218.989	\$ 16.240.341
	Everolimus + prednisona	\$ 16.146.697	\$ 16.235.132	\$ 16.250.226

Fuente: elaboración propia a partir de los datos SISMED

5.2.2.2 Costos de los eventos en salud

Adicionalmente, se calculó el costo de los eventos de salud derivados de la terapia de inmunosupresión en el modelo de evaluación económica. Después de hacer una revisión de los resultados de la sección de efectividad y seguridad, y consulta a expertos clínicos, se definió el costo de tratamiento de algunos eventos en salud clínicamente relevantes y económicamente significativos. Para los eventos de efectividad se calculó el costo del manejo del rechazo agudo y para los eventos de seguridad fue calculado el costo del tratamiento para desordenes linfoproliferativos, enfermedad coronaria, cáncer de piel, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, dislipidemia, falla renal aguda, infección tracto urinario, infección por CMV, neumonía e hipertensión. La fuente de la construcción del caso tipo fue la consulta a los expertos clínicos que hicieron parte del grupo desarrollador y presentados a los expertos que participaron en el panel de validación insumos de la evaluación económica En la Tabla 25 se presenta el resumen de los costos de los eventos en salud y los eventos adversos mencionados.

Tabla 25. Costo total de los eventos en salud

Evento en salud	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Rechazo agudo	\$ 732.740	\$ 2.878.581	\$ 3.671.799
Desorden linfoproliferativos postrasplante	\$ 12.326.846	\$ 21.137.821	\$ 24.612.534
Enfermedad coronaria	\$ 5.942.218	\$ 21.652.084	\$ 29.593.560
Cáncer de piel	\$ 391.563	\$ 630.513	\$ 753.680
Dislipidemia - Hipercolesterolemia	\$ 398.866	\$ 531.581	\$ 680.824
Falla renal aguda	\$ 5.046.680	\$ 26.472.123	\$ 38.779.408
Infección por CMV	\$ 1.916.594	\$ 2.135.651	\$ 2.594.779
Neumonía	\$ 8.649.237	\$ 21.750.614	\$ 26.322.100
Infección del tracto urinario	\$ 1.342.175	\$ 1.666.599	\$ 2.067.378
Insuficiencia renal crónica (anual)	\$ 4.886.956	\$ 7.124.352	\$ 8.906.161
Diabetes Mellitus (anual)	\$ 2.008.430	\$ 2.526.469	\$ 3.235.677
Hipertensión (anual)	\$ 3.111.267	\$ 3.972.962	\$ 4.730.046

Fuente: elaboración propia

Para definir el costo del tratamiento de estos eventos en salud se utilizó una técnica de micro-costeo. En el Anexo 12 se presenta el detalle de los recursos necesarios para el tratamiento de cada uno de los eventos.

5.2.3 Probabilidades de transición

Con el propósito de definir si se contaba con la información suficiente para alimentar el modelo de decisiones se analizó la evidencia clínica sintetizada en la sección 4.1.5 y se extrajeron las probabilidades de ocurrencia de rechazo agudo, supervivencia de los pacientes y probabilidades de los eventos adversos

identificados como clínicamente relevantes y con costos estadísticamente significativos.

De esta manera, se encontró que para las terapias de tratamiento del grupo terapéutico de inducción la evidencia no cuenta con la información necesaria para desarrollar el modelo de decisiones, no reportan los desenlaces principales de efectividad como rechazo agudo y supervivencia del paciente. En el caso de mantenimiento se seleccionaron las intervenciones y comparadores para las que se reportaba información sobre los desenlaces de efectividad mencionados y algunos eventos adversos.

Estos esquemas se organizaron en diferentes grupos de evidencia, debido a que así se encontraron reportados en la literatura y los diferentes eventos en salud⁷ para los que se extrajo información como se muestra en la Tabla 22.

Las probabilidades extraídas de la síntesis de la evidencia se presentan en el Anexo 13. Las probabilidades obtenidas en la evidencia se encontraban presentadas en diferentes horizontes temporales, por lo tanto se utilizó la siguiente función exponencial para obtener el equivalente de las probabilidades en tiempo para incorporar en el modelo de decisiones.

$$1 - (1 - p)^\lambda,$$

donde $\lambda = \frac{\text{tiempo del ciclo del modelo}}{\text{tiempo de la información reportada}}.$

En la Tabla 26 se relacionan los grupos de evidencia con los esquemas evaluados en cada caso y las probabilidades que fueron incorporadas en el modelo después de ser transformadas.

Tabla 26. Probabilidades utilizadas en el modelo económico

Grupos de evidencia		Parámetros	Valor Inferior	Valor medio	Valor Superior	Fuente
1	Tacrolimus + corticosteroides	Rechazo agudo	0,000	0,025	0,068	González Pinto, 2005
		Mortalidad	0,000	0,020	0,066	
		Diabetes	0,000	0,023	0,064	
		Hipertensión	0,000	0,023	0,064	
		Insuficiencia renal aguda	0,000	0,027	0,072	
	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides	Rechazo agudo	0,003	0,101	0,199	
		Mortalidad	0,000	0,009	0,041	
		Diabetes	0,000	0,033	0,082	
		Hipertensión	0,000	0,043	0,099	
		Insuficiencia renal aguda	0,000	0,038	0,091	
2	Ciclosporina + prednisolona/prednisona	Rechazo agudo	0,000	0,028	0,079	Martin, 2004; Levy, 2006; Levy, 2014
		Mortalidad	0,000	0,013	0,027	
		Diabetes	0,000	0,013	0,029	
		Hipertensión	0,023	0,056	0,089	

⁷ Todas las comparaciones reportaron información de efectividad y seguridad ya que era la condición necesaria para poder desarrollar la evaluación económica.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Grupos de evidencia		Parámetros	Valor Inferior	Valor medio	Valor Superior	Fuente
		Infección tracto urinario	0,000	0,012	0,028	
		Infección CMV	0,000	0,011	0,026	
		Neumonía	0,000	0,006	0,016	
		Insuficiencia renal aguda	0,000	0,016	0,034	
		Dislipidemia	0,000	0,004	0,012	
		Cáncer de piel	0,000	0,001	0,006	
	Tacrolimus + prednisolona/prednisona	Rechazo agudo	0,000	0,028	0,081	
		Mortalidad	0,000	0,012	0,026	
		Diabetes	0,000	0,016	0,035	
		Hipertensión	0,012	0,042	0,072	
		Infección tracto urinario	0,000	0,000	0,003	
		Infección CMV	0,000	0,009	0,023	
		Neumonía	0,000	0,003	0,011	
		Insuficiencia renal aguda	0,000	0,013	0,030	
		Dislipidemia	0,000	0,011	0,027	
		Cáncer de piel	0,000	0,002	0,009	
3	Tacrolimus + corticosteroides	Rechazo agudo	0,000	0,002	0,017	Takada, 2013; Junge 2005
		Mortalidad	0,000	0,003	0,032	
		Mortalidad	0,000	0,003	0,022	
		Diabetes	0,000	0,023	0,102	
		Infección por CMV	0,000	0,001	0,011	
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo	Rechazo agudo	0,000	0,007	0,031	
		Mortalidad	0,000	0,004	0,023	
		Mortalidad	0,000	0,004	0,023	
		Diabetes	0,000	0,006	0,042	
		Infección por CMV	0,000	0,000	0,007	
4	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides	Rechazo agudo	0,000	0,019	0,069	Sterneck, 2000
		Mortalidad	0,000	0,009	0,044	
		Infección por CMV	0,000	0,035	0,101	
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo de mofetilo+ corticosteroides	Rechazo agudo	0,000	0,051	0,132	
		Mortalidad	0,000	0,009	0,045	
5	Ciclosporina + azatioprina + prednisona	Infección por CMV	0,000	0,032	0,097	Greig, 2003
		Rechazo agudo	0,000	0,035	0,077	
	Tacrolimus + azatioprina + prednisolona	Mortalidad	0,000	0,010	0,032	
		Rechazo agudo	0,000	0,047	0,096	
6	Tacrolimus + corticosteroides	Mortalidad	0,000	0,002	0,014	Jeng, 2018
		Rechazo agudo	0,000	0,002	0,009	
		Mortalidad	0,000	0,001	0,006	
		Hipertensión	0,000	0,006	0,019	
	Everolimus + tacrolimus*(dosis reducida) + corticosteroides	Insuficiencia renal aguda	0,000	0,003	0,013	
		Dislipidemia	0,000	0,001	0,005	
		Rechazo agudo	0,000	0,004	0,010	
		Mortalidad	0,000	0,001	0,007	
		Hipertensión	0,000	0,007	0,021	
		Insuficiencia renal aguda	0,000	0,001	0,007	

Grupos de evidencia	Parámetros	Valor Inferior	Valor medio	Valor Superior	Fuente
	Dislipidemia	0,000	0,006	0,019	

Fuente: elaboración propia

5.2.4 Desenlaces y valoración

La recomendación del Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas es seleccionar los AVAC como desenlace en salud (103). Los AVAC corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada y que permiten incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud.

