



# Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido - pulmón

Noviembre de 2021

## Posicionamiento terapéutico N° 4 de 2021 (Informe final)



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud  
es de todos

Minsalud



## Posicionamiento terapéutico N° 4 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.

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.

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.

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**

Barón Velasco Eliana Margarita. Odontóloga, Especialista en gerencia de salud y epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Cortés Muñoz Ani Julieth. Bacterióloga. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Díaz Báez David. Odontólogo, MSc en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS

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

### **Expertos en evaluación económica**

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.

Sanmartin Durango Daysi Johana. 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 farmacología**

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

### **Profesionales clínicos**

Varón Vega Fabio. Médico, Especialista en medicina interna, medicina crítica y cuidado intensivo y neumología, MSc en economía de la salud.

### **Profesionales clínicos participantes en los paneles**

Jiménez Quijano Andrés. Médico cirujano. Especialista en cirugía general y de tórax. Máster en Oncología Torácica.

Londoño Villegas Alejandro. Médico cirujano. Especialista en neumología y medicina interna.

Ortega Jaramillo Héctor José. Médico cirujano. Especialista en neumología

Zapata González Ricardo Adolfo. Médico cirujano. Especialista en cirugía de tórax y trasplante pulmonar. Máster en Oncología Torácica.

### **Revisión por pares IETS**

Cañón Paredes Laura Cristina. Economista, MSc en Ciencias Económicas, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Romano Gómez Giancarlo. Economista, MSc en Ciencias Económicas, 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 (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

García Patiño Yamilé. Química Farmacéutica. Abogada. Especialista en Gerencia de Calidad y Auditoría en salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – 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 Auditoría de servicios de salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Montaña Chaparro William Ferney. Médico Cirujano, Especialista en Epidemiología Clínica, MSc en Bioestadística. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocaruncho Ariza Luis Hernando. Químico farmacéutico, MSc en Economía de la Salud y Farmacoeconomía. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – Ministerio de Salud y Protección Social.

Valderrama Baez Dolores Amparo. Médico Cirujano, Especialista en Alta Gerencia en el Sistema de Seguridad Social en Salud, Especialista en Administración Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS) – 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 (DRBCTAS).

### **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, Ávila D, Barón E, Cortés A, Díaz-Báez D, Nova M, Ordóñez A, Orozco Luis, Ospina N, Sanmartín D, Sierra-Matamoros F, Tamayo C, Varón F. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido - pulmón. 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

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://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

<b>Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en trasplante de pulmón .....</b>	<b>15</b>
<b>1 Introducción .....</b>	<b>15</b>
1.1 Generalidades de la condición de salud.....	19
<b>2 Alcance .....</b>	<b>25</b>
2.1 Pregunta de investigación preliminar .....	26
2.2 Refinamiento de la pregunta .....	26
2.2.1 Panel de expertos.....	26
2.3 Pregunta de investigación final.....	28
2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO .....	28
2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos .....	29
2.4 Objetivo.....	30
<b>3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características</b>	<b>30</b>
3.1 Generalidades del grupo terapéutico.....	30
3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico .....	32
3.3 Mecanismo de acción .....	38
3.4 Esquemas de dosificación.....	39
3.5 Efectos adversos.....	40
3.6 Interacciones medicamentosas.....	43
3.7 Información de vigilancia post – comercialización.....	50
3.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías .....	50
<b>4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología .....</b>	<b>50</b>
4.1 Metodología .....	50
4.1.1 Preguntas de investigación.....	51
4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud	51
4.1.3 Búsqueda de información .....	52
4.1.4 Tamización de referencias y selección de estudios .....	55
4.1.5 Extracción de información .....	55
4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios.....	56
4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia .....	56

4.1.8	Síntesis de la evidencia y análisis estadístico.....	56
<b>4.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>57</b>
4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	57
4.2.2	Evaluación de calidad de los estudios .....	57
4.2.3	Síntesis de la evidencia .....	58
<b>5</b>	<b>Evaluación económica.....</b>	<b>73</b>
<b>5.1</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>74</b>
5.1.1	Problema de decisión y marco del análisis .....	74
5.1.2	Métodos de modelación.....	77
5.1.3	Identificación, medición y valoración de los costos .....	81
5.1.4	Probabilidades de transición.....	83
5.1.5	Desenlaces y valoración.....	84
5.1.6	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	85
<b>5.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>86</b>
<b>6</b>	<b>Valoración del posicionamiento terapéutico .....</b>	<b>86</b>
<b>6.1</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>86</b>
6.1.1	Participantes.....	87
<b>6.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>87</b>
<b>6.3</b>	<b>Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico .....</b>	<b>89</b>
<b>7</b>	<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>92</b>



## Listado de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para el tratamiento de pacientes receptores de trasplante de pulmón.....	26
Tabla 2. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes receptores de trasplante de pulmón.....	29
Tabla 3. Principios activos evaluados según clasificación ATC .....	34
Tabla 4. Medicamentos sin indicación aprobada por INVIMA en trasplante de pulmón .....	36
Tabla 5. Esquemas de dosificación en el tratamiento de trasplante de pulmón....	39
Tabla 6. Efectos adversos de los principios activos evaluados.....	41
Tabla 7. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados .....	44
Tabla 8. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.....	51
Tabla 9. Clasificación de los desenlaces.....	52
Tabla 10. Resultados de efectividad en fase de inducción.....	60
Tabla 11. Resultados de efectividad para desenlace riesgo de Supervivencia .....	61
Tabla 12. Resultados de efectividad para desenlace riesgo de Rechazo agudo ..	62
Tabla 13. Resultados de efectividad para desenlace riesgo de Bronquiolitis obliterante.....	64
Tabla 14. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Malignidad .....	65
Tabla 15. Resultados de seguridad para desenlaces eventos adversos serio neoplasias .....	65
Tabla 16. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de cáncer .....	66
Tabla 17. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Malignidad .....	67
Tabla 18. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Bronquitis aguda..	67
Tabla 19. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Dislipidemia .....	67
Tabla 20. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Tromboembolismo venoso.....	68

Tabla 21. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Eventos adversos	69
Tabla 22. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Función renal .....	70
Tabla 23. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Hospitalización .....	70
Tabla 24. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de infección.....	71
Tabla 25. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Leucopenia .....	71
Tabla 26. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de mortalidad .....	72
Tabla 27. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de neumonía .....	72
Tabla 28. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de pérdida del injerto	72
Tabla 29. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de pérdida del injerto	73
Tabla 30. Población indicada de acuerdo con cada fase de tratamiento .....	75
Tabla 31. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico.....	76
Tabla 32. Horizontes Temporales .....	77
Tabla 33. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación .....	82
Tabla 34. Costos del tratamiento farmacológico para cada fase del tratamiento ..	82
Tabla 35. Grupos de evidencia identificados para la evaluación económica .....	84
Tabla 36. Tratamiento inmunosupresor por fase, grupo y principio indicando la aprobación INVIMA .....	88
Tabla 37. Tratamiento inmunosupresor por fase, grupo terapéutico y principio activo, con registro sanitario INVIMA para trasplante de pulmón .....	89

### Listado de figuras

Figura 1. Medicamentos con indicación INVIMA en trasplante de pulmón pertenecientes al nivel anatómico L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores .....	35
Figura 2. Medicamentos de administración intravenosa y oral pertenecientes al nivel anatómico H: Preparados hormonales sistémicos .....	35
Figura 3. Modelo de Markov para pacientes con terapia de mantenimiento .....	79
Figura 4. Árbol de decisión para pacientes con terapia de rechazo .....	80

## Lista de abreviaturas y siglas

ALEM	Alemtuzumab
ATG	Inmunoglobulina antitimocítica
AVAC	Años de vida ajustados por calidad.
AZA	Azatioprina
BAmM	Basiliximab combinado con Ácido micofenólico y Metilprednisolona IV.
CAM	Ciclosporina combinado con Azatioprina y Metilprednisolona.
CAmM	Ciclosporina combinado con Ácido Micofenólico y Metilprednisolona.
CAmP	Ciclosporina combinado con Ácido Micofenólico y Prednisolona.
CAmPd	Ciclosporina combinado con Ácido Micofenólico y Prednisona.
CAP	Ciclosporina combinado con Azatioprina y Prednisolona.
CAp	Ciclosporina combinado con Azatioprina y Prednisona.
CIA	Comunicación interauricular
CIV	Comunicación interventricular
Cs	Corticoesteroide
CsA	Ciclosporina
CMV	Citomegalovirus
EAM	Everolimus combinado con Azatioprina y Metilprednisolona.
EAmM	Everolimus combinado con Ácido Micofenólico y Metilprednisolona.
EAmP	Everolimus combinado con Ácido Micofenólico y Prednisolona.
EAmPd	Everolimus combinado con Ácido Micofenólico y Prednisona.
EAP	Everolimus combinado con Azatioprina y Prednisolona.
EAp	Everolimus combinado con Azatioprina y Prednisona.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECMO	Oxigenación por membrana extracorpórea
EPI	Enfermedad pulmonar intersticial.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EVR	Everolimus
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
FQ	Fibrosis quística
FQ	Fibrosis quística.
GPC	Guías de Práctica Clínica
HAP	Hipertensión arterial pulmonar

HAPI	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
IAMM	Inmunoglobulina antitimocítica combinado con Ácido micofenólico y Metilprednisolona IV.
IGIV	Inmunoglobulina humana normal.
Ih	Inmunoglobulina antitimocítica.
ImTOR	Inhibidor de quinasa mTOR.
INC	Inhibidor de calceurina
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISHLT	Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón
M	Metilprednisolona IV.
MMF	Micofenolato de mofetilo
MTB	Mycobacterium
ND	No disponible
p.m.p	por millón de población.
Ri	Rituximab.
RIGIV	Rituximab combinado con Inmunoglobulina humana normal.
RSL	Revisión Sistemática de Literatura
SAM	Sirolimus combinado con Azatioprina y Metilprednisolona.
SAMM	Sirolimus combinado con Ácido Micofenólico y Metilprednisolona.
SamP	Sirolimus combinado con Ácido Micofenólico y Prednisolona.
SAMPd	Sirolimus combinado con Ácido Micofenólico y Prednisona.
SAP	Sirolimus combinado con Azatioprina y Prednisolona.
SAP	Sirolimus combinado con Azatioprina y Prednisona.
SBO	Síndrome de Bronquiolitis Obliterante
SIR	Sirolimus
TAC	Tacrolimus
TAM	Tacrolimus combinado con Azatioprina y Metilprednisolona.
TAMM	Tacrolimus combinado con Ácido Micofenólico y Metilprednisolona.
TAmP	Tacrolimus combinado con Ácido Micofenólico y Prednisolona.
TAMPd	Tacrolimus combinado con Ácido Micofenólico y Prednisona.
TAP	Tacrolimus combinado con Azatioprina y Prednisolona.

TAPd	Tacrolimus combinado con Azatioprina y Prednisona.
TP	Trasplante pulmonar
VEF	Volumen espiratorio forzado
VM	Ventilación mecánica

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en trasplante de pulmón

### 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 ejercicio de posicionamiento terapéutico de medicamentos para cada una de las fases del tratamiento de pacientes con trasplante de pulmón (inducción, mantenimiento y 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 la terapia de inmunosupresión en los pacientes adultos receptores de trasplante pulmonar, como

médicos 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 podrán ser utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

## 1.1 Generalidades de la condición de salud

El inicio de los trasplantes de pulmón, se remontan a 1937, donde Demikhov realizó en un perro el primer trasplante cardiopulmonar y Metras en 1949, en Francia, escribió las primeras notas preliminares sobre dicho trasplante. El primer trasplante de pulmón en humanos se realizó en 1963 en los Estados Unidos por Hardick. Para 1980, se observó el progreso de la técnica quirúrgica y mejoras en el manejo de los fenómenos de rechazo, gracias a la introducción de la ciclosporina y el control de las complicaciones infecciosas, que han optimizado los resultados de este procedimiento de manera muy importante (2).

El primer trasplante de pulmón en Colombia se realizó el 21 de septiembre de 1997 en un paciente de sexo femenino de 35 años de edad, quien se encontraba en seguimiento médico por neumología, cirugía de tórax y cirugía cardiovascular en un hospital de Bogotá, dado el diagnóstico de una comunicación interauricular (CIA) y una comunicación interventricular (CIV) 10 años atrás, mediante un cateterismo cardíaco se determinó una hipertensión pulmonar severa, la cual no respondía a las pruebas de hiperoxia, por lo tanto, se llevó a cabo un trasplante unipulmonar derecho que cursó con un cuadro de rechazo agudo y edema pulmonar masivo con hepatización pulmonar, falleciendo ocho horas después del inicio de la intervención (2). El 28 de octubre de 1997, en Medellín, se reportó el segundo procedimiento de trasplante de pulmón izquierdo único a nivel nacional, en una paciente con un diagnóstico bronquiolitis obliterante, que es quizás la patología más sencilla de manejo en el proceso de trasplante; al día de hoy en Colombia se han llevado a cabo más de 100 trasplantes de pulmón (2).

Es así que, el trasplante pulmonar es una terapéutica que se lleva a cabo desde fines de los '80 en pacientes con enfermedades respiratorias en etapa avanzada o terminal, y que a pesar del tratamiento médico, rehabilitador o quirúrgico instaurado, no responden de manera satisfactoria, obteniendo con el trasplante una mejor supervivencia y calidad de vida, ya que suele ser la única intervención capaz de modificar el pronóstico en patologías como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la fibrosis quística (FQ) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (3).

Más de 4000 trasplantes pulmonares en adultos se informan al Registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) cada año a

nivel global, que ahora contiene datos de 69200 trasplantes pulmonares en adultos realizados hasta junio de 2018 (4). Las principales indicaciones para el trasplante de pulmón en el mundo son la EPOC en el 34% de los casos; FPI en 24%; FQ en el 17%; deficiencia de alfa-1-antitripsina (alfa-1) en el 6%; hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) en 3%; fibrosis pulmonar (no FPI) en 4%; bronquiectasias en 3%; retrasplante en 2.6%; y sarcoidosis en 2,5%. Otras indicaciones para el trasplante de pulmón incluyen enfermedades del tejido conectivo, bronquiolitis constrictiva, linfangioleiomiomatosis, hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías congénitas, histiocitosis de Langerhanscell, entre otras (5).

Después de haber agotado el tratamiento médico convencional respectivo a cada condición específica, al incluir a un paciente en lista de espera para trasplante de pulmón, se reconoce que la esperanza de vida del paciente es limitada si no recibe un trasplante. Sin embargo; en caso de observar que las condiciones de la relación riesgo-beneficio para el paciente no representan un uso adecuado del pulmón del donante, también se retira al paciente de la lista de espera (6).