Para valorar los desenlaces en salud se realizó una búsqueda de las ponderaciones de utilidad en el buscador de la Universidad de Tufts “*Center for the Evaluation of Value and Risk in Health*” (CEA Registry) con las palabras claves “*liver transplantation*” y “*acute rejection*”. La búsqueda arrojó 121 resultados de ponderaciones de utilidad. Además, después de hacer una revisión de las ponderaciones de utilidad utilizadas en las evaluaciones económicas identificadas en la revisión sistemática de la literatura se obtuvieron 5 datos de ponderaciones de utilidad.

Luego, se hizo una revisión detallada de estos resultados para determinar las fuentes primarias y los valores idénticos, mediante una estrategia de bola de nieve, donde se identificaron 6 fuentes primarias. Dado que se tienen algunos eventos comunes en salud con diferentes ponderaciones de utilidad, se realizó una revisión para evaluar algunos criterios de calidad metodológica de validez de los instrumentos empleados, la significancia de los resultados, la proximidad al presente análisis, la congruencia en los estados de salud, el tamaño de muestra, tiempo de seguimiento de la cohorte y la población de análisis. De esta forma, se excluyeron 5 estudios por tener una población diferente a la del objeto de estudio de la evaluación económica, por presentar inconsistencias en las ponderaciones de utilidad o no tener claridad sobre la escala o el instrumento usado para la medición de la calidad de vida.

Sin embargo, después de realizar el proceso mencionado anteriormente y analizar las ponderaciones de utilidad reportadas para los diferentes eventos en salud, se observa que, si bien se encuentra información de las ponderaciones de utilidad para un paciente con trasplante de hígado con diferentes comorbilidades, en diferentes rangos de tiempo y para algunos eventos como rechazo, no se encuentra información de ponderaciones de utilidad asociadas a los eventos adversos de pacientes con trasplante de hígado, ni asociados al tratamiento de inmunosupresión.

Por lo tanto, el desenlace de salud que se utilizará son los Años de Vida Ganados (AVG) que se asocia a las diferencias en la supervivencia de los pacientes para las diferentes alternativas. Además, de acuerdo con la sección 4.1.2, los AVG se constituyen como un desenlace crítico.

5.2.5 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. Con una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad (λ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (70).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso de que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (71). Para el año 2020 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 19.910.146 millones, lo que implica un umbral de costo-efectividad de \$ 59.730.438 (tomándolo como 3 veces el PIB per cápita) (72).

Además de los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos mediante simulaciones de Monte Carlo de una cohorte de 1000 pacientes y los resultados se presentan en términos de un gráfico de dispersión y la curva de aceptabilidad, como se mencionó anteriormente, para este análisis se usó la distribución beta para los valores de probabilidades y ponderaciones de utilidad y la distribución triangular para los costos, cuyos parámetros se ilustraron en las secciones anteriores.

Todas las estimaciones se realizaron en el programa R versión 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5.3 Resultados

Dadas las limitaciones de tipo metodológico relacionadas con la falta de evidencia para algunas alternativas de evaluación, en esta sección se presentan los resultados aquellas alternativas para las cuales la evidencia disponible permitió alimentar el modelo de decisiones. Estas alternativas corresponden a la terapia de mantenimiento. De esta forma, los resultados se presentan en 6 grupos de comparación presentados en la Tabla 22.

Estas limitaciones fueron discutidas con el panel de expertos clínicos, de presentación de insumos de la evaluación económica el día 19 de octubre de 2021, quienes al conocer el diseño de la evaluación final validaron la utilidad de obtener

un resultado para los grupos de evaluación por separado como se presenta en la evidencia clínica.

5.3.1 Caso base

Grupo 1: Ciclosporina + azatioprina + prednisona/prednisolona vs. Tacrolimus + prednisona/prednisolona

En los resultados del grupo 1 presentados en la Tabla 27, se observa que la ciclosporina combinada con azatioprina y corticosteroides es la alternativa con mayores AVG y costos. El cálculo de la RICE indica que un AVG adicional cuesta \$26.458.427, al comparar con el umbral de costo-efectividad la alternativa ciclosporina combinada con azatioprina y corticosteroides es la alternativa costo efectiva en comparación con tacrolimus combinado con corticoesteroides.

Tabla 27. Resultados caso base grupo 1

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	¿Es costo-efectivo?
Tacrolimus + corticosteroides (T)	\$ 59.989.746	3,198				No
Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides (C)	\$ 104.428.499	4,878	\$ 44.438.754	1,680	\$ 26.458.427	Sí

Fuente: elaboración propia

Según la evidencia derivada de la búsqueda de literatura económica, tacrolimus podría resultar una alternativa costo-efectiva en comparación con ciclosporina para el contexto del Reino Unido, con una RICE de £ 3 962 por AVAC adicional y un umbral de £ 20 000 por AVAC ganado (67). El trabajo de Muduma et al (67) comparó ciclosporina, tacrolimus de liberación prolongada y tacrolimus de liberación inmediata, si bien los esquemas no son exactamente iguales, en el caso que se compara el tacrolimus de liberación prolongada con ciclosporina, es posible encontrar diferencias en cuanto a la diferencia en costos y efectividad con relación a los resultados presentado en la Tabla 27.

En términos de efectividad, el trabajo para Reino Unido encontró que el tacrolimus de liberación prolongada tenía 1,17 AVAC más que ciclosporina, mientras que en este caso la diferencias es de 1,6 AVG pero a favor de ciclosporina. Por su parte, en términos de costos el tacrolimus es 4645 más costos que la ciclosporina, similar a este trabajo ya que la ciclosporina es aproximadamente 44 millones más costosa que el tacrolimus.

De esta forma, se evidencia que la decisión sobre si una alternativa es costo-efectiva o no depende en gran medida por el costo de tratamiento farmacológico según el país de análisis, los eventos en salud considerados, horizonte temporal y el contexto en el que se desarrolla el estudio.

Grupo 2: Ciclosporina + prednisona/prednisolona vs. Tacrolimus + prednisona/prednisolona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido de hígado

El resultado de las comparaciones del grupo 2 presentado en la Tabla 28, muestra que tacrolimus combinado con corticosteroides (prednisona/prednisolona) es la alternativa con mayores AVG y costos. Sin embargo, la diferencia en efectividad no es lo suficiente para superar el umbral definido. Por lo tanto, el esquema de ciclosporina más corticosteroides es la alternativa costo-efectiva.

Tabla 28. Resultados caso base grupo 2

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + prednisona/prednisolona (CP)	\$ 53.104.337	4,143				Sí
Tacrolimus + prednisona/prednisolona (TP)	\$ 72.252.774	4,300	\$ 19.148.437	0,156	\$ 122.574.318	No

Fuente: elaboración propia

Grupo 3: Tacrolimus + micofenolato de mofetilo vs. tacrolimus + prednisona/prednisolona

En Tabla 29 se presentan los resultados del grupo 3, se observa que presenta mayores AVG para tacrolimus combinados con corticosteroides. Adicionalmente, esta última alternativa es la menos costosa. Esto permite concluir que tacrolimus combinado con corticosteroides es la alternativa costo-efectiva en comparación con tacrolimus combinado con micofenolato de mofetilo.