Dentro de los trasplantes de órganos sólidos, el trasplante pulmonar es el que tiene menor sobrevida, no mayor al 50-55% a 5 años; siendo su mayor limitación a largo plazo la disfunción crónica del injerto, bien conocida como Síndrome de Bronquiolitis Obliterante (SBO) que se caracteriza por una caída del VEF (volumen espiratorio forzado en el 1<sup>er</sup> s), progresiva e irreversible en la espirometría y no es posible atribuirla a otra causa. En imágenes tomográficas se observa atrapamiento aéreo y atenuación en mosaico (3). Se estima que la mortalidad operatoria oscila entre el 10% y el 20% para trasplante unilateral pulmonar y bilateral pulmonar; respectivamente, con una sobrevida promedio de 80% a un año, 70% a dos años y 50% a cinco años (2); así mismo el Registro de ISHLT más reciente informa una supervivencia a 1 y 5 años de 85 y 59%, respectivamente, para los receptores de trasplantes de pulmón adultos trasplantados desde 2010 (4). La calidad de vida de los pacientes mejora de manera significativa, ya que le permiten tolerar niveles normales de ejercicio sin suplencia de oxígeno (2).

La ISHLT en el documento de consenso para la selección de candidatos a trasplante de pulmón, 2014 (7), enfatiza las consideraciones para realizar el trasplante de pulmón: pacientes adultos con enfermedad pulmonar crónica en fase terminal que tengan riesgo elevado (>50%) de muerte por enfermedad pulmonar en un plazo de 2 años si no se realiza el trasplante de pulmón, probabilidad elevada (>80%) de sobrevivir al menos 90 días después del trasplante de pulmón, y alta (>80%) probabilidad de supervivencia a 5 años después del trasplante desde una perspectiva médica general, siempre que exista una función adecuada del injerto (7). Adicionalmente, los candidatos deben demostrar conocimiento del procedimiento, buen cumplimiento del tratamiento médico brindado y una adecuada estructura psicosocial y apoyo familiar. Es importante que el paciente sea consciente de que el tratamiento proporciona una mejor calidad de vida, mayor esperanza de vida, pero no es curativo. Es un intercambio de una enfermedad pulmonar grave por un estado de inmunosupresión crónica y sus posibles complicaciones de por vida (8).

De igual manera, existen contraindicaciones absolutas, en las que se destacan la historia reciente de enfermedad maligna, disfunción de otro órgano no corregible (corazón, hígado, riñón o cerebro), infarto agudo al miocardio, falla hepática, enfermedad aterosclerótica severa, inestabilidad clínica incluyendo: sepsis, diatésis hemorrágica no corregible, obesidad clase II-III (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>), mala adherencia terapéutica, trastornos psiquiátricos o psicológicos que imposibiliten para cooperar en el tratamiento médico, consumo de tabaco, alcohol o drogas ilícitas, falta de soporte social, deformidad significativa de la pared torácica o de la columna que condicione severa restricción post trasplante, infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB,) infección crónica por gérmenes altamente virulentos y con mal control de la infección previo al trasplante (8,9).

Dentro de las contraindicaciones relativas, se incluye a los pacientes > 65 años; aunque se consideran pueden ser candidatos a trasplante unipulmonar los pacientes entre 65-70 años con buena reserva fisiológica y sin comorbilidad asociada; también son contraindicaciones relativas la obesidad clase I: IMC 30-34 kg/m<sup>2</sup>, osteoporosis grave y sintomática, patologías no controladas que puedan condicionar el éxito del trasplante (diabetes mellitus, arteriosclerosis, epilepsia), pacientes con infección por virus hepatitis B y C (solo se puede considerar el trasplante en pacientes estables y sin signos clínicos, radiológicos o bioquímicos de cirrosis o hipertensión portal), malnutrición grave o progresiva, pacientes con infección por VIH (se puede considerar el trasplante en pacientes con enfermedad estable, buena cumplimentación terapéutica y VIH-RNA indetectable), pleurodesis, pacientes en ventilación mecánica (VM) y/o oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) como puente al trasplante (candidatos: pacientes previamente evaluados por el equipo de trasplantes) y cirugía torácica previa con resección pulmonar (8,9).

La principal causa de mortalidad en pacientes receptores de trasplante pulmonar son las infecciones; por tanto, un adecuado estudio pre trasplante, estrategias de profilaxis durante el trasplante y el tratamiento oportuno pueden mejorar los resultados (6). En este tipo de pacientes es necesario instaurar un tratamiento inmunosupresor (IS) bajo estándares de seguridad y efectividad, con el objetivo de evitar el rechazo y la pérdida del injerto; toda vez que la probabilidad de rechazo es alta en el primer año, en esta fase la inmunosupresión es intensa, disminuyendo de manera progresiva con el objeto de evitar efectos adversos (deterioro de la función renal, infecciones o malignidad; entre otros); las combinaciones de fármacos actúan por diferentes vías logrando mejores resultados (9). El objetivo de la inmunosupresión es proteger el injerto sin provocar toxicidades a largo plazo. Sin embargo, la disfunción crónica del aloinjerto pulmonar (CLAD) sigue siendo la barrera para el éxito a largo plazo después del trasplante de pulmón y se desarrolla en el 50% de los pacientes dentro de los 5 años y el 76% a los 10 años después del trasplante pulmonar. De hecho, CLAD es responsable del 50% de todas las muertes en los primeros 10 años (10).

El tratamiento inmunosupresor consiste en una inducción inicial, seguida de regímenes de mantenimiento, lo cual es necesario para prevenir episodios de rechazo y por lo tanto; reducir la morbilidad y la mortalidad de manera significativa, en todos los pacientes receptores de trasplante de pulmón, según National Cancer Institute 2010, la terapia inmunosupresora se ha definido como la terapia utilizada para disminuir la respuesta inmunitaria del organismo, como los fármacos administrados para prevenir el rechazo del trasplante (11).

El tratamiento de inducción se refiere al uso profiláctico de fármacos inmunosupresores durante el período inicial seguido al trasplante, y tiene como finalidad, proporcionar la inmunosupresión más fuerte durante las primeras semanas subsecuentes al trasplante, debido a que este período es el más crítico en cuanto al riesgo de rechazo; además, este tratamiento se asocia a una supervivencia mayor tras el trasplante de pulmón (11). Los agentes utilizados en esta fase son: anticuerpos policlonales antilinfocíticos, anticuerpos antilinfocíticos monoclonales, y antagonistas del receptor de la interleucina-2 (IL-2). Según los datos del registro ISHLT, el 60% de las personas con trasplante de pulmón recibieron tratamiento inmunosupresor en 2010, en comparación con solo el 24% en 1997; además, en 2010 el 41% de las personas recibieron antagonistas del receptor de la IL-2 en el tratamiento inmunosupresor de inducción, lo que se asoció con una menor incidencia de rechazo agudo en comparación con la no inducción o el uso de anticuerpos antilinfocíticos policlonales; el 15% recibieron anticuerpos antilinfocíticos policlonales y el 8% recibieron anticuerpos antilinfocíticos monoclonales (11).

En cuanto a la terapia de mantenimiento, esta se encuentra relacionada con la prevención a largo plazo del rechazo agudo y crónico, y tiene como propósito suministrar una prevención eficaz a largo plazo, a través de una terapéutica combinada. El objetivo de la terapia combinada es minimizar la toxicidad acumulada, maximizar la sinergia y lograr la inhibición de la activación de los linfocitos por múltiples vías.

Las combinaciones más utilizadas en el mantenimiento son los regímenes que incluyen un inhibidor de la calcineurina, un inhibidor del ciclo celular y un corticosteroide. El régimen más utilizado durante el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, entre el 2002-2007; según los registros de ISHLT, fue la combinación de tacrolimus + ácido micofenólico + prednisona (aproximadamente el 45% de los receptores de trasplantes al año y alrededor del 34% de los receptores a los cinco años después del trasplante). Como segunda preferencia se clasificó la combinación de tacrolimus + azatioprina + prednisona (aproximadamente el 22% de los receptores al año y alrededor del 19% de los receptores a los cinco años después del trasplante) (11).

Otras combinaciones utilizadas de suma importancia fueron: ciclosporina + ácido micofenólico + prednisona; ciclosporina + azatioprina + prednisona; sirolimus + inhibidores de la calcineurina + prednisona; y sirolimus + inhibidores del ciclo celular + prednisona. Los pacientes trasplantados que recibieron la combinación de ciclosporina + azatioprina + prednisona, se asociaron a las tasas más elevadas de rechazo agudo; mientras que los regímenes basados en Tacrolimus se asociaron

con las tasas más bajas; destacándose la combinación de tacrolimus + ácido micofenólico + prednisona (11).

Algunos estudios han sugerido que los inhibidores mTOR no se deben usar durante los primeros seis meses por el impacto en la cicatrización y complicaciones en cuanto a la anastomosis del injerto (12); actualmente son considerados como tratamiento de segunda línea en trasplantes de órgano sólido en pacientes adultos; aunque puede ser de elección en pacientes con alto riesgo inmunológico, que no toleran un inhibidor de calcineurina (medicamento de elección de primera línea) o que han desarrollado nefrotoxicidad por su empleo (13,14); también se han sugerido cuando el tratamiento aceptado como de primera línea ha fracasado ya sea por la terapia misma o por eventualidades en el paciente que imposibilitan su uso (14); en adición, han demostrado sinergia inmunosupresora con ciclosporina y tacrolimus, con la ventaja de que no son nefrotóxicos ni neurotóxicos cuando se emplean en monoterapia; también se han descrito menores incidencias de infección por citomegalovirus. En la actualidad, su valor terapéutico principal se debe al hecho de que permiten evitar o reducir las dosis de los inhibidores de calcineurina (15).

Cualquiera que sea el tipo de trasplante de pulmón, el rechazo del injerto es una consecuencia potencial importante (16). El rechazo del injerto se ha clasificado clínica e histológicamente como hiperagudo, agudo o crónico; el hiperagudo por lo general surge minutos después de que se establece la perfusión del órgano recién injertado; mientras que el cuadro clínico clásico del rechazo agudo incluye síntomas como disnea, fatiga y tos seca; y signos como febrícula, descenso de la oxigenación superior a 10 mm Hg desde el valor inicial, desarrollo de infiltrados radiográficos nuevos o cambiantes y disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) superior al 10% del valor inicial (11). El diagnóstico diferencial más común en el período posoperatorio temprano es con infección; se estima que al menos un 80% de los receptores de trasplante de pulmón sufren al menos un episodio de rechazo agudo en el primer mes después de la cirugía. Por otra parte, el rechazo crónico tiende a ocurrir meses o años después del trasplante, caracterizado por una obstrucción progresiva del flujo de aire que a menudo es incapacitante.

Es importante precisar, que los términos rechazo agudo y crónico se refieren al proceso inmunológico y no a su período de aparición, además que el rechazo del injerto y las infecciones no por citomegalovirus (no por CMV) son las causas predominantes de muerte significativa entre los receptores de trasplantes (11).

La terapia de inmunosupresión es necesaria para prevenir episodios de rechazo del injerto y, por lo tanto, reduce significativamente la morbilidad y la mortalidad en todas las personas con trasplante de pulmón; No obstante, a pesar de los avances en la inmunosupresión, la disfunción crónica del aloinjerto pulmonar y el rechazo pulmonar mediado por anticuerpos, sigue siendo la principal limitación para la supervivencia a largo plazo después de un trasplante de pulmón, el tratamiento en rechazo agudo consiste en un aumento de la inmunosupresión (metilprednisolona por vía intravenosa, seguidas o no de una disminución gradual de prednisona oral).

Como prevención y tratamiento del rechazo humoral la plasmaféresis es el pilar para la eliminación de anticuerpos de la circulación, se ha demostrado que conduce a una mejoría clínica en los receptores de trasplante de pulmón con capilaritis pulmonar que no responden. Sin embargo, este procedimiento generalmente se reserva para casos graves de sospecha de rechazo humoral, dada su naturaleza relativamente invasiva (17). La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es una de las terapias más comunes que se utilizan para disminuir el rechazo humoral, con un perfil de efectos adversos relativamente bajo, otro tratamiento como rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que causa el agotamiento de las células B, también se ha mostrado como una alternativa eficaz en el tratamiento de receptores de trasplante renal presensibilizados en conjunto o no con IGIV (10,17). En adición; Rituximab ha sido utilizado en el tratamiento del trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), una complicación grave del trasplante de órganos sólidos que los receptores de trasplante de pulmón tienden a desarrollar. El estudio realizado por Baughman 2012 proporciona un resumen de la evidencia que respalda las recomendaciones para la monitorización de rituximab en pacientes con enfermedad pulmonar o receptores de trasplante de pulmón (18).

La necesidad de trasplante de pulmón está clasificada con el CIE-10 Z942; y el procedimiento, con los códigos de clasificación Única de Procedimientos en Salud CUPS, es: 335100- TRASPLANTE UNILATERAL DE PULMON y 335200 - TRASPLANTE BILATERAL DE PULMON.

En el país, de acuerdo con el Registro Individual de Prestaciones de Servicios de Salud (RIPS) desde 2016 hasta la actualidad, fueron notificados 244 personas atendidas con necesidad de necesidad de trasplante de pulmón (Z942)(19). No obstante, durante el mismo periodo de tiempo evaluado solo se registran en RIPS 34 personas atendidas para trasplante de pulmón (29 unilaterales y 5 bilaterales)(19). Un 71% del total de procedimientos correspondió a pacientes de sexo femenino con un promedio de edad  $59.5 \pm 10.4$  años y 29% restante a sujetos de sexo masculino con un promedio de edad  $52.9 \pm 15.8$  años (19).

Por otra parte, el último informe ejecutivo de la red de donación y trasplantes del país reportó para 2020 la realización de 12 trasplantes de pulmón en pacientes adultos (no se reportaron trasplantes pediátricos), todos derivados de donantes cadavéricos (20). Dos trasplantes realizados en Bogotá (Fundación Cardio infantil), 4 en Antioquia (Centro Cardiovascular Colombiano Clínica Santa María), 5 en Valle del cauca (Fundación Valle de Lili), y 1 en el Atlántico (Clínica Centro S.A de Barranquilla) (20).

En relación a las tecnologías contempladas para el posicionamiento; en Colombia en los últimos 5 años según el cubo de información MIPRES de SISPRO (aplicativo electrónico Mi Prescripción que incluye reporte de la prescripción de tecnologías en salud no financiadas con recursos de la UPC) se han prescrito 2.521 personas con Inmunoglobulina antitimocítica para trasplante o rechazo de trasplante de órgano sólido y 1.336 personas con ácido micofenólico de los de los cuales solamente un 0.8% y 6% correspondieron a diagnósticos asociados específicamente para trasplante o falla de rechazo de pulmón (21).