Tabla 29. Resultados caso base grupo 3

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	¿Es costo-efectivo?
Tacrolimus + corticosteroides (TPD)	\$ 65.741.375	6,643				Sí
Tacrolimus + micofenolato de mofetilo (TM)	\$ 73.074.336	6,440	\$ 7.332.962	-0,203	Dominado	No

Fuente: elaboración propia

Grupo 4: Ciclosporina + azatioprina + prednisona/prednisolona vs. ciclosporina + micofenolato de mofetilo + prednisona/prednisolona

Los resultados del grupo 4 presentados en la Tabla 30 muestran que ciclosporina combinada con azatioprina y corticosteroides tienen costos menores y mayores beneficios en salud (AVG), en comparación con ciclosporina combinado con micofenolato de mofetilo y corticosteroides. Lo anterior, implica que ciclosporina combinada con azatioprina y corticosteroides es una alternativa dominante y, por ende, la opción costo-efectiva en este grupo.

Tabla 30. Resultados caso base grupo 4

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides (CAE)	\$ 32.939.346	4,972				Si
Ciclosporina + micofenolato de mofetilo de mofetilo+ corticosteroides (CME)	\$ 58.456.383	4,896	\$ 25.517.037	-0,076	Dominado	No

Fuente: elaboración propia

Grupo 5: Ciclosporina + azatioprina + prednisona vs. Tacrolimus + azatioprina + prednisolona

Los resultados del grupo 5 se presentan en la Tabla 31. En este caso, tacrolimus combinado con azatioprina y prednisolona es la alternativa más costosa y con mayores beneficios en salud (AVG). El cálculo de la RICE muestra que un AVG adicional cuesta \$20.398.100, por lo que esta alternativa es costo-efectiva cuando se considera un umbral de tres PIB per cápita.

Tabla 31. Resultados caso base grupo 5

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + azatioprina + prednisona (CAPD)	\$ 30.550.103	4,815				No
Tacrolimus + azatioprina + prednisolona (TAPD)	\$ 73.115.776	6,902	\$ 42.565.674	2,09	\$ 20.398.100	Sí

Fuente: elaboración propia

Grupo 6: Everolimus + tacrolimus (dosis reducida) vs. tacrolimus + corticosteroides

Los resultados presentados en la Tabla 32 corresponden al grupo 6. En este caso se observa que la alternativa tacrolimus combinado con corticosteroides tiene costos más bajos y más AVG. Esto significa que esta alternativa es dominante, respecto a su comparador, y se cataloga como la alternativa costo-efectiva.

Tabla 32. Resultados caso base grupo 6

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	¿Es costo-efectivo?
Tacrolimus + Corticosteroides (T)	\$ 78.214.732	7,475				Si
Everolimus + Tacrolimus*(dosis reducida) + Corticosteroides (ETR)	\$ 163.115.638	7,355	\$ 84.900.906	-0,121	Dominado	No

Si se comparan estos resultados con el estudio de Bianic et al (68) derivado de la revisión de literatura económica, se observa que everolimus en combinación con una dosis reducida de tacrolimus puede resultar costo-efectivo para otros países como es el caso de Italia. En este estudio se obtiene es costo efectivo con una RICE de € 35 851 por AVG adicional y un umbral de disposición a pagar entre € 20 000 y € 40 000 por AVAC ganado. En ese sentido, la conclusión sobre si una estrategia es costo-efectiva o no depende particularmente del costo de tratamiento, tipo de sistema de salud, horizonte temporal y el umbral de disposición a pagar definido para cada análisis

De acuerdo con los resultados anteriores y con el propósito de presentar toda la información de los resultados del caso base, en la Tabla 33 se presenta el resumen de los resultados del análisis económico. Allí, se muestra dentro de los grupos de comparación cuál es la alternativa costo-efectiva.

Tabla 33. Resumen resultados costo efectividad

	Alternativas de comparación	¿Es costo-efectivo?
1	Tacrolimus + corticosteroides	
	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides	✓ Sí
2	Ciclosporina + prednisolona/prenidsona	✓ Sí
	Tacrolimus + prednisolona/prenidsona	
3	Tacrolimus + corticosteroides	✓ Sí
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo	
4	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides	✓ Sí
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo de mofetilo+ corticosteroides	
5	Ciclosporina + azatioprina + prednisona	
	Tacrolimus + azatioprina + prednisolona	✓ Sí
6	Tacrolimus + corticosteroides	✓ Sí
	Everolimus + tacrolimus*(dosis reducida) + corticosteroides	

Fuente: elaboración propia

5.3.2 Análisis de sensibilidad

A continuación, se presentan los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico, los cuales permiten evaluar la incertidumbre de los parámetros usados en el modelo de decisiones. En el primer caso, se presenta un gráfico de

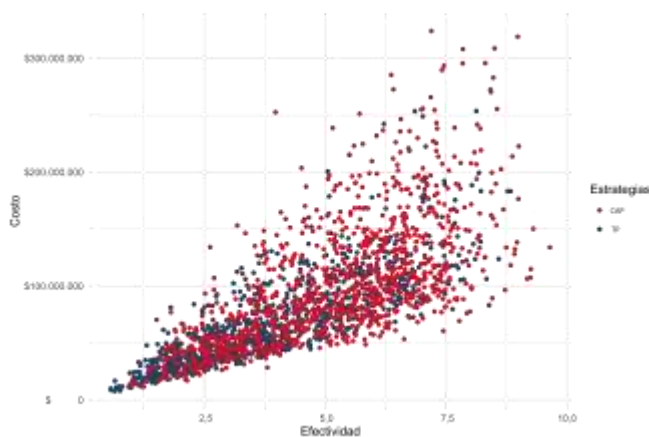
dispersión que permite visualizar los resultados de las simulaciones en un plano cartesiano para poder identificar las tecnologías con mayor efectividad y menor costo. Y en el segundo caso, se presenta la curva de aceptabilidad a pagar que ilustra la probabilidad que tiene una alternativa de ser costo-efectiva ante distintos valores del umbral de costo-efectividad.

Grupo 1: Ciclosporina + azatioprina + prednisona/prednisolona vs. tacrolimus + prednisona/prednisolona

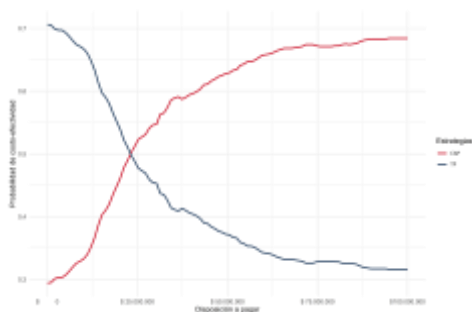
La Figura 5 muestra consistencia en los resultados del caso base ya que, si bien ambos esquemas se encuentran muy concentrados en las simulaciones, se observa que el esquema de ciclosporina con azatioprina y corticosteroides tienen un mayor costo y efectividad (AVG) que su comparador. Por su parte, la curva de aceptabilidad a pagar muestra que ciclosporina combinada con azatioprina y corticosteroides tiene una probabilidad mayor al 50% de ser una alternativa costo-efectiva después de superar un umbral de disposición a pagar aproximadamente 25 millones de pesos. Esto implica que los resultados mostrados anteriormente, en el caso base, son consistentes.