Así mismo para inhibidores mTOR se han prescrito 874 personas con Sirolimus y 1.753 personas con Everolimus de los cuales un 0.7% y 1.3% respectivamente corresponden a tratamientos específicos de trasplante de pulmón en el mismo periodo de observación (21).

Otros medicamentos como Basiliximab se han prescrito en 415 personas para los diferentes tipos de trasplante de órgano sólido, solo un 0.2% para trasplante de pulmón. Con respecto a los inhibidores de calcineurina, la ciclosporina se ha prescrito en 788 personas para trasplante de órgano sólido, sin embargo, no hay registros de su uso para la indicación específica de trasplante de pulmón o rechazo del mismo. En comparación tacrolimus ha sido prescrito para el trasplante de órganos sólidos en 3.996 personas del cual corresponde a trasplante de pulmón un 3.4 % (21).

En relación con los corticoides la metilprednisolona fue reportado en MIPRES en los últimos 5 años únicamente en 93 personas con trasplante de órgano sólido, sólo en 1 oportunidad para trasplante de pulmón. prednisolona se identificó únicamente en 42 personas prescritas con trasplante de órgano sólido (ninguna con indicación específica para trasplante de pulmón); mientras que la prednisona no presenta prescripciones en MIPRES(21).

Las otras terapias como Rituximab e Inmunoglobulina humana normal fueron reportadas en 106 y 135 personas con trasplante de órgano sólido respectivamente; para Rituximab no se encontraron reportes para trasplante de pulmón, para Inmunoglobulina humana correspondió al 7.4%; azatioprina no presenta prescripciones a través de esta fuente de información (24).

## 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 de 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 económica en salud, con los respectivos desenlaces priorizados para lograr las comparaciones de las moléculas al interior de los grupos.

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

La pregunta de investigación preliminar fue: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de las terapias de inmunosupresión, comparados entre ellos, para el tratamiento de pacientes receptores de trasplante de pulmón?

A continuación, en la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación preliminar para el tratamiento de pacientes receptores de trasplante de pulmón en estructura PICO.

**Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para el tratamiento de pacientes receptores de trasplante de pulmón**

<b>Población</b>	Pacientes adultos receptores de trasplante de pulmón.			
<b>Intervención (Tratamientos)</b>	<b>Terapia de inmunosupresión de:</b>			
	<b>Inducción</b>	<b>Mantenimiento</b>	<b>Rechazo agudo, acelerado e hiperagudo</b>	<b>Recidivantes o resistentes</b>
	Basiliximab, Inmunoglobulina antitimocítica (conejo), Alemtuzumab, Metilprednisolona	Ciclosporina, Tacrolimus, Azatioprina, Micofenolato, Metilprednisolona, Prednisona, Everolimus, Sirolimus	Metilprednisolona IV; inmunoglobulina antitimocítica (conejo), Rituximab	Metilprednisolona IV, inmunoglobulina antitimocítica
<b>Comparador(es)</b>	La misma intervención			
<b>Desenlaces</b>	<b>Efectividad:</b> rechazo agudo e hiperagudo, recidivantes o resistentes, supervivencia.			
	<b>Seguridad:</b> mortalidad, eventos adversos.			

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 de tratamiento farmacológico para la terapia inmunosupresora en pacientes adultos receptores de trasplante de pulmón.

### 2.2.1.2 Metodología

Se realizó un panel virtual de valoración de posicionamiento terapéutico el 21 de julio de 2021 a través de la plataforma Zoom. A los participantes se les presentó el objetivo, metodología del posicionamiento terapéutico y la pregunta de investigación 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 llegara al panel. Adicionalmente, se realizó la selección de los desenlaces según su importancia para su revisión (información que se ampliará en el numeral 4.1.2)

### 2.2.1.3 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (medicina interna, neumología, medicina crítica y cuidados intensivos, neumología de trasplantes, cirugía general, cirugía de tórax, oncología torácica, trasplante pulmonar), 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 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 de los desenlaces.

### 2.2.1.5 Temas discutidos en el panel

Los aspectos discutidos se relacionaron con la población: inclusión de población pediátrica, disponibilidad de opciones para realizar el posicionamiento terapéutico en cada una de las fases y uso de plasmaféresis y esteroides.

El tratamiento de inmunosupresión en la población pediátrica que no será objeto de posicionamiento, ya que requiere especificidades propias de la edad y condición clínica diferenciales respecto al manejo en adultos, además la frecuencia de este trasplante es baja, aproximadamente del 0.8% (12/1511 trasplantes de órgano sólido) para el año 2020 de acuerdo con el informe del Instituto Nacional de Salud (INS) (20).

En cuanto a la fase de rechazo; el rechazo de tipo celular no será posicionada dado que metilprednisolona es la única alternativa en la práctica actual (22), además, el

tratamiento es individualizado, el rechazo tiende a ser muy variable entre los distintos pacientes, y dentro del mismo paciente en distintos momentos (17), por ello, no hay un tratamiento ideal para todos los pacientes, que pueda ser posicionado de acuerdo a los atributos de efectividad y seguridad únicamente; por otra parte, en el rechazo de tipo humoral se posicionarán los diferentes esquemas terapéuticos disponibles.

Aunque alemtuzumab ha sido descrito en la literatura y en Colombia tiene registro sanitario en trámite de renovación por Invima, este registro no está indicado para trasplante de órgano sólido y/o pulmón (23), además los expertos destacaron su no disponibilidad en el país y su escaso uso, en consecuencia, no será posicionado. Otros medicamentos como daclizumab no están disponibles en el país.

La plasmaféresis, la cual es una técnica conocida como recambio plasmático terapéutico o procedimiento terapéutico de depuración sanguínea extracorpórea (24), la cual es utilizada frecuentemente en las fases de rechazo de pulmón no será posicionada ya que no corresponde a un tratamiento farmacológico.

Aunque para la Revisión Sistemática de Literatura (RSL) inicialmente se contempló la inclusión de todos los corticoides con indicación amplia; el refinamiento realizado a través de guías de práctica clínica y de la búsqueda de evidencia preliminar, solo mostró evidencia asociada al uso en trasplante de pulmón de metilprednisolona, prednisolona y prednisona; adicionalmente, se validó con los expertos temáticos el uso en la práctica clínica de todos los corticoides, corroborando así la evidencia encontrada; por lo tanto, no se incluyeron para posicionamiento betametasona, dexametasona, hidrocortisona y/o deflazacort (14)

#### **2.2.1.6 Resultados**

El resultado correspondiente al ejercicio del panel 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, según el resultado de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y RSL, 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 las terapias de inmunosupresión, comparados entre ellos, para el tratamiento de pacientes receptores de trasplante de pulmón?

#### **2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO**

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de pacientes receptores de trasplante de pulmón**

<b>Población</b>	Pacientes de $\geq 18$ años, receptores de trasplante de pulmón.			
<b>Intervención (Tratamientos)</b>	<b>Terapia de inmunosupresión de:</b>			
	<b>Inducción.</b>  Basiliximab o Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + Metilprednisolona en combinación con Ácido micofenólico	<b>Mantenimiento</b>  1 línea: Prednisona o Metilprednisolona + Ciclosporina o Tacrolimus + Ácido micofenólico o Azatioprina  2 línea (después de 6 meses): Prednisona o Metilprednisolona + Everolimus o Sirolimus + Ácido micofenólico o Azatioprina	<b>Rechazo humoral:</b>  Metilprednisolona IV o Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) o Rituximab o <i>Rituximab + Inmunoglobulina humana normal IV</i>	<b>Recidivantes o resistentes</b>  Metilprednisolona IV o Inmunoglobulina humana normal IV o <i>Rituximab</i>
<b>Comparador(es)</b>	La misma intervención			
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Efectividad:</b> rechazo celular, rechazo humoral, disfunción primaria del injerto, rechazo agudo e hiperagudo, recidivantes o resistentes, supervivencia, QALY, años de vida ganados, calidad de vida.</p> <p><b>Seguridad:</b> mortalidad, eventos adversos serios, eventos adversos no serios.</p>			

Fuente: elaboración propia.

### 2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos

Este posicionamiento terapéutico no abarca:

- Población pediátrica.
- Fase de rechazo celular agudo

- Uso de plasmaféresis.

## 2.4 Objetivo

Realizar el posicionamiento de tratamiento farmacológico (con registro sanitario en Colombia), para la terapia inmunosupresora en pacientes adultos receptores de trasplante de pulmón.

## 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 órgano sólido-pulmón. Las opciones que hacen parte del ejercicio de posicionamiento terapéutico final fueron definidas en las secciones anteriores y se hacen explícitas en la sección 2.3.1 pregunta de investigación en formato PICO.

### 3.1 Generalidades del grupo terapéutico

Los fármacos usados en trasplante de órgano sólido actúan sobre diferentes objetivos moleculares (ver sección 3.3 Mecanismo de acción). 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 (25). Actualmente, la inmunosupresión farmacológica es refinada, pero persiste el riesgo de promover infecciones y tumores malignos (26).

Los grupos de fármacos más importantes que se utilizan en trasplante de pulmón son (25,27):

- Inhibidores de calcineurina: ciclosporina.
- Antimetabolitos: azatioprina.
- Agentes biológicos: anticuerpo policlonal (como 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* (25,26). 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 (25). La nefrotoxicidad supone un problema de tratamiento grave (26). Este medicamento se administra por vía oral o por infusión intravenosa. Debido al riesgo de anafilaxia, la administración intravenosa debe reservarse para pacientes que no toleran la administración oral o en quienes esta vía está contraindicada (27). La dosis de ciclosporina se ajusta según su concentración en sangre (26).

#### Antimetabolitos:

- La azatioprina es un antimetabolito purínico derivado de la 6-mercaptopurina. En 1961 se utilizó por primera vez como inmunosupresor (25). La dosis se reduce en caso de leucopenia y ocasionalmente por trombocitopenia (26).

#### Glucocorticoides:

- Los 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, en especial la cicatrización deficiente y la predisposición a las infecciones, obligan a reducir la dosis lo más rápidamente posible. En el tratamiento del rechazo agudo se administra metilprednisolona por vía intravenosa en pulsos inmediatamente después de diagnosticar los signos iniciales de rechazo. Esta estrategia no es eficaz en el rechazo crónico (25,26).

#### 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 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 (25,26).

Al inicio del trasplante o para tratar el rechazo establecido se necesita una mayor inmunosupresión que durante el tratamiento a largo plazo (25).

La terapia inmunosupresora después de un trasplante de pulmón se puede dividir en tres categorías: inducción, mantenimiento y tratamiento del rechazo. Generalmente, las experiencias con la terapia inmunosupresora en el trasplante de otros órganos sólidos se han aplicado al trasplante de pulmón; sin embargo, no existe consenso sobre el régimen óptimo para la inmunosupresión (28). Pocos medicamentos inmunosupresores están aprobados por el Instituto Nacional de

Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (29) para ser usados en trasplante de pulmón.

La terapia de inducción consiste en la administración de un agente inmunosupresor potente en el momento de la cirugía o en el período inmediatamente posterior al trasplante para reducir la respuesta inmune inicial de las células T contra el injerto. Los agentes de inducción incluyen los anticuerpos policlonales (como inmunoglobulina antitimocítica). Los glucocorticoides en dosis altas (como metilprednisolona por vía intravenosa) se administran por lo general intraoperatoriamente justo antes de la perfusión del aloinjerto pulmonar para reducir el riesgo de lesión por reperfusión. También es razonable no utilizar la terapia de inducción según la experiencia del centro de trasplante y las características del receptor (28).

Todos los receptores de trasplante de pulmón necesitarán inmunosupresión de mantenimiento. Su objetivo es ayudar a prevenir el rechazo agudo y crónico y la pérdida del aloinjerto pulmonar. Generalmente, los esquemas de mantenimiento incluyen 3 fármacos: un glucocorticoide, un inhibidor de la calcineurina y un antimetabolito (26,30). Sin embargo, entre estas opciones, se desconoce el régimen óptimo (30).

El tratamiento del rechazo agudo comprende un ciclo breve a base de dosis elevadas de corticosteroides ajustando los inmunosupresores de mantenimiento, pero a veces se necesitan medidas más intensivas como sucede en el caso de episodios persistentes o recurrentes (26). El papel del sistema inmunológico humoral en el rechazo agudo de aloinjertos pulmonares es una fuente de investigación y debate. Se desconoce el tratamiento óptimo para el rechazo agudo mediado por anticuerpos después de un trasplante de pulmón; generalmente es refractario a la inmunosupresión convencional, incluidos los glucocorticoides en dosis altas. La terapia casi siempre se inicia debido a la gravedad de la insuficiencia respiratoria y al mal pronóstico asociado. La inmunoglobulina antitimocítica ha sido empleada en algunos casos. Por lo general, se individualiza el tratamiento en función de la gravedad de la enfermedad, el curso clínico y la respuesta a la terapia (31).

### **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) (32) para los siguientes grupos:

- 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 (29) de los medicamentos con indicación aprobada en Colombia en trasplante de pulmón.

Los requisitos para incluir una tecnología en el posicionamiento terapéutico de trasplante de pulmón fueron: que el medicamento hiciera parte de la terapia inmunosupresora, 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. La utilidad de los medicamentos identificados en las diferentes fases de tratamiento se determinará posteriormente mediante los resultados de la evidencia disponible en la evaluación de efectividad y seguridad.

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 ya que sus registros sanitarios se encuentran vencidos (29). 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, solo inmunoglobulina antitimocítica (conejo) está aprobada para trasplante de pulmón al contar con indicación INVIMA para inmunosupresión en trasplante de forma general, los demás medicamentos están aprobados para trasplantes de órganos sólidos diferentes a pulmón. La revisión del grupo de inhibidores de interleuquina (L04AC) no arrojó resultados de medicamentos disponibles con indicación aprobada en trasplante de pulmón; a este grupo pertenece el medicamento basiliximab, aprobado en trasplante renal de novo. El grupo de inhibidores de calcineurina (L04AD) incluye 3 medicamentos, 2 de ellos disponibles en el país (ciclosporina y tacrolimus), pero solo ciclosporina cuenta con indicación aprobada por INVIMA para trasplante de pulmón. 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 pulmón, la literatura recomienda la administración intravenosa de dosis altas de glucocorticoides (p. ej. metilprednisolona) en la fase de inducción y rechazo agudo (28,31), así como la administración oral de glucocorticoides en la fase de mantenimiento (p. ej. prednisona) (30). 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” (29), lo que permitiría usarlos en esta condición de salud.