Figura 5. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 1

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



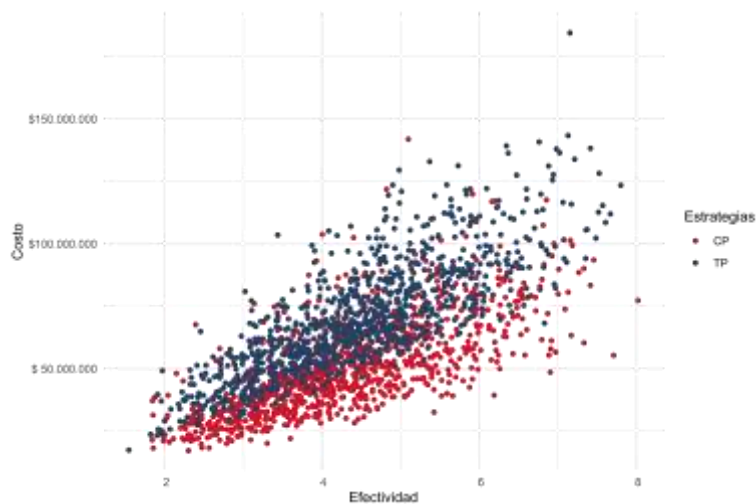
Fuente: elaboración propia

Grupo 2: Ciclosporina + prednisona/prednisolona vs. Tacrolimus + prednisona/prednisolona

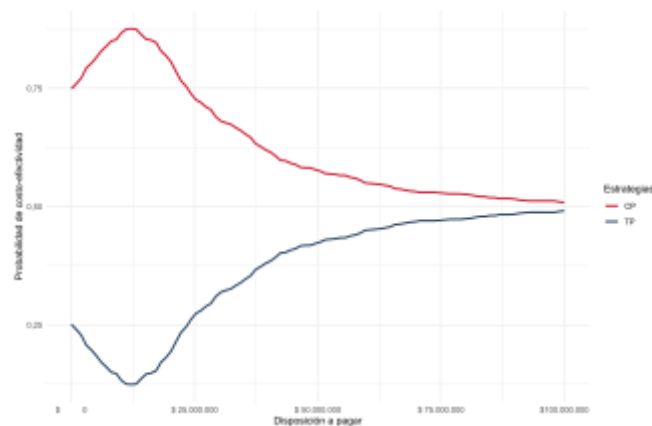
En este grupo el gráfico de dispersión evidencia las diferencias en costos de los esquemas en las simulaciones, lo que es consistente con los resultados del caso base. En la Figura 6 se observa que la alternativa ciclosporina combinada con prednisona/prednisolona es más costosa y más efectiva en todas las simulaciones. Con relación a la curva de aceptabilidad a pagar se observa que ciclosporina combinada con corticosteroide es la alternativa costo-efectiva para un rango amplio de umbral de disposición a pagar. Sin embargo, esta probabilidad va disminuyendo en la medida que aumenta el valor del umbral. Por ejemplo, a partir de un umbral de 50 millones la probabilidad de ser costo-efectiva es cercana al 50%.

Figura 6. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 2

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



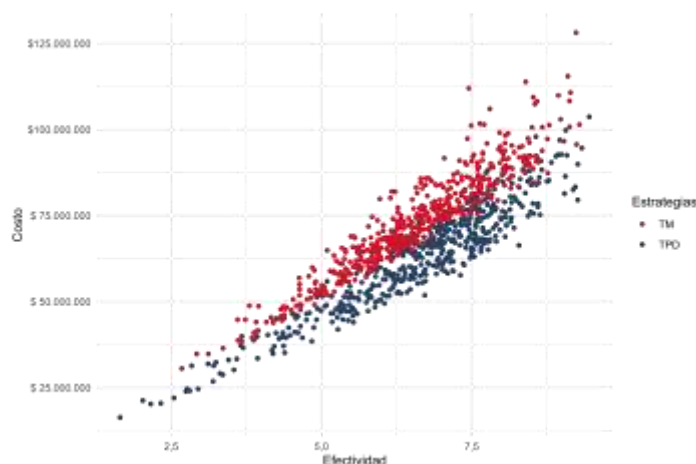
Fuente: elaboración propia

Grupo 3: Tacrolimus + micofenolato de mofetilo vs Tacrolimus + prednisona/prednisolona

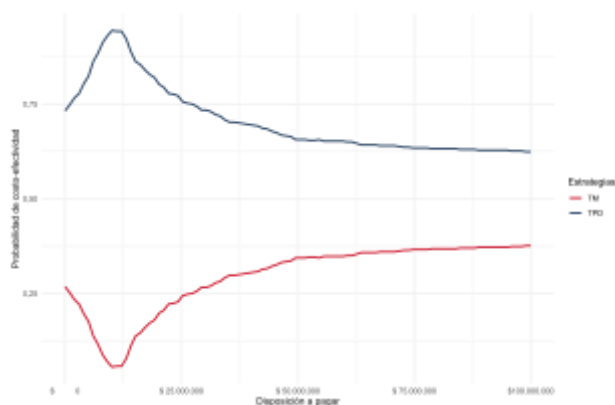
De manera similar al caso anterior, el gráfico de dispersión presentado en la Figura 7 muestran consistencia con los resultados del caso base, en este gráfico se observa que las simulaciones de tacrolimus combinado con prednisona/prednisolona tienen un menor costo y mayor efectividad que su comparador, por lo que continúa siendo una alternativa costo-efectiva. En cuanto a la curva de aceptabilidad, se evidencia que la probabilidad de que tacrolimus más prednisona/prednisolona sea costo-efectiva disminuye a la medida que el umbral de disposición a pagar supera los 50 millones, sin embargo, la probabilidad de ser costo-efectiva está por encima del 60%.

Figura 7. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 3

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad

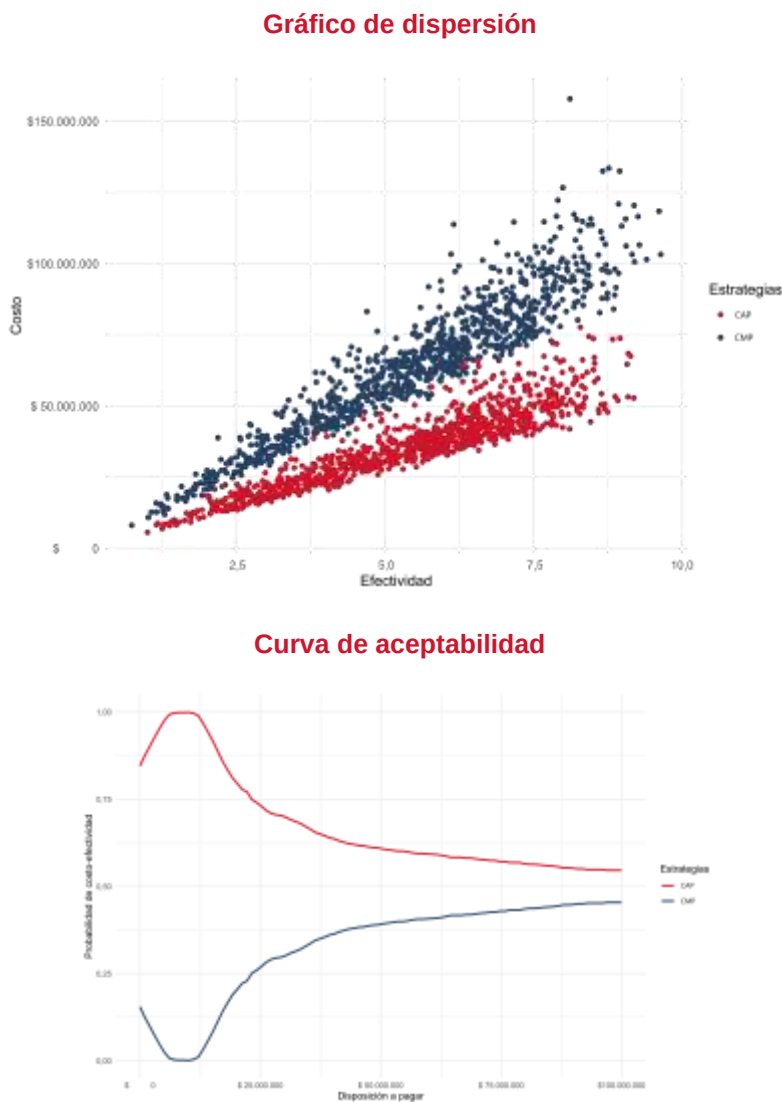


Fuente: elaboración propia

Grupo 4: Ciclosporina + azatioprina + prednisona/prednisolona vs. Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + prednisona/prednisolona

La Figura 8 muestra consistencia con los resultados hallados en el caso base para el grupo 4. En el gráfico de dispersión, el resultado de las simulaciones indica que la alternativa ciclosporina combinada con micofenolato de mofetilo y prednisona/prednisolona continua con mayores costos y mayor efectividad que su comparador. Por su parte, la curva de aceptabilidad indica que ciclosporina + micofenolato de mofetilo y prednisona/prednisolona tiene mayor probabilidad de ser costo-efectiva cuando el umbral de disposición a pagar supera los 25 millones con una probabilidad cercana al 50%.