En la Tabla 3 se presentan en detalle los medicamentos que conforman los grupos terapéuticos empleados en el tratamiento de trasplante de pulmón con indicación aprobada por INVIMA.

**Tabla 3. Principios activos evaluados según clasificación ATC**

Grupo terapéutico	Principio Activo	Código ATC
Inmunosupresores selectivos (L04AA)	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	L04AA04
Inhibidores de calcineurina (L04AD)	Ciclosporina	L04AD01
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 (32).

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, y metilprednisolona) tienen evidencia de uso en esta indicación específica; otras alternativas como betametasona, dexametasona, deflazacort, hidrocortisona 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 pulmón, 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.

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

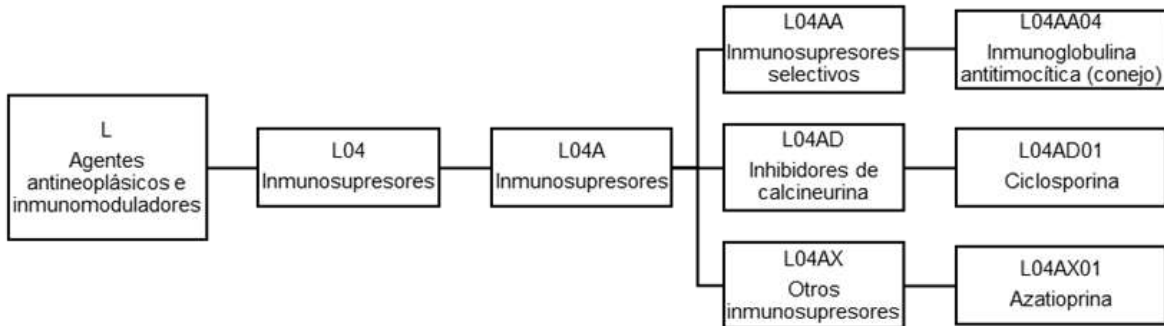
- Anticuerpos policlonales:
  - Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)
- Antimetabolitos:
  - Azatioprina

En la Figura 1 y Figura 2 se presenta la clasificación ATC de los principios activos empleados en el tratamiento de trasplante de pulmón con indicación aprobada por

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido – pulmón

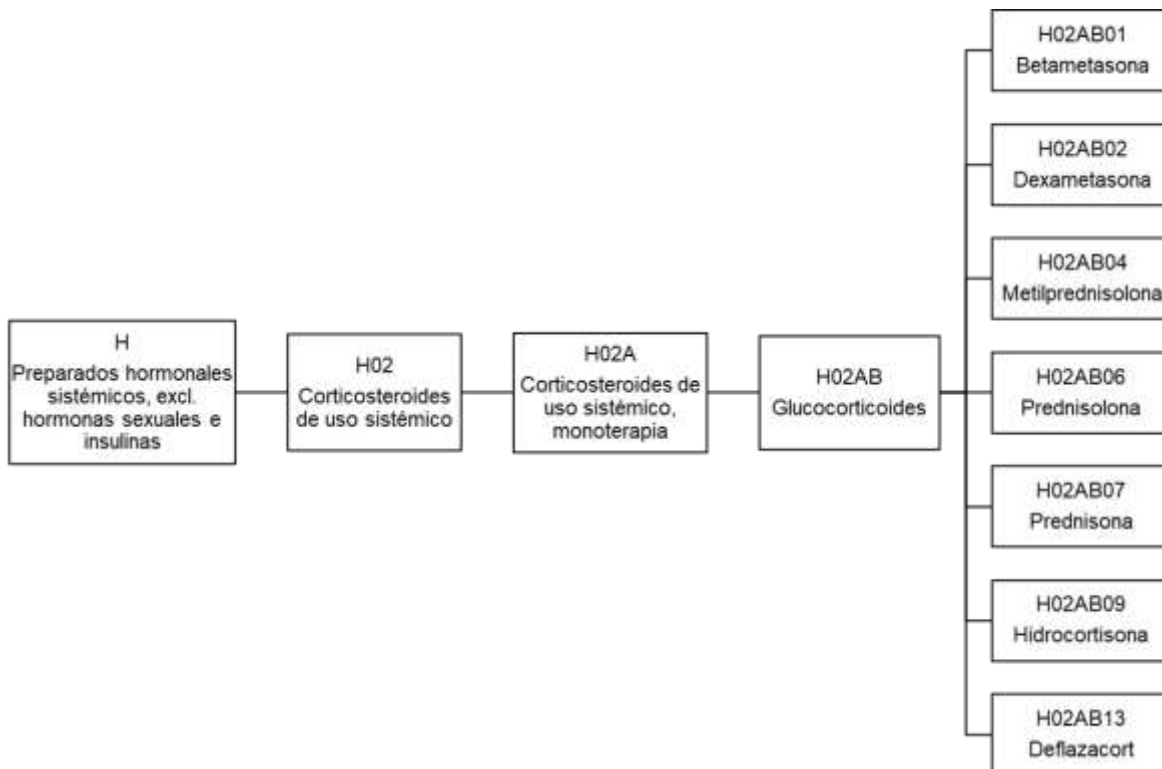
INVIMA. En el caso de los glucocorticoides se presentan los principios activos de administración intravenosa y oral disponibles en Colombia.

**Figura 1. Medicamentos con indicación INVIMA en trasplante de pulmón 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 (32).

**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 (32).

Durante la definición del alcance del posicionamiento terapéutico y como resultado de las búsquedas en estándares de práctica clínica, se encontraron medicamentos que, aunque no cuentan con indicación aprobada por INVIMA en trasplante de pulmón ni son incluidos en el ejercicio de posicionamiento, se consideran de interés clínico; por lo que se describen brevemente en la Tabla 4. Cabe aclarar que la mención de estas tecnologías no es una recomendación del uso de las mismas en la práctica clínica.

**Tabla 4. Medicamentos sin indicación aprobada por INVIMA en trasplante de pulmón**

Principio Activo	ATC OMS	Indicación INVIMA armonizada
Micofenolato de mofetilo	L04AA06	<p>Profilaxis del rechazo de órganos, en pacientes que reciben alotrasplantes renales, hepáticos o cardíacos.</p> <p>En combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La prevención del rechazo agudo del injerto, así como para el tratamiento del primer rechazo y del rechazo refractario en receptores de un alotrasplante renal.</li> <li>La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco.</li> <li>La prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático.</li> </ul> <p>Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción.</p>
Micofenolato de sodio	L04AA06	Indicado en asociación con ciclosporina y corticoides en profilaxis y tratamiento del rechazo del trasplante para pacientes receptores de alotrasplantes renales.
Sirolimus	L04AA10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxis del rechazo de órganos en trasplantes renales, en un esquema con ciclosporina y corticosteroides. El retiro de ciclosporina puede ser considerado 2 a 4 meses después del trasplante en pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado. En pacientes con alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de trasplante en pacientes de raza negra y/o receptores de re-trasplante renal quienes habían perdido previamente el aloinjerto por razones inmunológicas y/o pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (pea; pea pico &gt; 80 %), se recomienda que sirolimus se utilice en combinación con tacrolimus y corticoesteroides o ciclosporina y corticoesteroides para el primer año después del trasplante.</li> <li>Tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis (LAM).</li> </ul>
Everolimus	L04AA18	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trasplante de riñón y corazón: everolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardíaco, everolimus debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides.</li> <li>Trasplante de hígado: everolimus está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, everolimus debe utilizarse en asociación con el tacrolimus y con corticoesteroides.</li> </ul>
Basiliximab	L04AC02	Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido – pulmón

Principio Activo	ATC OMS	Indicación INVIMA armonizada
Tacrolimus	L04AD02	<p>Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón, hígado o corazón.</p> <p>Indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Trasplante cardiaco.</p> <p>Tratamiento del rechazo de aloinjerto resistente a terapia con otros medicamentos inmunosupresores.</p> <p>Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir cápsulas.</p>
Rituximab	L01XC02	<p>Linfoma no Hodgkin (LNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.</li> <li>• En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.</li> <li>• Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.</li> <li>• Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.</li> </ul> <p>Leucemia linfocítica crónica (LLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.</li> <li>• En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.</li> </ul> <p>Artritis reumatoidea:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En asociación con metotrexate en el tratamiento de artritis reumatoidea activa.</li> </ul> <p>Vasculitis activa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.</li> </ul>
Inmunoglobulina humana normal	J06BA02	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de sustitución (o reemplazo) en: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como: agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada severa, síndrome de Wiskott Aldrich.</li> <li>○ Inmunodeficiencia secundaria.</li> <li>○ Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.</li> <li>○ Infecciones recurrentes en niños infectados con el virus VIH, niños con sida congénito e infecciones recurrentes.</li> </ul> </li> <li>• Inmunomodulación: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas.</li> <li>○ Síndrome de Guillain Barré.</li> <li>○ Enfermedad de Kawasaki.</li> </ul> </li> <li>• Trasplante alogénico de médula ósea.</li> <li>• Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)/Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en adultos.</li> <li>• Coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal (NMM).</li> <li>• Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS).</li> <li>• Aborto recurrente y sepsis neonatal.</li> </ul>

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de registros sanitarios del INVIMA (29).

### 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 (33,34). 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 (33).

#### Inhibidores de calcineurina:

La ciclosporina inhibe la transducción normal de señales de linfocitos T. Este fármaco se une a una inmunofilina denominada ciclofilina; 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 (25). En consecuencia, este fármaco inhiben la activación de los linfocitos T (27).

#### Antimetabolitos:

La azatioprina es un antimetabolito purínico (25). 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 (33):

- 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.

#### 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 (25). 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, la reversión del aumento de la permeabilidad capilar y suprimen el sistema inmunológico al reducir la actividad y el volumen del sistema linfático (27). 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 (25).

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). 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 5, se presentan los esquemas de dosificación en trasplante de pulmón de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos de anticuerpos policlonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, y glucocorticoides:

**Tabla 5. Esquemas de dosificación en el tratamiento de trasplante de pulmón**

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación <sup>1</sup>
Inmunoglobulina antitumoral (conejo)	L04AA04	<p><u>Inducción</u> (27): IV: 1,5 mg/kg/día durante 3 días; la primera dosis se administra dentro de las 24 horas posteriores al trasplante.</p> <p><u>Rechazo agudo mediado por anticuerpos en trasplante de pulmón</u>: 1 mg/kg/día por vía IV durante 1 día (dosis sugerida por experto clínico).</p>
Ciclosporina	L04AD01	<p><u>Mantenimiento</u> (27,30):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IV: Ciclosporina (no modificada): convertir a ciclosporina oral tan pronto como sea posible después de la extubación. Dosis inicial: 2 a 3 mg/kg administrados en el momento del trasplante como infusión de 24 horas.</li> <li>• Oral: Ciclosporina (modificada): 3 a 5 mg/kg dos veces al día con un intervalo de 12 horas a una misma hora cada día en relación con las comidas. Ajuste la dosis a la concentración plasmática objetivo.</li> <li>• Dosis usual de mantenimiento por vía oral (sugerida por experto clínico): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primeros 6 meses: 5 mg/kg/día.</li> <li>○ Luego de 6 meses a 1 año: 4 mg/kg/día.</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> 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 (101).

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación <sup>1</sup>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Después de 1er año: 3 mg/kg/día.</li> </ul>
Azatioprina	L04AX01	<p><u>Mantenimiento</u> (27): Oral: 2 mg/kg una vez al día (dosis habitual: 50 a 150 mg/día) en combinación con un régimen de inmunosupresión de mantenimiento apropiado.</p>
Metilprednisolona <sup>2</sup>	H02AB04	<p><u>Dosificación general</u> (37): Terapia intensiva: 30 mg/kg por vía IV durante al menos 30 minutos y repetir cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 72 horas.</p> <p><u>Inducción</u>: Se ha reportado la administración intraoperatoria de 500 a 1000 mg por vía IV justo antes de la perfusión del aloinjerto pulmonar (28). Dosis usual: 1000 mg c/12 horas por 2 dosis (2000 mg/día) por vía IV, luego iniciar corticoide oral (dosis sugerida por experto clínico).</p> <p><u>Rechazo agudo mediado por anticuerpos y rechazo recidivante o resistente</u>: Dosis usual: 1000 mg/día durante 5 días por vía IV (dosis sugerida por experto clínico).</p>
Prednisolona	H02AB06	<p><u>Dosificación general</u> (37): Dosis usuales: 5 a 60 mg por día por vía oral.</p> <p><u>Mantenimiento</u>: Dosis usual: 1mg/kg/día por vía oral durante el primer mes, luego reducir cada mes la dosis en un 25% (15 mg a 20 mg) hasta la dosis de 5 mg/día, continuar con esta dosis (dosis sugerida por experto clínico).</p>
Prednisona	H02AB07	<p><u>Mantenimiento</u> (30):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral: 0,5 a 1 mg/kg/día inicialmente después del trasplante con una reducción gradual hasta un objetivo de 5 a 10 mg/día durante varios meses a un año (en la mayoría de los pacientes, la reducción de dosis se puede lograr dentro de los tres meses posteriores al trasplante).</li> <li>• Dosis usual: 1mg/kg/día por vía oral durante el primer mes, luego reducir cada mes la dosis en un 25% (15 mg a 20 mg) hasta la dosis de 5 mg/día, continuar con esta dosis (dosis sugerida por experto clínico).</li> </ul>

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (27), Medicamentos a un clic (37), UpToDate (28,30) y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

### 3.5 Efectos adversos

En la Tabla 6 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 terapéuticos de anticuerpos

<sup>2</sup> Se presenta la información para los glucocorticoides con evidencia en trasplante de pulmón. 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 (27,37) 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.



policlonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, y glucocorticoides (27,33,37).

**Tabla 6. Efectos adversos de los principios activos evaluados**

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
<b>Anticuerpos policlonales</b>		
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 ( $\leq 13\%$ ), 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%).
	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).
<b>Inhibidores de calcineurina</b>		
Ciclosporina	Muy frecuentes	Cardiovascular: edema (5% a 14%), hipertensión (8% a 53%). Sistema nervioso central: cefalea (2% a 25%), parestesia (1% a 11%). Dermatológico: hipertricosis (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%).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido - pulmón

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		<p>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%).</p>
	Frecuentes	<p>Solo trasplante de riñón, hígado y corazón (≤2% a menos que se indique lo contrario):                      Cardiovascular: dolor de pecho (≤ 4%), enrojecimiento (&lt;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 (&lt;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 (&lt;1% a 6%), linfoma (&lt;1% a 6%).                      Hepático: hepatotoxicidad (&lt;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 (&lt;1% a 7%).                      Sistema nervioso central: ansiedad, convulsiones (1% a 5%), letargo, sensación de hormigueo.                      Varios: fiebre.</p>
	Poco frecuentes	<p>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.</p>
<b>Antimetabolitos</b>		
Azatioprina	Muy frecuentes	<p>Hematológicos y oncológicos: depresión de la médula ósea, leucopenia (trasplante renal: &gt; 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).</p>
	Frecuentes	<p>Gastrointestinal: anorexia, náuseas, vómito.                      Hematológicos y oncológicos: neoplasia (trasplante renal: 3% [distinto del linfoma]), trombocitopenia.</p>
	Poco frecuentes	<p>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.</p>

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
<b>Glucocorticoides<sup>3</sup></b>		
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.
	Poco frecuentes	Sin información disponible.