Figura 8. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 4

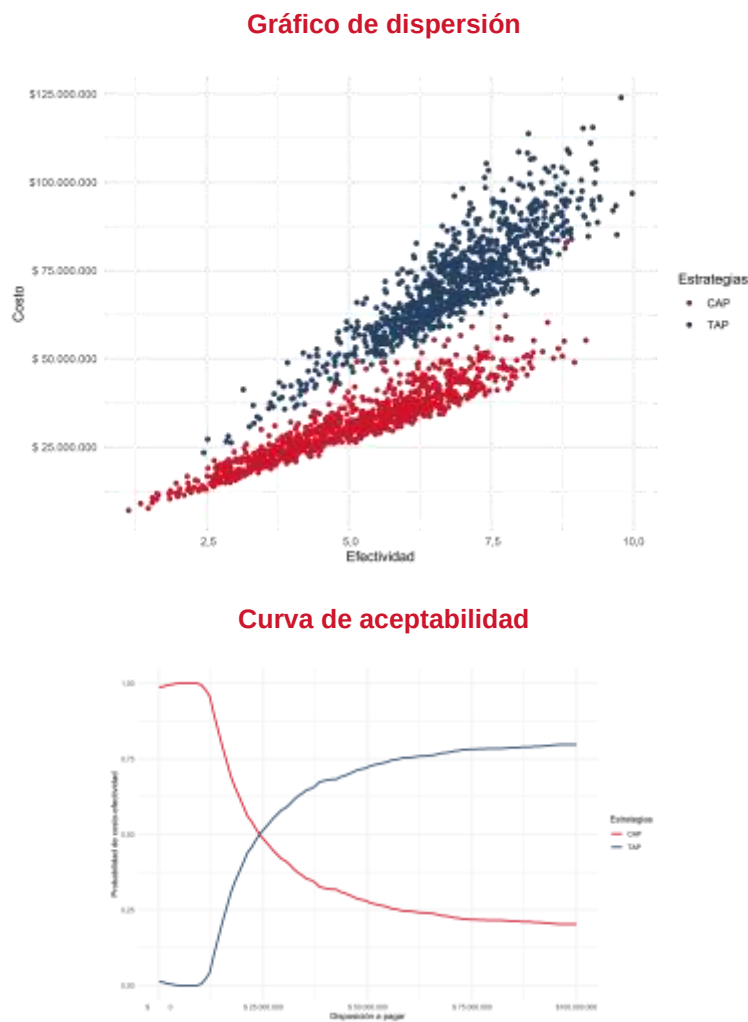


Fuente: elaboración propia

Grupo 5: Ciclosporina + azatioprina + prednisona vs. tacrolimus + azatioprina + prednisolona

Por su parte, el gráfico de dispersión del grupo 5, presentado en la Figura 9 evidencia la diferencia en costos de las simulaciones de ambas alternativas, no obstante, también se observa que la alternativa tacrolimus + azatioprina + prednisolona es más efectiva. En cuanto a la curva de aceptabilidad a pagar se puede evidenciar que a valores del umbral de costo efectividad superiores a los 25 millones de pesos, la alternativa costo-efectiva pasa a ser tacrolimus combinado con azatioprina y prednisolona. Si bien los resultados del caso base demuestran que ciclosporina + azatioprina + prednisona es la alternativa costo-efectiva, ante umbrales superiores a los 25 millones está alternativa reduce su probabilidad de costo-efectividad considerablemente.

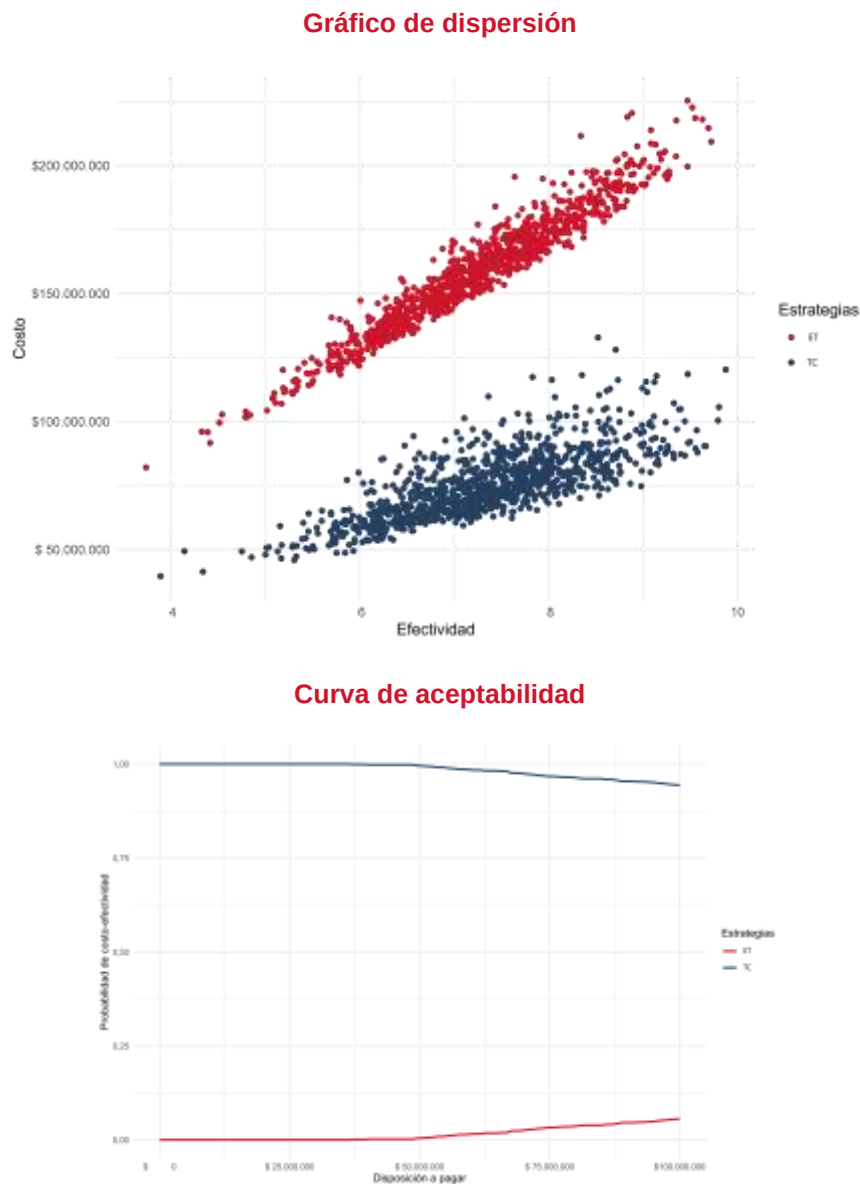
Figura 9. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 5



Grupo 6: Everolimus + tacrolimus (dosis reducida) vs. tacrolimus + corticosteroides

Finalmente, en el gráfico de dispersión del grupo 6 que se presenta en la Figura 10, las simulaciones de ambas alternativas demuestran una alta diferencia en términos de costos, sin embargo, no se observan muchas diferencias en términos de efectividad. En el caso de la curva de aceptabilidad, los resultados indican que la alternativa tacrolimus combinado con corticosteroides mantiene una probabilidad del 100% de ser costo-efectiva independientemente del valor del umbral de disponibilidad a pagar.