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Medicamentos a un clic, Lexicomp y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (27,33,37).

### 3.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 7 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,

<sup>3</sup> Los datos de los efectos adversos frecuentes del grupo de glucocorticoides fueron tomados de Medicamentos a un clic (37), donde se clasifican como efectos adversos comunes; sin embargo, no se reporta la frecuencia de ocurrencia.

antimetabolitos y glucocorticoides. La información fue obtenida de las bases de datos de UpToDate y Lexicomp (27,38).

**Tabla 7. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados**

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
<b>Anticuerpos policlonales</b>			
<b>Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)</b>			
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
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
<b>Inhibidores de calcineurina</b>			
<b>Ciclosporina</b>			
Asunaprevir	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Atorvastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Bilastina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Bosentan	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Cladribina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido – pulmón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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
Eplerenona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Foscarnet	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Lovastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Excelente
Mifamurtida	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Mifepristona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Natalizumab	X: Evitar combinación	Mayor	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
Tacrolimus (tópico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Topotecan	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
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
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
Ambrisentan	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

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido - pulmón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Caspofungina	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Claritromicina	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Cloramfenicol (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Colchicina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Denosumab	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Derivados del ácido fíbrico (ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Etopósido	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
Everolimus	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Hierba de San Juan	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	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
Leflunomida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
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

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido – pulmón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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
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
Venetoclax	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Temsirolimus	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Regular
Ticagrelor	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Buena
<b>Antimetabolitos</b>			
<b>Azatioprina</b>			
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
Febuxostat	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Mercaptopurina	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 en el trasplante de órgano sólido - pulmón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Alopurinol	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
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
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
<b>Glucocorticoides</b>			
<b>Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona)</b>			
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



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido – pulmón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Aprepitant	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Baricitinib	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
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

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezilo; galantamina; neostigmina; piridostigmina; rivastigmina)	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Buena

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp y UpToDate (27,38)

### 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, 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 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 (29).

## 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 de pulmón con el fin de presentar como insumo al panel de valoración del posicionamiento terapéutico. Las intervenciones no aprobadas por INVIMA para trasplante de pulmón 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 se incluyeron en el ejercicio final de posicionamiento terapéutico.

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

**Tabla 8. 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 fueron descartados del proceso de revisión.

El detalle de la calificación realizada por cada integrante y la clasificación final de cada desenlace se presenta en el Anexo 2. De acuerdo con las GPC y la consulta a expertos, se identificaron los siguientes desenlaces como relevantes para responder en esta pregunta.

**Tabla 9. Clasificación de los desenlaces**

Desenlace	Relevancia
<b>Efectividad</b>	
Rechazo celular	Crítico
Rechazo humoral	Crítico
Disfunción primaria del injerto	Crítico
Rechazo agudo e hiperagudo	Crítico
Recidivantes o resistentes	Crítico
Supervivencia	Crítico
QALY	Crítico
Años de vida ganados	Crítico
Calidad de vida	Crítico
<b>Seguridad</b>	
Mortalidad	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos no serios	Importante

Fuente: elaboración propia

### 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

Se incluyeron personas, hombres y mujeres, mayores de 18 años que después de haber agotado el tratamiento médico convencional respectivo a cada condición específica, recibieron trasplante de pulmón.

###### Tipo de intervención

Las intervenciones previstas son el tratamiento farmacológico para la inmunosupresión según cada fase o etapa del trasplante de pulmón:

##### **Fase de Inducción:**

- Basiliximab + Metilprednisolona IV + Ácido micofenólico
- Inmunoglobulina Antitimocítica (conejo) + Metilprednisolona IV + Ácido micofenólico

##### **Fase de Mantenimiento:**

*Medicamentos de 1 línea:* Se administran como primera opción o terapia de primera línea para trasplante de pulmón la terapia de primera línea ciclosporina, Tacrolimus o MMF azatioprina según los factores individuales; dado que son tratamientos

aceptados y que informan mejores tasas de supervivencia; eficacia y tolerabilidad, en adición han mostrado una carga baja de síndrome de bronquitis obliterante (41).

- Corticosteroide (Metilprednisolona o Prenisona o Prednisolona) + Ciclosporina + Ácido micofenólico
- Corticosteroide (Metilprednisolona o Prenisona o Prednisolona) + Ciclosporina + Azatioprina
- Corticosteroide (Metilprednisolona o Prenisona, o Prednisolona) + Tacrolimus + Ácido micofenólico
- Corticosteroide (Metilprednisolona o Prenisona o Prednisolona) + Tacrolimus + Azatioprina

*Medicamentos de 2 línea:* No obstante, una fracción aparentemente inevitable de pacientes tratados a pesar de la atención con medicamentos de la primera línea no responden adecuadamente aumentando el riesgo a desarrollar rechazo agudo, infecciones y/o bronquitis obliterante; otra fracción de pacientes por eventualidades en el paciente imposibilitan su uso; en consecuencia, Everolimus y Sirolimus han sido sugerido como medicamentos de rescate o de segunda línea (42–44).

- Corticosteroide + Everolimus + Ácido micofenólico
- Corticosteroide + Everolimus + Azatioprina
- Corticosteroide + Sirolimus + Ácido micofenólico
- Corticosteroide + Sirolimus + Azatioprina

#### ***Fase de rechazo humoral:***

- Metilprednisolona IV
- Inmunoglobulina Antitimocítica (conejo)
- Rituximab
- *Rituximab + Inmunoglobulina humana normal IV*

#### ***Recidivantes o resistentes:***

- Metilprednisolona IV
- Inmunoglobulina humana normal IV
- *Rituximab*

#### **Comparador**

Entre las mismas intervenciones

#### **Tipos de desenlaces**

**Efectividad:** rechazo celular (**Crítico**), rechazo humoral (**Crítico**), disfunción primaria del injerto (**Crítico**), rechazo agudo e hiperagudo (**Crítico**), recidivantes o

resistentes (**Crítico**), supervivencia (**Crítico**), QALY (**Crítico**), años de vida ganados (**Crítico**), calidad de vida (**Crítico**).

**Seguridad:** mortalidad (**Crítico**), eventos adversos serios (**Crítico**), eventos adversos no serios (Importante)

Se tuvieron en cuenta publicaciones en cualquier idioma, entre los últimos cinco años (para RSL), 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 metanálisis 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](http://www.embase.com).
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de [www.cochranelibrary.com](http://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 (EB y DD); 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 (EB y DD). 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 (EB y DD), 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
- Tipo de estudio
- Numero de estudios incluidos en la revisión sistemática
- Tipo de estudios incluidos en la revisión sistemática
- Número de pacientes incluidos
- Población
- Intervención (detallar dosis, frecuencia)
- Comparador

- Desenlaces críticos
- Resultados estadísticos (estimación del efecto)
- 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 ROBIS para las RSL (48) y el uso de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane RoB 2 (49), para los ECA, para los ensayos clínicos no aleatorizados la herramienta de ROBINS-I (50). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (EB y DD), 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 (51,52).

#### 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, 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 metanálisis, se reportaron los datos agrupados de acuerdo con los perfiles de evidencia GRADE, como se indicó en el apartado 4.1.7.

Se analizó la posibilidad de llevar a cabo metanálisis de novo de comparaciones pareadas de la siguiente manera: cuando las RSL no incluyeron metanálisis, pero reportaron datos a partir de los cuales fue posible calcular una medida de efecto agrupada, o cuando se encontró un metanálisis y ECA publicados posteriormente y por lo tanto no incluidos en él, o cuando se dispuso de solo de ECA. En el caso se realizaría una evaluación de la heterogeneidad clínica y metodológica; si se consideraba que se podrían agrupar los resultados a partir de esta evaluación, se analizaría la heterogeneidad estadística inspeccionando el forest plot y calculando el I<sup>2</sup> y el Ji cuadrado. Dependiendo de la heterogeneidad encontrada, se procedería a realizar el metanálisis usando un modelo de efectos fijos (determinando el peso de cada estudio usando el método del inverso de la varianza) o un modelo de efectos aleatorios (usando el método de DerSimonian y Laird).

Se analizó la posibilidad de llevar a cabo metanálisis de novo en red cuando no se dispuso de comparaciones directas entre las tecnologías evaluadas, de la siguiente manera: generando un diagrama de red para evaluar la posibilidad de realizar este metanálisis, seguido de un análisis de transitividad comparando las poblaciones, intervenciones, diseños de estudio y otros posibles modificadores del efecto. Si se cumpliera el supuesto de transitividad se procedería a realizar el metanálisis usando una aproximación frecuentista, estimando el metanálisis por máxima verosimilitud restringida. Para evaluar el supuesto de consistencia se emplearía el modelo de



interacción diseño por tratamiento de Higgins. Para hacer un ranking de tratamientos se calcularía el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA). Los análisis serían realizados mediante el lenguaje de programación R y su entorno de desarrollo integrado Rstudio, versión 1.4.1717 usando el paquete netmeta y en el paquete estadístico Stata 15®.

Síntesis cualitativa:

La síntesis de la evidencia se realizó de manera cualitativa describiendo, de manera narrativa o por medio de tablas de síntesis, los resultados para cada desenlace de efectividad y seguridad reportados por cada uno de los estudios incluidos. Cada una de estas descripciones se acompañó de la evaluación de la certeza en la evidencia o del riesgo de sesgos de los estudios.

## 4.2 Resultados

### 4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

Las búsquedas en bases de datos para revisiones sistemáticas arrojaron 227 registros y 200 en otras fuentes, tras remover duplicados se tamizaron 271 referencias; luego de este proceso se revisó el texto completo de 34 estudios y se incluyeron 2 estudios en la síntesis cualitativa; no fueron incluidas RSL en la síntesis cuantitativa. En el Anexo 4 se presentan los diagramas de flujo y en el Anexo 5 se muestra la lista de RSL incluidas y de los estudios excluidos junto con las razones de exclusión.

Los estudios incluidos corresponden a 2 RSL (53,54).

Posteriormente, las búsquedas en bases de datos para Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) arrojaron 1460 registros y 200 en fuentes adicionales, tras remover duplicados se tamizaron 1132 referencias; posterior a este proceso se revisó el texto completo de 75 estudios y se incluyeron 24 estudios en la síntesis cualitativa; no fueron incluidos ECA en la síntesis cuantitativa. En el Anexo 4 se presentan los diagramas de flujo y en el Anexo 5 se presenta la lista de estudios incluidos y de los estudios excluidos junto con las razones de exclusión.

Los ensayos clínicos incluidos corresponden a (55–78).

### 4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios

Revisiones sistemáticas

De las dos RSL incluidas una presentó riesgo de sesgo bajo y un riesgo de sesgo no claro. La RSL de Phan K, 2019 (54), presentó un riesgo de sesgo no claro debido a que no existe información sobre la restricción de idioma y el estudio no reporta el proceso de tamización y selección de estudios por duplicado; además existen algunas preocupaciones derivadas de la ausencia de información de potenciales sesgos en los estudios primarios que no fueron abordados en el análisis. La revisión sistemática de Hirunsatitpron, et al. (53), en 2021, presentó bajo riesgo de sesgo

dado que los criterios de elegibilidad de los estudios se consideraron adecuados así como la identificación y selección de estudios, la recolección de datos, la evaluación de calidad y la síntesis de resultados.

En el Anexo 6 se presenta la evaluación completa de riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.

#### Ensayos clínicos aleatorizados

La evaluación de riesgo de sesgo para ECA realizada mediante ROB 2 para cada desenlace, mostró que para todos los estudios que evaluaron supervivencia la valoración general fue de alto riesgo (57,58,60–63,68–72,75); con relación al desenlace rechazo agudo se consideró de bajo riesgo en tres estudios (59,65,66) y de alto riesgo en 14 ECA (57,58,60,62–64,68–72,74,75,78); para el desenlace síndrome de bronquiolitis obliterante en 2 estudios se consideró bajo riesgo de sesgo (65,66) y de alto riesgo de sesgo en 10 estudios (57,58,60,61,67,68,70,72,76,78).

Con respecto a los desenlaces de seguridad, se calificó con alto riesgo de sesgo el ECA que evaluó bronquitis aguda (67); al igual que para el ECA que evaluó dislipidemia (60), también se consideró de alto riesgo el estudio que evaluó hospitalización (61) y para el desenlace leucopenia (74); para los 4 estudios que evaluaron tromboembolismo venoso también se consideró alto riesgo de sesgo (55,60,67,72), en relación a eventos adversos, se consideró de bajo riesgo un estudio (66) y de alto riesgo 2 ECA (61,71). Así mismo, para todos los estudios que evaluaron desenlaces de función renal se consideraron de alto riesgo (56,67,71,74,76,77); para los desenlaces de infección 3 estudios se valoraron como de alto riesgo (72,74,75); para los estudios que reportaron resultados de malignidad se consideraron 4 de alto riesgo (57,63,67,71). En otros desenlaces como mortalidad en un estudio se consideró de bajo riesgo (66) y en otro de alto riesgo de sesgo (72). En neumonía los dos estudios se calificaron con alto riesgo de sesgo (64,67); la pérdida del injerto se valoró con bajo riesgo en un ECA (66); el desenlace síntomas gastrointestinales medido en un estudio fue calificado en alto riesgo de sesgo (60).

En general la valoración de la mayoría los desenlaces como alto riesgo de sesgo derivó de la calificación en los dominios 1 y 4 que corresponden al proceso de aleatorización y ocultamiento de la asignación, así como para la medición y análisis a ciego de los resultados; dado que solo 3 (59,65,66) de los 24 estudios presentaron en su diseño doble cegamiento, los demás fueron estudios de etiqueta abierta.

En el Anexo 6 se presenta la evaluación completa de riesgo de sesgo para cada uno de los ECA incluidos.