Figura 10. Análisis de sensibilidad probabilístico grupo 6



Fuente: elaboración propia

De acuerdo con los resultados del análisis de sensibilidad obtenidos en todos los grupos se puede inferir que: i) la diferencia en costos sigue siendo un factor relevante, a excepción del grupo 1 y 2, sin embargo, no se presenta una diferencia considerable en la efectividad encontrada en la literatura por lo que todos los resultados del análisis probabilístico son consistentes con los resultados del caso base; ii) las alternativas costo-efectivas en cada grupo se mantienen costo-efectivas, incluso bajo umbrales de tres veces PIB per cápita en el contexto colombiano, esto con excepción de la alternativa costo-efectiva del grupo 5 que ante un umbral superior a los 25 millones disminuye la probabilidad de ser costo-efectiva; y iii) los resultados del análisis de sensibilidad son consistentes con los resultados presentados en el caso base, lo que indican que la incertidumbre de los parámetros incluidos en el modelo no impactan los resultados significativamente.

6 Valoración del posicionamiento terapéutico

6.1 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 17 de noviembre del 2021 a través de la plataforma zoom. Los participantes recibieron previamente la síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión durante la cual se aclararon, además, dudas con respecto a estos datos.

6.1.1 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (medicina interna, gastroenterología y endoscopia, hepatología clínica, trasplante hepático, en trasplante de órganos y tejido), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un ingeniero matemático). En el informe de participación se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

6.1.2 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
2. Presentación de alertas sanitarias.
3. Costos de tratamientos farmacológicos
4. Resultados de la evaluación económica
5. Explicación de la metodología de la votación

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del trasplante de órgano sólido de hígado

6. Votación del posicionamiento terapéutico.
7. Revisión de los resultados de la votación.
8. Análisis de consideraciones adicionales.

La información correspondiente a los puntos 1 a 4 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 4 y 5).

6.1.3 Votación

Para realizar este ejercicio, los expertos recibieron un enlace a dos formularios en google docs en el que se asignó la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico para la fase de inducción y la fase de mantenimiento. En la Figura 11 se presenta el formulario enviado a los expertos

Figura 11. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.

The form is titled "PT-Trasplante de Hígado" and has a subtitle "Esquema terapéutico para fases de inducción y mantenimiento". It contains three main sections:

- Experto:** A section for the expert to provide their name and a short response. It includes a label "Experto", a text input field "Registre sus iniciales", and a text input field "Texto de respuesta corta".
- Fase de inducción *:** A section for voting on treatment options for the induction phase. It includes a question "¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?" and a table with two columns (1 and 2) and two rows (Esteroides and Globulina antitumoral + esteroide).

	1	2
Esteroides	☐	☐
Globulina antitumoral + esteroide	☐	☐

Esquema terapéutico para fase de mantenimiento

Experto

Registre sus iniciales

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones? (NOTA: CE corresponde a corticosteroide en el esquema)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

+

Micofenolato
de mofetilo +
CE

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

+

Azatioprina
+ CE

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

Micofenolato
de mofetilo +
CE

○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

Tacrolimus + Azatioprina + CE	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ciclosporina + Azatioprina	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tacrolimus + Azatioprina	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ciclosporina + CE	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tacrolimus + CE	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Everolimus + CE	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tacrolimus + Everolimus + CE	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Everolimus + Azatioprina + CE	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Everolimus + Micofenolato de mofetilo + CE	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ciclosporina + Everolimus	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tacrolimus + Everolimus	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Everolimus + Azatioprina	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Everolimus + Micofenolato de mofetilo	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
---	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
del trasplante de órgano sólido de hígado

de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (73). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (74), Saari (75), Dummett (76), García y Martínez (77,78), entre otros.

6.2 Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación.

**Tabla 34. Resultados de la votación individual para el posicionamiento terapéutico.
Fase de inducción**

Experto	Corticosteroide	Inmunoglobulina antitimocítica + Corticosteroide
1	Posición 1	Posición 2
2	Posición 1	Posición 2
3	Posición 1	Posición 2
4	Posición 1	Posición 2
5	Posición 1	Posición 2
6	Posición 1	Posición 2
Posición final (Regla de Borda)	Posición 1	Posición 2

Fuente: elaboración propia

Tabla 35. Resultados de la votación individual para el posicionamiento terapéutico. Fase de mantenimiento

Experto	CCA + MMF + CE	CCA + AZT + CE	TCM + MMF + CE	TCM + AZT + CE	CCA + MMF	CCA + AZT	TCM + MMF	TCM + AZT	CCA + CE	TCM + CE	EVR + CE	TCM + EVR + CE	EVR + AZT + CE	EVR + MMF + CE	CCA + EVR	TCR + EVR	EVR + AZT	EVR + MMF
1	Posición 3	Posición 4	Posición 1	Posición 2	Posición 7	Posición 8	Posición 5	Posición 6	Posición 10	Posición 9	Posición 18	Posición 11	Posición 13	Posición 12	Posición 15	Posición 14	Posición 17	Posición 16
2	Posición 2	Posición 3	Posición 1	Posición 4	Posición 5	Posición 6	Posición 7	Posición 8	Posición 9	Posición 10	Posición 11	Posición 12	Posición 13	Posición 14	Posición 15	Posición 16	Posición 17	Posición 18
3	Posición 2	Posición 4	Posición 1	Posición 3	Posición 10	Posición 11	Posición 7	Posición 8	Posición 12	Posición 9	Posición 13	Posición 5	Posición 16	Posición 14	Posición 17	Posición 6	Posición 18	Posición 15
4	Posición 4	Posición 15	Posición 1	Posición 7	Posición 5	Posición 16	Posición 3	Posición 8	Posición 9	Posición 2	Posición 14	Posición 10	Posición 17	Posición 11	Posición 13	Posición 6	Posición 18	Posición 12
5	Posición 4	Posición 8	Posición 3	Posición 7	Posición 2	Posición 5	Posición 1	Posición 6	Posición 10	Posición 9	Posición 11	Posición 12	Posición 13	Posición 14	Posición 15	Posición 16	Posición 18	Posición 17
6																		
Posición final (Regla de Borda)	Posición 2	Posición 6	Posición 1	Posición 3	Posición 5	Posición 9	Posición 4	Posición 7	Posición 10	Posición 8	Posición 14	Posición 11	Posición 15	Posición 13	Posición 16	Posición 12	Posición 18	Posición 17

Abreviaturas: TCM Tacrolimus CCA Ciclosporina MMF Micofenolato de mofetilo AZT Azatioprina EVR Everolimus CE Corticosteroide

Fuente: elaboración propia

NOTA: En la votación de la fase de mantenimiento, uno de los expertos no llevó a cabo el procedimiento.

6.3 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

Tabla 36. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones farmacológicas para las fases de inducción y mantenimiento del trasplante hepático en personas mayores de 18 años

Línea de tratamiento	Tecnología	Posición
Fase de inducción	Corticosteroide	Posición 1
	Inmunoglobulina antitimocítica + Corticosteroide	Posición 2
Fase de mantenimiento	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + CE	Posición 1
	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + CE	Posición 2
	Tacrolimus + Azatioprina + CE	Posición 3
	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo	Posición 4
	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo	Posición 5
	Ciclosporina + Azatioprina + CE	Posición 6
	Tacrolimus + Azatioprina	Posición 7
	Tacrolimus + CE	Posición 8
	Ciclosporina + Azatioprina	Posición 9
	Ciclosporina + CE	Posición 10
	Tacrolimus + Everolimus + CE	Posición 11
	Tacrolimus + Everolimus	Posición 12
	Everolimus + Micofenolato de mofetilo + CE	Posición 13
	Everolimus + CE	Posición 14
	Everolimus + Azatioprina + CE	Posición 15
	Ciclosporina + Everolimus	Posición 16
	Everolimus + Micofenolato de mofetilo	Posición 17
	Everolimus + Azatioprina	Posición 18

Fuente: elaboración propia. CE Corticosteroide

6.3.1 Otros resultados del informe de posicionamiento

De acuerdo con la evidencia encontrada en esta RSL los estudios que compararon las diferentes tecnologías utilizadas en el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido - hígado en pacientes adultos (≥ 18 años) en la fase de inducción y mantenimiento, presentan una variedad de limitaciones metodológicas.

Para la fase de inducción se encontraron estudios que compararan el uso de los diferentes corticosteroides intravenosos con la inmunoglobulina antitimocítica, no obstante, hubo reporte de estudios que compararon los corticosteroides frente a basiliximab, pero esta última molécula no se encuentra aprobada para ser usada en trasplante hepático en Colombia, por lo que los estudios que incluyeron este comparador se usaron como referencia para las medidas de efectividad y seguridad en esta fase. Sin embargo, las intervenciones que se posicionaron en la fase de inducción finalmente no se usan en todos los pacientes sometidos a este procedimiento de manera rutinaria, por lo cual su elección, además de los datos presentados en este posicionamiento, dependen del juicio clínico con cada paciente, según sus características.

Si bien existen diferentes estrategias terapéuticas para tratar el rechazo del órgano, no se encontró evidencia que respalde el posicionamiento de una terapia o estrategia sobre otra.

6.4 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

Con base en los resultados del análisis de posicionamiento terapéutico el cual estuvo basado en la evidencia disponible y el criterio de los expertos temáticos participantes, se concluye que para los pacientes adultos mayores de 18 años, sometidos a trasplante hepático, la primera opción entre las terapias aprobadas en Colombia para la fase de inducción son los corticosteroides; sin embargo, el uso de estos o de la segunda opción, la inmunoglobulina antitimocítica, no son intervenciones rutinarias y su uso debe basarse en el adecuado juicio clínico de acuerdo a las características de cada paciente.

En cuanto a la fase de mantenimiento, la opción posicionada como primera es la combinación de tacrolimus más micofenolato de mofetilo y corticosteroides, seguida de la combinación de ciclosporina más micofenolato de mofetilo y corticosteroides, tacrolimus más azatioprina más corticosteroides y luego las opciones de tacrolimus más micofenolato de mofetilo y ciclosporina más micofenolato de mofetilo, ambas sin corticosteroides.

Las alternativas basadas en el uso de inhibidores de mTOR, específicamente everolimus, iniciado luego del día 30 del trasplante, no se consideran opciones de elección y su uso quedó posicionado como alternativa 13 o mayor, basados en su costo (fueron dominadas por opciones basadas en tacrolimus) y desenlaces de efectividad y seguridad frente a los posicionados en las primeras opciones, pues a pesar de una mejor seguridad renal, la discontinuación por eventos adversos y el

rechazo agudo fue mayor frente a aquellos pacientes que recibieron inhibidores de calcineurina.

El desarrollo de este posicionamiento presentó algunas limitaciones importantes a considerar. Para las fases de inducción y mantenimiento la evidencia científica fue escasa para algunos esquemas y/o desenlaces definidos como críticos. En la fase de rechazo no se logró realizar el posicionamiento, dado que los expertos clínicos señalaron que los esquemas para esta fase se diseñan según las características clínicas del paciente manera individual; sin embargo, se realizaron búsquedas sobre los esquemas planteados y no se encontró evidencia disponible.

Se requiere continuar promoviendo la investigación en esta área, dadas las limitaciones metodológicas encontradas en la evidencia disponible que pueden disminuir la certeza de la evidencia reportada y que no permiten realizar este tipo de ejercicios en la fase de rechazo agudo y en poblaciones como la población pediátrica.

Para el análisis económico, se realiza una evaluación económica para la fase de mantenimiento comparando por pares que se definieron de acuerdo con la evidencia disponible. La forma de la presentación de los resultados responde a la limitación de las fuentes de información que no permite hacer comparaciones entre las alternativas de evaluación, sino por grupos de estas. Además, se puede considerar como otra limitación el no uso de los AVAC, lo cual se solventó usando los AVG.

Los resultados mostraron que: ciclosporina combinada con azatioprina y corticosteroides es la opción costo efectiva cuando se compara con tacrolimus combinado con corticosteroides. Así mismo, ciclosporina combinada con prednisolona/prednisona es la alternativa costo-efectiva al compararse con tacrolimus prednisolona/prednisona. Cuando se compara tacrolimus combinado con corticosteroides versus tacrolimus combinado con micofenolato de mofetilo, la primera es la opción costo efectiva. De igual manera, en la comparación de ciclosporina combinado con corticosteroides versus ciclosporina combinado con micofenolato de mofetilo y corticosteroides, la primera alternativa es costo efectiva. Los últimos dos resultados muestran que en la comparación de ciclosporina combinada con azatioprina y prednisona versus tacrolimus combinado con azatioprina y prednisolona, está última es costo efectiva. Finalmente, entre tacrolimus combinado con corticosteroides versus everolimus combinado con tacrolimus (dosis reducida) más corticosteroides, la primera es la alternativa costo-efectiva.

Finalmente, el presente documento corresponde a un ejercicio amplio y suficiente de evaluación de la efectividad, seguridad y análisis económico de las tecnologías para la condición en salud específica. Sin embargo, se debe recordar que durante los insumos para el posicionamiento se sintetizó información sobre tecnologías sin aprobación específica para la condición por el INVIMA. Esta información se plasmó para minimizar el riesgo de sesgo de información y permitir un ejercicio amplio y suficiente de análisis de evidencia de las alternativas disponible en el país, sin embargo, esto no constituye una autorización para su uso en la condición, ya que

todo uso de tecnología sanitaria en Colombia debe hacerse de acuerdo con la normativa vigente y a la aprobación explícita para su uso por parte del ente regulador INVIMA.

Referencias bibliográficas

1. Cañón Betancourt L, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2018.
2. Santos-Sánchez OM, Muñoz OG, Marín-Zuluaga JI, Restrepo Gutiérrez JC. Trasplante hepático en un centro de Colombia: comparación de dos periodos. Rev Colomb Gastroenterol. julio de 2019;34(2):117–24.
3. Dove LM, Brown Jr RS. Liver transplantation in adults: Patient selection and pretransplantation evaluation - UpToDate. Up To Dat. 2021.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Páginas - Unidad de pago por capitación (UPC).
5. Millson C, Considine A, Cramp ME, Holt A, Hubscher S, Hutchinson J, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation. Frontline Gastroenterol. septiembre de 2020;11(5):385–96.
6. Adam RE, Karam V, Erie Cailliez V, Grady JGO, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR)-50-year evolution of liver transplantation. Transpl Int. 2018;31:1293–317.
7. Salvalaggio PR, Caicedo JC, de Albuquerque LC, Contreras A, Garcia VD, Felga GE, et al. Liver Transplantation in Latin America. Transplantation. agosto de 2014;98(3):241–6.
8. European Association for the Study of the Liver*. Guías de práctica Clínica EASL: Trasplante hepático*. 2015;
9. Oscar S, Mauricio L, Juan M, Octavio M, Álvaro M, Carlos G, et al. Experiencia de trasplante hepático en latinoAmérica: En un Centro en Colombia. Colomb Med. 2015;46(1):8–13.
10. Coordinación Nacional Red de Donación y Trasplantes. Informe anual Red de Donación y Trasplantes 2018. 2018;8:104.
11. Herrero JI, Pardo F, Quiroga J, Rotellar F. Trasplante hepático. An Sis San Navarra. 2006;29.
12. Best LM, Leung J, Freeman SC, Sutton AJ, Cooper NJ, Milne EJ, et al. Induction immunosuppression in adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. enero de 2020;
13. Ministerio de Protección Social. Decreto 2493 de 2004 “por el cual se reglamentan parcialmente las Leyes 9ª de 1979 y 73 de 1988, en relación con los componentes anatómicos”. 2004.