### 4.2.3 Síntesis de la evidencia

#### Revisiones sistemáticas

Phan K et al, (54) publicaron una RSL y metaanálisis en el 2019, la cual incluyó 6 estudios de cohorte que incluyeron población con trasplante de pulmón de órgano sólido (únicamente se extrajo información de 2 de los 6 estudios que incluyeron

trasplante de pulmón). Los autores evaluaron la incidencia de neoplasias malignas secundarias del cáncer de piel no melanoma (NMSC) o de carcinomas de células escamosas (SCC) (considerados en este posicionamiento como desenlaces de seguridad: eventos adversos serios) posterior al uso de un Inhibidor de mTOR como sirolimus comparado con un grupo de control tipo placebo, o un tratamiento alternativo sin inhibidores de mTOR, como inhibidores de calcineurina o según el protocolo de tratamiento estándar (azatioprina, prednisona, ciclosporina, micofenolato de mofetilo o tacrolimus) en pacientes adultos ( $58\pm 13$  años) trasplantados en fase de mantenimiento. Estos estudios contemplaron 69 pacientes en el brazo de intervención y 241 en el brazo de comparación.

Hirunsatitpron, et al. (53) publicó una RSL en 2021 que incluyó un total de 39 estudios (12 ECA y 27 estudios observacionales); de los cuales, 32 fueron incluidos en el metanálisis, pero no para el subgrupo de pacientes con trasplante de pulmón. Tres quintas partes de los estudios incluidos ( $n=24$ ) eran de receptores de trasplantes de riñón, mientras que los demás eran de receptores de trasplantes de corazón ( $n=9$ ), hígado ( $n=5$ ), pulmón ( $n=3$ ) o páncreas ( $n=1$ ).

Los estudios de trasplante de pulmón fueron de cohorte. El primer estudio contó con la participación de 90 pacientes y los autores evaluaron la seguridad de micofenolato de mofetilo (1 g/d) ( $n=41$ ) con una comedicación que incluía corticoesteroides y ciclosporina, comparado con everolimus (1,5 mg/d) ( $n=49$ ); el segundo estudio tuvo la participación de 41 pacientes a los que se les administró micofenolato de mofetilo (2 g/d) ( $n=22$ ) con comedicación de tacrolimus y corticoesteroides, comparado con sirolimus (2 mg/d) ( $n=19$ ); y un tercer estudio con 337 pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo ( $n=214$ ) con comedicación de ciclosporina o tacrolimus y corticoesteroides) comparado con azatioprina ( $n=123$ ); usando como desenlace el riesgo de cáncer en pacientes adultos receptores de órganos sólidos (pulmón).

#### Ensayos clínicos aleatorizados

Entre los 24 estudios de los ECA se incluyeron 3129 sujetos mayores de 18 años que recibieron trasplante de pulmón unilateral o bilateral de los cuales 1581 correspondieron a brazos de intervención y 1548 a brazo de comparación; 4 estudios requirieron un proceso de extracción adicional para delimitar la información específica para trasplante de pulmón, dado que también incluían sujetos con trasplante de corazón (56,72,76,77). La mayoría de los estudios correspondieron a estudios en fase de mantenimiento (55,56,58–62,64–78) y solo 2 correspondieron a comparaciones terapéuticas en fase de inducción (57,63), los tiempos de seguimiento variaron de 6 meses a 8 años entre desenlaces y estudios. La mayoría de los ECA se realizaron en países europeos, una menor proporción en Estados Unidos (55,57–60,62,63,78) y sólo uno en Israel (64).

Los resultados de efectividad (supervivencia, rechazo agudo o síndrome de bronquiolitis obliterante) se abordaron en 20 estudios (57,59–76,78) y los diferentes

resultados de seguridad se evaluaron en 15 de los ECA incluidos (55–57,60,61,63,64,66,67,71,72,74–77).

Las principales comparaciones entre esquemas de tratamiento fueron sirolimus vs azatioprina evaluada en dos estudios (55,60), everolimus vs terapia estándar (TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide) comparada en 5 estudios (56,67,74,76,77); micofenolato vs everolimus evaluada en 2 ECA (61,72); sirolimus vs terapia estándar (TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide) comparada en un solo estudio (64); everolimus vs azatioprina, comparación realizada en 3 ECA (59,65,66); micofenolato vs azatioprina se comparó en tres estudios (62,68,73); tacrolimus vs ciclosporina se reportó en 6 estudios clínicos (58,69–71,75,78). La comparación de globulina antitimocítica (conejo) vs terapia estándar (CsA, AZA y metilprednisolona) se reportó en 2 estudios (57,63).

A continuación, se presentan los resultados de cada desenlace para cada una de las comparaciones y fases.

#### 4.2.3.1 Evaluación de la efectividad

Resultados para la fase de inducción

Las RSL incluidas no respondieron a desenlaces de efectividad en fase de inducción; por lo tanto, se extrajo la información a partir de los ECA.

De los 24 ECA incluidos 2 estudios realizaron la comparación de globulina antitimocítica (conejo) con respecto a terapia estándar (CsA, AZA y metilprednisolona) en fase de inducción de pacientes con trasplante de pulmón (57,63).

La evaluación de supervivencia no mostró diferencias significativas entre los brazos de comparación tras el seguimiento a 2 años (63) y a 8 años (57); por otro lado; en el seguimiento a 6 meses del rechazo agudo de los estudios de Hartwig MG, 2008 (57) y Palmer SM, 1999 (63), así como en el seguimiento a 5 y 8 años en cuanto a bronquiolitis obliterante en Hartwig MG, 2008 (57) se encontraron diferencias a favor de la globulina antitimocítica (conejo); los desenlaces de supervivencia fueron evaluados con una certeza en la evidencia baja mientras que los desenlaces de bronquiolitis obliterante presentaron una certeza de la evidencia muy baja, debido a que fueron ensayos aleatorios controlados abiertos, lo cual evita el cegamiento a participantes, al personal (sesgo de realización) y probablemente a los evaluadores del resultado (sesgo de detección); además por el pequeño tamaño de la muestra (menor a 400 participantes). Los resultados se presentan en la Tabla 10.

**Tabla 10. Resultados de efectividad en fase de inducción**

Comparación	Supervivencia 2 años	Supervivencia 8 años	Rechazo agudo 6 meses	BOS 5 años	BOS 8 años
-------------	----------------------	----------------------	-----------------------	------------	------------

ATG conejo vs CsA, AZA y Metilprednisolona	OR: 0,93 IC 95%: (0.60 a 1.42) (63)	RR 1.60 IC 95%: (0.61 a 4.13) (57)	RR: 0.58 IC 95%: (0.40 a 0.85) (57,63)	RR 0.42 IC 95%: (0.20 a 0.92) (57)	RR 0.68 IC 95%: (0.46 a 1.00) (57)
--	--	---	---	---	---

Abreviaturas: ATG: Inmunoglobulina antitimocítica; AZA: Azatioprina; BOS: Síndrome de Bronquiolitis Obliterante; CsA: Ciclosporina; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.

Fuente: elaboración propia a partir de (57,63).

## Resultados para la fase de Mantenimiento

### Supervivencia

Se encontró un ECA que evaluó la Supervivencia a 1 y 3 años comparando sirolimus con azatioprina (60). También dos ECA que compararon el micofenolato de Mofetilo con everolimus a 2 años (61) y a 3 años (72)

Además, fueron encontrados tres ECA que compararon micofenolato de mofetilo con azatioprina: en un seguimiento a 6 meses en Palmer SM, 2001 (62), en el seguimiento a 1 año en McNeil, 2006 (73), y en el seguimiento a 5 años en Speich R, 2010 (68).

En cuanto a la comparación de tacrolimus con ciclosporina, se encontraron cinco ECA que evaluaron supervivencia; dos, con seguimiento a 6 meses (tacrolimus 61/75 (81.3%) con ciclosporina 59/73 (80.8%)) (71,75); uno seguido durante 2 años (tacrolimus 50/66 (75.8%) con ciclosporina 44/67 (65.7%)) (58) y uno a 3 años (tacrolimus 98/124 (79.0%) con ciclosporina 104/125 (83.2%)) (70). Cuatro ECA evaluaron supervivencia con seguimiento a 1 año (tacrolimus 205/216 (94.9%) con ciclosporina 208/253 (82.2%)) (58,69–71); se encontró una heterogeneidad considerable entre los estudios ( $J_i$  cuadrado=4.62;  $df=3$  ( $p=0.20$ );  $I^2=35\%$ ).

No se encontraron diferencias en la supervivencia en las comparaciones de los estudios encontrados; 4 de ellos presentaron una certeza de la evidencia moderada, mientras que el estudio de Palmer SM, 2001, presentó certeza de la evidencia baja (62); debido a que fueron ensayos aleatorizados controlados abiertos, y tamaños de la muestra menores a 400 participantes; Estos resultados se presentan en la Tabla 11.

**Tabla 11. Resultados de efectividad para desenlace riesgo de Supervivencia**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Sirolimus vs Azatioprina	1 año	(96.6%)	(94.7%)	RR 1.02 (0.95 a 1.08)	Moderado
	3 años	(82.8%)	(80.9%)	RR 1.02 (0.89 a 1.17)	

<b>Micofenolato de Mofetilo vs Everolimus</b>	2 años	(87.4%)	(89.5%)	<b>RR 0.94</b> (0.85 a 1.03)	Moderado
	3 años	(83.8%)	(76.2%)	<b>RR 1.10</b> (0.94 a 1.28)	
<b>Micofenolato de Mofetilo vs Azatioprina</b>	6 meses	(86.0%)	(81.6%)	<b>RR 1.05</b> (0.86 a 1.28)	Baja
	1 año	(88.1%)	(80.1%)	<b>RR 1.09</b> (0.99 a 1.21)	Moderado
	5 años	(78.7%)	(64.6%)	<b>RR 0.82</b> (0.65 a 1.03)	
<b>Tacrolimus vs Ciclosporina</b>	6 meses	(81.3%)	(80.8%)	<b>RR 1.01</b> (0.86 a 1.18)	Moderado
	1 año	(94.9%)	(82.2%)	<b>RR 1.01</b> (0.92 a 1.10)	
	2 años	(75.8%)	(65.7%)	<b>RR 1.15</b> (0.92 a 1.40)	
	3 años	(79.0%)	(83.2%)	<b>RR 0.95</b> (0.84 a 1.08)	

Fuente: elaboración propia a partir de (58,60–62,68–73).

### Rechazo agudo

Para la comparación de sirolimus vs azatioprina no se hallaron diferencias con relación a la presencia de rechazo agudo al primer o tercer año posterior al trasplante de pulmón en el estudio de Bhorade, 2011(60). En otras comparaciones como everolimus vs TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide evaluada al primer año en el estudio de Gottlieb, 2019 (74), en micofenolato de mofetilo vs everolimus que comparó el rechazo agudo al primer o tercer año en el estudio de Glanville A 2015 (72), así como en la comparación de sirolimus vs TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide en el estudio de Shitrit D, 2005 (64) y en los resultados de los estudios que compararon tacrolimus vs ciclosporina evaluados a los 6 meses, primer y tercer año (58,69–71,75,78), tampoco se observaron diferencias con relación a la presencia de este desenlace; estos estudios tuvieron una certeza de la evidencia entre muy baja y baja.

Por otra parte, en la comparación de everolimus vs azatioprina se observó un efecto a favor de everolimus en la reducción de riesgo de rechazo agudo al primer o segundo año posterior al trasplante de pulmón en los estudios de Kovaric JM, 2006 (59) y Snell GI, 2005 (65) con una certeza moderada de la evidencia. Y aunque, para la comparación de micofenolato de mofetilo vs azatioprina no se hallaron diferencias a los 6 meses o entre el primer y tercer año posterior al trasplante de pulmón en los estudios de Palmer SM, 2001(62) y McNeil, 2006 (73) respectivamente, el estudio de Speich R, 2010 si encontró un efecto protector a favor del micofenolato de mofetilo a los 5 años de seguimiento (68). Estos resultados se presentan en la Tabla 12.

**Tabla 12. Resultados de efectividad para desenlace riesgo de Rechazo agudo**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
<b>Sirolimus vs Azatioprina</b>	1 año	(34.5%)	(44.7%)	<b>RR 0.77</b> (0.51 a 1.11)	Baja

	3 años	(40.2%)	(46.8%)	<b>RR 0.85</b> (0.61 a 1.20)	
<b>Everolimus vs Terapia estándar</b>	1 año	(9.0%)	21%	<b>RR 1.41</b> (0.42 a 4.76)	Baja
<b>Micofenolato de Mofetilo vs Everolimus</b>	1 año	(46.3%)	(38.1%)	<b>RR 1.21</b> (0.85 a 1.74)	Baja
	3 años	(53.8%)	(40.5%)	<b>RR 1.32</b> (0.95 a 1.84)	
<b>Sirolimus vs Terapia estándar</b>	9 meses	(75.0%)	(50.0%)	<b>RR 2.00</b> (0.22 a 17.80)	Muy baja
<b>Everolimus vs Azatioprina</b>	1 año	(18.6%)	(35.9%)	<b>RR 0.41</b> (0.27 a 0.62)	Moderada
	2 años	(14.9%)	(41.1%)	<b>RR 0.36</b> (0.21 a 0.60)	
<b>Micofenolato de Mofetilo vs Azatioprina</b>	6 meses	(62.8%)	(57.9%)	<b>RR 1.08</b> (0.76 a 1.54)	Baja
	1 a 3 años	No reportado		<b>OR 0.67</b> (0.41 a 1.11)	
	5 años	(13.9%)	(41.7%)	<b>RR 0.15</b> (0.09 a 0.24)	
<b>Tacrolimus vs Ciclosporina</b>	6 meses	(69.3%)	(76.7%)	<b>RR 0.90</b> (0.75 a 1.07)	Baja
	1 año	(61.3%)	(71.5%)	<b>RR 0.93</b> (0.71 a 1.22)	Muy Baja
	3 años	(67.7%)	(75.2%)	<b>RR 0.90</b> (0.76 a 1.05)	Baja

Fuente: elaboración propia a partir de (58–60,62,64,65,68–75,78).

### Bronquiolitis obliterante

Para la comparación de la presencia de bronquiolitis obliterante no se hallaron diferencias entre las siguientes comparaciones en los diferentes escenarios de tiempo de seguimiento: Para la comparación de sirolimus vs azatioprina al tercer año posterior al trasplante de pulmón en el estudio de Borade, 2011 (60); ni en la comparación de everolimus vs TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide al segundo año (67,76); tampoco en los resultados en la comparación de micofenolato de mofetilo vs everolimus al segundo o tercer año de seguimiento en los estudios de Strueber M, 2016 (61) y Glanville A 2015 (72) respectivamente.

Además la comparación de everolimus vs azatioprina no mostró diferencias entre los grupos con respecto al riesgo de bronquiolitis obliterante al segundo año posterior al trasplante de pulmón en los estudios de Snell GI, 2005 (65) y Snell GI, 2006 (66) ni tampoco la comparación de micofenolato de mofetilo vs azatioprina con seguimiento a 1, 3 y 5 años posterior al trasplante de pulmón en los estudios de McNeil, 2006 (73) y Speich R, 2010 (68).

Los resultados de los estudios que compararon tacrolimus vs ciclosporina, tampoco mostraron diferencias con relación a la presencia de este desenlace en el primer año de seguimiento (58,78); sin embargo, si se observó un mayor riesgo en los

sujetos del grupo de tacrolimus a presentar este tipo de desenlace en Treede H, 2012 (70).

La mayor parte de la evidencia encontrada presentó una certeza entre baja y muy baja derivado de los estudios de etiqueta abierta y de los tamaños de muestra pequeños y no probabilísticos. Únicamente la comparación everolimus vs azatioprina presentó certeza moderada. Los resultados se presentan en la Tabla 13.

**Tabla 13. Resultados de efectividad para desenlace riesgo de Bronquiolitis obliterante**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Sirolimus vs Azatioprina	3 años	(29.9%)	(22.3%)	<b>RR 1.33</b> (0.81 a 2.19)	Baja
Everolimus vs Terapia estándar	1 año	(4.3%)	(2.2%)	<b>RR 2.00</b> (0.18 a 21.29)	Muy baja
	2 años	(5.9%)	(16.2%)	<b>RR 0.36</b> (0.12 a 1.07)	
Micofenolato de Mofetilo vs Everolimus	2 años	(21.1%)	(13.7%)	<b>RR 1.53</b> (0.81 a 2.91)	Baja
	3 años	(30.0%)	(28.6%)	<b>RR 1.65</b> (0.65 a 1.69)	
Everolimus vs Azatioprina	2 años	(30.7%)	(36.9%)	<b>RR 0.76</b> (0.44 a 1.30)	Moderada
Micofenolato de Mofetilo vs Azatioprina	2 a 3 años	No reportado		<b>OR 1.00</b> (0.59 a 1.68)	Baja
	5 años	(40.7%)	(35.4%)	<b>RR 0.86</b> (0.51 a 1.35)	
Tacrolimus vs Ciclosporina	1 año	(27.9%)	(41.7%)	<b>RR 0.55</b> (0.31 a 1.00)	Baja
	3 años	(69.4%)	(62.4%)	<b>HR 1.98</b> (1.04 a 3.77)	Baja

Fuente: elaboración propia a partir de (58,60,61,65–68,70,72,73,76,78).

### Resultados para la fase de Rechazo

Las RSL y los ECA incluidos no respondieron a desenlaces de efectividad en la fase de rechazo para ninguna de las potenciales comparaciones en este tipo de población.

### Resultados para la fase de resistentes o recidivantes

Las RSL y los ECA incluidos no respondieron a desenlaces de efectividad en la fase de resistentes o recidivante para ninguna de las potenciales comparaciones en este tipo de población.

### 4.2.3.2 Evaluación de la seguridad

#### Fase de inducción

Las RSL incluidas no respondieron a desenlaces de seguridad en fase de inducción; por lo tanto se extrajo la información a partir de ensayos clínicos aleatorizados.

#### Malignidad



En los 2 ECA que incluyeron comparaciones para la fase de inducción y realizaron la comparación de globulina antitímocítica (conejo) vs terapia estándar (CsA, AZA y metilprednisolona) en fase de inducción de pacientes con trasplante de pulmón (57,63); los resultados de Palmer SM, 1999 (63) con seguimiento a 1 año, y los resultados de Hartwig MG, 2008 con seguimiento a 8 años, no mostraron diferencias entre los brazos evaluados para la presencia de malignidad. Los dos estudios fueron valorados con una muy baja certeza de la evidencia. Los resultados se presentan en la Tabla 14.

**Tabla 14. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Malignidad**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Globulina antitímocítica (conejo) vs Terapia estándar	1 año	(13.6%)	(4.5%)	RR 3.00 (0.33 a 26.60)	Muy baja
	8 años	(13.6%)	(40.9%)	RR 3.00 (0.93 a 9.60)	Muy baja

Abreviaturas: RR: riesgo relativo.

Fuente: elaboración propia a partir de (57,63).

### Fase de mantenimiento

En la RSL y metanálisis de Phan K et al., en 2019 (54) no se encontró diferencias en el desenlace de eventos adversos serios (que incluye neoplasias) entre el grupo sirolimus con respecto al grupo control (placebo, o un tratamiento alternativo sin inhibidores de mTOR) (OR: 0.48 IC 95%: 0.20 a 1.15). Los resultados se presentan en la Tabla 15.

**Tabla 15. Resultados de seguridad para desenlaces eventos adversos serio neoplasias**

Comparación	Presencia de NMSC primario	Presencia de NMSC secundario	Presencia de SCC
Sirolimus versus placebo o tratamiento alternativo NO mTOR	OR: 0.48 IC 95%: (0.20 a 1.15) (54)	OR: 1.88 IC 95%: (0.78 a 4.51) (54)	OR: 0.52 IC 95%: (0.04 a 7.19) (54)

Abreviaturas: NMSC: cáncer de piel no melanoma; OR: odds ratio; SCC: carcinoma escamocelular.

Fuente: elaboración propia a partir de Phan K et al. 2019 (54)

Para analizar la presencia de carcinoma escamocelular (SCC), se realizó un metaanálisis teniendo en cuenta que no se observó heterogeneidad clínica o metodológica; la prueba  $I^2$  mostró una heterogeneidad baja (0%), aun así, los autores utilizaron un modelo de efectos aleatorios. Se incluyeron 2 estudios (79,80). No se encontró diferencias en el riesgo de presencia de carcinomas de células escamosas entre los grupos; ni se encontraron diferencias entre los resultados de

los desenlaces de neoplasias malignas primarias y secundarias del cáncer de piel no melanoma (NMSC) (54).

Por otra parte, en el riesgo de cáncer, el estudio de Hirunsatitpron, et al., en 2021 que evaluó la seguridad del micofenolato de mofetilo (con comedicación que incluía corticoesteroides y ciclosporina) comparado con everolimus, no encontró diferencia de riesgo: (OR 2.15, IC95% 0.9 a 5.17); en el estudio que evaluó el micofenolato de mofetilo (con comedicación de tacrolimus y corticoesteroides) comparado con sirolimus, tampoco se encontró diferencia de riesgo: (OR 1.19, IC95% 0.23 a 6.15); mientras que en el estudio que evaluó micofenolato de mofetilo (con comedicación de ciclosporina o tacrolimus y corticoesteroides) comparada con azatioprina, se encontró un mejor resultado con el micofenolato de mofetilo respecto a la azatioprina: (OR 0.45 IC95% 0.23 a 0.89); y se encontró mejor resultado en la tecnología micofenolato de mofetilo + azatioprina, comparada con azatioprina sólo: (OR 0.19 IC95% 0.09 a 0.40). Los resultados se resumen en la Tabla 16.

**Tabla 16. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de cáncer**

Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
MMF (con comedicación de Cs y CsA) versus EVR	36,5%	40,8%	OR: 2.15 (0.9-5.15)	Baja
MMF (con comedicación de TAC y Cs) versus SIR	18.1%	21%	OR: 1.19 (0.23 a 6.15)	Baja
MMF (con comedicación de CsA o TAC y Cs) versus AZA	ND	ND	OR: 0.45 (0.23 a 0.89)	Moderado
MMF (con comedicación de CsA o TAC y Cs) + AZA versus AZA	ND	ND	OR: 0.19 (0.09 a 0.40)	Moderado

Abreviaturas: AZA, azatioprina; Cs, corticoesteroides; CsA, ciclosporina; EVR, everolimus; MMF, micofenolato de mofetilo; ND, no disponible; SIR, sirolimus; TAC, tacrolimus.

Fuente: elaboración propia a partir de (53)

## Malignidad

Un ensayo clínico aleatorizado comparó la presencia de carcinoma de células escamosas entre everolimus vs TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide posterior a 1 año de trasplante de pulmón, los resultados del estudio no mostraron diferencias entre los grupos (67); así mismo, la incidencia de trastornos linfoproliferativos y/o carcinoma de esófago luego de 1 año de seguimiento de pacientes tratados con tacrolimus vs ciclosporina fue baja en los dos grupos (71). Los 2 estudios fueron

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido – pulmón

valorados con una certeza muy baja y baja de la evidencia, respectivamente (ver Tabla 17).

**Tabla 17. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Malignidad**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Everolimus vs Terapia estándar	1 año	(2.2%)	(2.2%)	RR 1.00 (0.06 a 15.10)	Muy baja
Tacrolimus vs Ciclosporina	1 año	(5.4%)	(0.0%)	No estimable	Baja

Fuente: elaboración propia a partir de (71).

## Bronquitis

Un ECA, evaluó en pacientes receptores de trasplante de pulmón la bronquitis aguda a 1 año comparando everolimus con terapia estándar (TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide (67). Este estudio fue de etiqueta abierta y contó con un tamaño de muestra menor a 400 participantes; con una certeza en la evidencia muy baja; además, no fue posible estimar la medida de efecto (ver Tabla 18).

**Tabla 18. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Bronquitis aguda**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Everolimus vs Terapia estándar (TAC/CsA + MMF/AZA+ Corticoesteroide)	1 año	0/46	(4.3%)	No estimable	Muy baja

Abreviaturas: AZA: Azatioprina; CsA: Ciclosporina; MMF: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus.

Fuente: elaboración propia a partir de (67).

## Dislipidemia

La dislipidemia fue evaluada en el estudio de Bhorade, 2011 (60), mediante la comparación de sirolimus con azatioprina con un seguimiento a 3 años. La certeza de la evidencia de este estudio fue baja; y contó con un diseño de etiqueta abierta y con una muestra pequeña. No se observaron diferencias entre las comparaciones (ver Tabla 19).

**Tabla 19. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Dislipidemia**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Sirolimus vs Azatioprina)	3 años	(67.8%)	(42.6%)	*RR 1.59 (1.20 a 2.10)	Baja

Abreviaturas: RR: riesgo relativo.

Fuente: elaboración propia a partir de (60)

## Tromboembolismo venoso

Se publicaron cuatro estudios que evaluaron el riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes receptores de trasplante de pulmón. Ahyia 2011, comparó sirolimus con azatioprina en un seguimiento a 1 año (55) y Bhorade, 2011 realizó el seguimiento a 3 años, para la misma comparación (60). Así mismo, se comparó everolimus con terapia estándar (TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide) con seguimiento a 1 año (67); mientras que Glanville, 2015 realizó el seguimiento a 3 años en la comparación de micofenolato de mofetilo vs everolimus (72). Todos los estudios fueron de etiqueta abierta y su tamaño de muestra no superó los 400 participantes. La evidencia de la certeza en todos los estudios fue muy baja; excepto en el estudio que comparó everolimus con micofenolato de mofetilo (72); la cual fue baja. No se observaron en ninguna comparación (ver Tabla 20).

**Tabla 20. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Tromboembolismo venoso**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Sirolimus vs Azatioprina	1 año	(14.9%)	(3.2%)	<b>HR 5.2</b> (1.4 a 19.5)	Muy Baja
	3 años	(3.4%)	(16.0%)	<b>RR 5.40</b> (1.61 a 18.00)	
Everolimus vs Terapia estándar (TAC/CsA + MMF/AZA+ Corticoesteroide)	1 año	(4.3%)	(4.3%)	<b>RR 1.00</b> (0.14 a 6.79)	Muy baja
Micofenolato de Mofetilo vs Everolimus	3 años	(88.8%)	(85.7%)	<b>RR 1.71</b> (0.75 a 3.89)	Baja

Abreviaturas: AZA: Azatioprina; CsA: Ciclosporina; MMF: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus.

Fuente: elaboración propia a partir de (55,60,67,72).

## Eventos adversos

Tres estudios evaluaron el riesgo de eventos adversos. Strueber M, 2016 comparó micofenolato de mofetilo con everolimus con un seguimiento a 2 años; para los eventos de hospitalización, microangiopatía trombótica y trombocitopenia (61). La evidencia de este estudio tuvo una certeza baja por ser de etiqueta abierta y tener un tamaño de muestra pequeño; además, los datos suministrados no permitieron la estimación del efecto porque los autores reportaron el número de eventos y no el número de participantes con eventos adversos (eventos: 79 vs. 98, muestra: 95 vs. 95).

Por otro lado, Snell GI, 2006 realizó seguimiento a 1 y 2 años en pacientes receptores de trasplante de pulmón, para la comparación de everolimus con azatioprina, en los eventos de hiperlipidemia, hipercolesterolemia, anemia, trombocitopenia y leucopenia (59). Este estudio presentó una certeza de la evidencia moderada.

Zuckermann A, 2003 realizó un estudio en el que reportó eventos leucopénicos, efectos gastrointestinales e hipercolesterolemia, con seguimiento a 1 año, comparando tacrolimus con ciclosporina (71). Por el tamaño pequeño de la muestra y el diseño abierto del ECA la evidencia de la certeza fue baja.

En la comparación de everolimus con azatioprina Snell GI, 2006 (59), se observaron diferencias a favor de azatioprina; en los otros estudios, no hubo diferencias (ver Tabla 21).

**Tabla 21. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Eventos adversos**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
<b>Micofenolato de Mofetilo vs Everolimus</b>	2 años	79/95	98/95	No estimable	Baja
<b>Everolimus vs Azatioprina</b>	1 año	(29.7%)	(12.5%)	<b>RR 2.37</b> (1.33 a 4.22)	Moderado
	2 años	(39.6%)	(19.6%)	<b>RR 2.11</b> (1.36 a 3.28)	
<b>Tacrolimus vs Ciclosporina</b>	1 año	1.5 +/- 0.9	0.9 +/- 0.8	No estimable - (p=0.097)	Baja

Abreviaturas: RR: riesgo relativo.

Fuente: elaboración propia a partir de (59,61,71).

## Función renal

Cinco estudios compararon everolimus con terapia estándar (TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide) en el seguimiento de riesgo de la función renal. Arora 2012, Gottlieb 2019, Gullestad 2016, Gullestad 2010 realizaron el seguimiento a 1 año (56,74,76,77) y Gullestad 2016 a 2 años (76). Estos cuatro estudios presentaron diferencias a favor de everolimus a través de la diferencia de medias de TFG. Un quinto estudio realizó seguimiento a 1 y 2 años, para la misma comparación de esquemas; sin embargo, la insuficiencia de datos no permitió la estimación del efecto (67). Zuckermann A 2003 comparó tacrolimus con ciclosporina con seguimiento a 1 año en pacientes receptores de trasplante de pulmón; no se observaron diferencias entre los brazos comparados (71). Los resultados se presentan en la Tabla 22.

Todos los estudios obtuvieron una certeza en la evidencia muy baja, debido al diseño de etiqueta abierta y al tamaño reducido de la muestra; con excepción del estudio de Zuckermann A, 2003 (71) que tuvo certeza baja.

**Tabla 22. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Función renal**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Everolimus vs Terapia estándar (TAC/CsA + MMF/AZA+ Corticoesteroide)	1 año	328	324	MD 5.18 ml/min/1,73 m2 más alto. (3.4 más alto. a 6.97 más alto)	Muy baja
	2 años	21	21	MD 5.9 ml/min/1,73 m2 más alto. (2.8 más alto. a 19.1 más alto)	
	1 año	0/46	0/46	No estimable	
	2 años	(2.6%)	0/41	No estimable	
Tacrolimus vs Ciclosporina	1 año	16.2%)	(10.8%)	RR 1.50 (0.46 a 4.88)	Baja

Abreviaturas: AZA: Azatioprina; CsA: Ciclosporina; MD: diferencia de medias; MMF: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus.

Fuente: elaboración propia a partir de (56,67,71,74,76,77).

## Hospitalización

La hospitalización en un seguimiento de 2 años como desenlace, fue evaluado en el estudio de Strueber M, 2016 en la comparación de micofenolato de mofetilo vs everolimus (61). Con una certeza de la evidencia baja en el estudio no se hallaron diferencias entre los grupos (ver Tabla 23).

**Tabla 23. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Hospitalización**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Micofenolato de Mofetilo vs Everolimus	2 años	(45.3%)	(55.8%)	RR 0.81 (0.61 a 1.07)	Baja

Abreviaturas: RR: riesgo relativo.

Fuente: elaboración propia a partir de (61).

## Infección

La infección como desenlace fue evaluada en tres ECA; el estudio de Gottlieb 2019 comparó everolimus vs TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide, la incidencia de Infección por CMV posterior a 1 año de trasplante de pulmón, este estudio mostró un efecto protector a favor de everolimus (74).

Por otra lado, el ECA realizado por Glanville, 2015 (72) no mostró diferencias entre la incidencia de infecciones de vías respiratorias y/o infecciones oportunistas entre los brazos de micofenolato de mofetilo vs everolimus luego de tres años de seguimiento; así mismo los resultados de la comparación entre tacrolimus vs

ciclosporina con seguimiento a 6 meses no mostró diferencias en la presencia de los diferentes tipos de infección contempladas (neumonía bacteriana y/o vírica, CMV o infección fúngica)( $p>0.05$ )(75) (ver Tabla 24). Los 3 estudios fueron valorados con una certeza baja de la evidencia.

**Tabla 24. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de infección**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Everolimus vs Terapia estándar	1 años	(14.9%)	(22.2%)	RR 0.47 (0.23 a 0.92)	Baja
Micofenolato de Mofetilo vs Everolimus	3 años	(88.8%)	(85.7%)	RR 1.03 (0.92 a 1.16)	Baja
Tacrolimus vs Ciclosporina	6 meses	0.6 episodios/100 días-paciente)	1.5 episodios/100 días-paciente	No estimable ( $p>0.05$ )	Baja

Abreviaturas: RR: riesgo relativo.

Fuente: elaboración propia a partir de (72,74,75).

## Leucopenia

La presencia de leucopenia en un seguimiento de 1 año fue evaluado en el estudio de Gottlieb, 2019 (74) que contempló la comparación entre everolimus vs TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide; con una certeza de la evidencia baja; no se encontraron significativas entre los grupos (ver Tabla 25).

**Tabla 25. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de Leucopenia**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Everolimus vs Terapia estándar	1 año	(22.4%)	(31.7%)	RR 0.70 (0.39 a 1.25)	Baja

Abreviaturas: RR: riesgo relativo.

Fuente: elaboración propia a partir de (74).

## Mortalidad

Los resultados de mortalidad no mostraron diferencias entre ninguno de los grupos comparados en 2 estudios clínicos que evaluaron este desenlace de seguridad. Ni en la comparación entre everolimus vs azatioprina con seguimiento a 2 años en el estudio de Snell GI 2006 (66),certeza moderada de la evidencia, ni en el estudio de McNeil 2006 (73) con seguimiento entre 1 a 3 años para la comparación de micofenolato de mofetilo vs azatioprina (ver Tabla 26) con una certeza baja de la evidencia.

**Tabla 26. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de mortalidad**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Everolimus vs Azatioprina	1 año	(12.9%)	(13.4%)	RR 0.96 (0.48 a 1.92)	Moderada
Micofenolato de Mofetilo vs Azatioprina	1 a 3 años	(25.2%)	(30.8%)	OR 0.65 (0.39 a 1.09)	Baja

Abreviaturas: OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.  
Fuente: elaboración propia a partir de (66,73).

### Neumonía

La incidencia de neumonía se evaluó en dos ECA; no hubo diferencias entre la comparación de everolimus vs TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide con seguimiento a 1 año (67); ni en la comparación entre sirolimus vs TAC/CsA + MMF/AZA+ corticoesteroide con seguimiento a 9 meses (64) (ver Tabla 27). Los dos estudios fueron valorados con una certeza muy baja de la evidencia.

**Tabla 27. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de neumonía**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Everolimus vs Terapia estándar	1 año	(13.0%)	(6.5%)	RR 2.00 (0.53 a 7.51)	Muy baja
Sirolimus vs Terapia estándar	9 meses	(25.0%)	(12.5%)	RR 1.50 (0.67 a 3.33)	Muy baja

Abreviaturas: RR: riesgo relativo.  
Fuente: elaboración propia a partir de (64,67).

### Perdida del injerto

La pérdida de injerto como desenlace, fue evaluado en uno de los ECA con 2 años de seguimiento, en el que se comparó everolimus vs azatioprina; con una certeza de la evidencia moderada no mostró diferencias entre los grupos (66) (ver Tabla 28).

**Tabla 28. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de pérdida del injerto**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Everolimus vs Azatioprina	2 años	(7.9%)	(8.0%)	RR 0.98 (0.39 a 2.45)	Moderado

Abreviaturas: RR: riesgo relativo.  
Fuente: elaboración propia a partir de (66).

### Síntomas gastrointestinales

Los síntomas gastrointestinales fue evaluados en el ECA realizado por Bhorade, 2011 (60) para la comparación entre sirolimus vs azatioprina con seguimiento a 3 años; con una certeza baja de la evidencia no se hallaron diferencias en el riesgo a presentar el desenlace (ver Tabla 29).



**Tabla 29. Resultados de seguridad para desenlace riesgo de pérdida del injerto**

Comparación	Tiempo de evaluación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia
Sirolimus vs Azatioprina	3 años	(25.3%)	(36.2%)	RR 1.67 (1.06 a 2.60)	Baja

Abreviaturas: RR: riesgo relativo.

Fuente: elaboración propia a partir de (60).

### Resultados para la fase de Rechazo

Las Revisiones sistemáticas y los ECA incluidos no respondieron a desenlaces de seguridad en la fase de rechazo para las potenciales comparaciones en este tipo de población.

### Resultados para la fase de resistentes o recidivantes

Las Revisiones sistemáticas y los ECA incluidos no respondieron a desenlaces de seguridad en la fase de resistentes o recidivantes para las potenciales comparaciones en este tipo de población.

## 5 Evaluación económica

En esta sección se pretendía realizar un análisis económico que tuviera en cuenta el uso de recursos consumidos (costos) y las ganancias en salud de los esquemas de tratamiento inmunosupresor para el trasplante pulmonar. Sin embargo, se presentaron diferentes limitaciones: limitaciones del marco regulatorio<sup>4</sup>, pues se tienen en cuenta, exclusivamente, las intervenciones con indicación INVIMA específica para este trasplante y limitaciones metodológicas por la escasa evidencia clínica. Dichas limitaciones no hicieron posible el desarrollo de una evaluación económica completa.

Luego de completar la evaluación de efectividad y seguridad, y teniendo en cuenta estos requerimientos de tipo normativo, no se realizó evaluación económica para ninguna fase de tratamiento, debido a que:

1. En la terapia de inducción solo uno de los medicamentos propuestos para el tratamiento de estas fases cuenta con indicación INVIMA para trasplante de pulmón, lo cual no permitió hacer comparaciones.
2. En la terapia de mantenimiento de segunda línea y terapia rechazo recidivante o resistente todos los esquemas propuestos en la pregunta PICOT inicial para el tratamiento de esta fase no cuentan con indicación

<sup>4</sup> Puesto que no fue posible incluir aquellas tecnologías que no tienen indicación INVIMA para trasplante de pulmón, se reducen los grupos terapéuticos del posicionamiento, ya que en algunos de ellos resulta una sola tecnología a evaluar, lo cual no permite realizar comparaciones.

INVIMA para trasplante de pulmón, por lo tanto, no fue posible evaluar estas fases.

3. En la terapia de rechazo celular el tratamiento estándar está compuesto por solo un esquema, por lo que no es posible hacer comparaciones, puesto que para la evaluación económica se requieren dos o más alternativas para evaluar.
4. En la terapia de rechazo agudo acelerado e hiperagudo no fue posible definir los esquemas de tratamiento para un caso base, ya que en esta fase el tratamiento se define de acuerdo con las características individuales de cada paciente y el grado del rechazo. Esta información fue ampliada en la sección 3.2. y también se presenta en la siguiente sección.
5. Para la fase de mantenimiento de primera línea y de rechazo humoral, no fue posible realizar evaluación económica dadas las limitaciones relacionadas con la evidencia disponible, ya que no fue posible contar con evidencia que permitiera alimentar los modelos de decisiones propuestos.

De esta forma, ninguna de las fases de tratamiento cumplió con los criterios para realizar una evaluación económica. A continuación, se detalla todo el proceso que se llevó a cabo para llegar a esta conclusión.

## 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 ciclosporina combinado con azatioprina y metilprednisolona, ciclosporina combinada con azatioprina y prednisolona y ciclosporina combinado con azatioprina y prednisona como tratamiento en la terapia de mantenimiento de primera línea para pacientes receptores de trasplante pulmonar?
2. ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de metilprednisolona IV comparado con inmunoglobulina antitimocítica de conejo como tratamiento en la terapia de rechazo humoral para pacientes receptores de trasplante pulmonar?

Estas preguntas se derivaron de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y siguieron la estructura estándar definida en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas del IETS (81).

Los componentes de esta pregunta fueron presentados, discutidos y refinados con expertos clínicos invitados a participar en este proceso en dos espacios de deliberación, el panel de presentación de resultados de efectividad y seguridad llevado a cabo el 13 de septiembre de 2021, y el panel de presentación de insumos de la evaluación económica llevado a cabo el 13 de octubre de 2021.

### 5.1.1.1 Población objetivo

El trasplante pulmonar (TP) está indicado para pacientes con enfermedades pulmonares avanzadas cuyo estado clínico disminuye progresivamente a pesar del tratamiento médico o quirúrgico máximo (82). El 85% de los trasplantes está indicado para condiciones de salud como enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), fibrosis quística (FQ), enfisema por deficiencia de alfa-1 anti tripsina e hipertensión arterial pulmonar (HAP), las cuales representan el 85% de todos los trasplantes de pulmón realizados a nivel mundial y el 15% restante corresponde a diferentes diagnósticos de enfermedad pulmonar en etapa terminal como sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis o histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (83). En general, los candidatos a trasplante pulmonar son personas con enfermedad pulmonar crónica en etapa terminal que tengan un riesgo mayor a 50% de muerte en 2 años por enfermedad pulmonar si no se realiza un trasplante, que tengan una probabilidad mayor a 80% de sobrevivir al menos 90 días después del trasplante de pulmón y que tengan una probabilidad mayor a 80% de supervivencia a 5 años después del trasplante desde una perspectiva médica general (84).

Según el Instituto Nacional de Salud en 2018 se reportaron 17 trasplantes en Colombia, con una tasa de 0,34 trasplantes por millón de habitantes (p.m.p), de los cuales 9 trasplantes son bipulmonares (85). Con relación a las características de los receptores, el 70,6% son mujeres y 29,4% hombres con una media de edad de 50 años, una edad mínima de 16 años, máxima de 66 años y el 94,1% de los pacientes trasplantados son mayores de 18 años (85).

Los pacientes que son sometidos a un trasplante de pulmón 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 (84).

En la Tabla 30 se presentan la fases del tratamiento de inmunosupresión, los cuales están relacionados con los grupos terapéuticos que se esperaban evaluar.

**Tabla 30. Población indicada de acuerdo con cada fase de tratamiento**

Población	Fase de tratamiento
Pacientes receptores de trasplante de pulmón	Terapia mantenimiento de primera línea
Pacientes receptores de trasplante de pulmón con rechazo de órgano	Terapia de rechazo humoral

Fuente: elaboración propia

### 5.1.1.2 Alternativas de evaluación

El tratamiento de inmunosupresión puede darse en monoterapia y terapia combinada doble o triple de acuerdo con la fase del tratamiento, tal y como se muestra en la Tabla 31 (86). En la terapia de mantenimiento de primera línea, se propuso evaluar diferentes esquemas en terapia triple compuestos por: un inhibidor

de calceurina (ciclosporina) combinado con antimetabolito (azatioprina) y corticosteroide (metilprednisolona, prednisona o prednisolona).

Por su parte, para la terapia de rechazo humoral o mediado por anticuerpos se planteó la evaluación de dos esquemas en monoterapia: un corticosteroide (metilprednisolona IV) comparado con un anticuerpo policlonal (inmunoglobulina antitimocítica o de conejo). Estas terapias que se evalúan son resultado de los esquemas propuestos en la literatura (25,27) y el panel de expertos después de eliminar los medicamentos sin indicación INVIMA (off-label) en Colombia para trasplante de pulmón.

**Tabla 31. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico**

Fase de tratamiento	Grupo terapéutico	Esquema de tratamiento	Sigla Esquema								
Terapia mantenimiento (1ra línea)	ICN + antimetabolitos + corticosteroides	Ciclosporina	CsA+AZA+M								
		Azatioprina									
		Metilprednisolona									
		Ciclosporina	Azatioprina	Prednisolona	CsA+AZA+P						
						Ciclosporina	Azatioprina	Prednisona			
									Ciclosporina	Azatioprina	Prednisona
						Ciclosporina	Azatioprina	Prednisona	CsA+AZA+Pd		
										Ciclosporina	Azatioprina
Rechazo humoral	Corticosteroides	Metilprednisolona IV	M								
	Anticuerpos policlonales	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	rATG								

Fuente: elaboración propia

### 5.1.1.3 Desenlaces