14. Congreso de Colombia. Ley 1805 de 2016 "Por medio de la cual se modifican la ley 73 de 1988 y la ley 919 de 2004 en materia de donación de componentes anatómicos y se dictan otras disposiciones". 2016.
15. Instituto Nacional de Salud. Informe anual red de donación y trasplantes Colombia, Enero - Diciembre de 2020. 2020.
16. Rubín A, Berenguer M. Trasplante hepático: Inmunosupresión personalizada en pacientes con hepatitis C y carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(1):48–57.
17. Chen K, Man K, Metselaar HJ, Janssen HLA, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rationale of personalized immunosuppressive medication for hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. *Liver Transplant*. marzo de 2014;20(3):261–9.
18. Kan Chen, Kwan Man, Herold J. Metselaar, Harry L. A. Janssen MPP, Pan and Q. Rationale of Personalized Immunosuppressive Medication for Hepatocellular Carcinoma Patients After Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2007;13(5):767–8.
19. Zhang W, Fung J. Limitations of current liver transplant immunosuppressive regimens: renal considerations. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(1):27–32.
20. Tasdogan BE, Ma M, Simsek C, Saberi B, Gurakar A. Update on Immunosuppression in Liver Transplantation. 2019;9(2):96.
21. Teperman W, Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant*. 2013;19:3–26.
22. INS. Informe anual red de donación y trasplantes. 2018. p. 1–80.
23. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. 2021. Disponible en: <http://medicamentosaunclic.gov.co/>
24. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. McGraw-Hill Interamericana; 2019.
25. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20a ed. McGraw Hill Medical; 2018.
26. Wolters Kluwer. Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp [Internet]. 2021. Disponible en: <https://online.lexi.com/>
27. Cotler SJ. Liver transplantation in adults: Treatment of acute T cell-mediated (cellular) rejection of the liver allograft [Internet]. UpToDate. 2021 [citado el 16 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
28. Sussman NL, Vierling JM. Liver transplantation in adults: Overview of

- immunosuppression [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 13 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
29. Gaglio PJ, Cotler SJ. Liver transplantation in adults: Long-term management of transplant recipients [Internet]. UpToDate. 2019 [citado el 16 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
 30. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health. WHO - ATC/DDD Index [Internet]. 2021. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 31. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. 2021. Disponible en: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
 32. AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA. Centro de información de medicamentos [Internet]. 2021. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
 33. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS DI Essentials - Lexicomp [Internet]. 2021. Disponible en: <https://online.lexi.com/>
 34. Hardinger K, Brennan DC. Pharmacology of mammalian (mechanistic) target of rapamycin (mTOR) inhibitors [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
 35. Chatham WW. Glucocorticoid effects on the immune system [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
 36. Nieman LK. Pharmacologic use of glucocorticoids [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
 37. Eason JD, Nair S, Cohen AJ, Blazek JL, Loss GE. Steroid-free liver transplantation using rabbit antithymocyte globulin and early tacrolimus monotherapy1. Transplantation. abril de 2003;75(8):1396–9.
 38. Wolters Kluwer. UpToDate [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
 39. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman AJA from guidelinedevelopment.org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;
 40. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
 41. Sieders E, Peeters PMJG, TenVergert EM, Jong KP de, Porte RJ, Zwaveling JH, et al. Graft Loss After Pediatric Liver Transplantation. Ann Surg. 2002;235(1):125.

42. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-Term Medical Management of the Pediatric Patient After Liver Transplantation: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation.
43. K Rajender Reddy. Liver transplantation in adults: Clinical manifestations and diagnosis of acute T-cell mediated (cellular) rejection of the liver allograft - UpToDate. Up To Date. 2021.
44. Trasplante DEL, Profilaxis H, Quiroga J. Complicaciones neurológicas del trasplante hepático. 2004;27(Supl 4):107–11.
45. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2020.
46. McMaster University. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation. 2016.
47. Liberati A. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. Ann Intern Med. agosto de 2009;151(4):W.
48. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. Value Heal. 2011;14(4):417–28.
49. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. Value Heal. 2011;14(4):429–37.
50. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. J Clin Epidemiol. 2014;67(7):760–8.
51. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. BMJ Br Med J. septiembre de 2014;349:g5630.
52. Lupo L, Panzera P, Tandoi F, Carbotta G, Giannelli G, Santantonio T, et al. Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: A prospective randomized clinical trial. Transplantation. 2008;86(7):925–31.
53. TE, Glover CJ, Watson P G, JA, Bradley EE, Ntzani V mKosmoliaptsis, Glover TE, Watson CJE, Gibbs P, Bradley JA, et al. Conversion From Calcineurin to

- Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Liver Transplantation. Transplantation. marzo de 2016;100(3):621–9.
54. Guan T, Lin Y, Ou M, Chen K, Tong-Wei Guan, Yi-Jin Lin, Meng-Ying Ou, Ke-Bao Chen. Efficacy and safety of everolimus treatment on liver transplant recipients: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. diciembre de 2019;49(12).
 55. Bzeizi KI, Albenmoussa A, Shawkat AM, Ahmed Z, Alabbad S, Alhamoudi W, et al. Efficacy and safety of once daily tacrolimus compared to twice daily tacrolimus after liver transplantation. *World J Hepatol*. marzo de 2021;13(3):375–83.
 56. Bzeizi KI, Smith R, Albenmoussa A, Dama M, Aba-Alkhail F, Jalan R, et al. Long-Term Outcomes of Everolimus Therapy in De Novo Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplant Proc*. enero de 2021;53(1):148–58.
 57. Muduma G, Odeyemi I, Saunders R, Pollock RF. Systematic review and meta-analysis of tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression after liver transplant. *PLoS One*. 2016;11(11):e0160421.
 58. Rodríguez-Peralvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Tsochatzis E, Davidson BR, Gurusamy KS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(3):CD011639.
 59. Tustumi F, Miranda AA de, Silveira S, Fernandes FA, Silva MB de B e, Ernani L, et al. Safety and effectiveness of mycophenolate mofetil associated with tacrolimus for liver transplantation immunosuppression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics*. marzo de 2021;76.
 60. Rodríguez-Perálvarez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS, et al. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. marzo de 2017;2017(3).
 61. F, Tustumi AA MN, S, Silveira Júnior FA, Fernandes MBBE, Silva L, Ernani LS, Nacif FF C, W, Andraus WM, Bernardo P, Herman LA C-D. Safety and effectiveness of mycophenolate mofetil associated with tacrolimus for liver transplantation immunosuppression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76.
 62. M R-P, M G-M, D T, BR D, E T, KS G. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011639.
 63. IETS. Manual metodológico para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. 2014. p. 1–28.
 64. Instituto Nacional de Salud. Informe anual Red de Donación y Trasplantes Colombia, 2018. 2018.
 65. Olarte C, Otero L. Supervivencia en pacientes con trasplante hepático

- realizado en la Fundación Cardioinfantil entre 2005 y 2013. Tesis de posgrado. 2015;1–54.
66. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
 67. Muduma G, Odeyemi I, Pollock RF. A cost-utility analysis of prolonged-release tacrolimus relative to immediate-release tacrolimus and ciclosporin in liver transplant recipients in the UK. *J Med Econ.* 2016;19(10):995–1002.
 68. Bianic F, Campbell R, Damera V, De Simone P, Roccia A, Gregson J, et al. Cost-effectiveness of everolimus plus reduced tacrolimus in de novo liver-recipients in the Italian setting. *J Med Econ.* 2016;19(9):866–73.
 69. SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Pages - SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos.
 70. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2015. 445 p.
 71. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en Salud. 2014.
 72. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.
 73. Borda J. *Mémoire sur les élections au scrutin.* París: Histoire de l'Académie Royale des Sciences; 1784.
 74. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice.* 1981;36(1):153–8.
 75. Saari D. *Basic geometry of voting.* Berlín: Springer-Verlag; 1995.
 76. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welfare.* 1998;15:289–296.
 77. García Lapresta JL, Martínez Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice.* julio de 2002;112(1/2):167–84.
 78. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.
 79. Tocaruncho LH. Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad. Ministerio de Salud y Protección Social. 2015.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.linkedin.com/company/ietscolombia)



[IETSColombia](https://www.instagram.com/IETSColombia)



[ietscolombia](https://www.soundcloud.com/ietscolombia)



contacto@iets.org.co



[Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud](https://www.youtube.com/Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud)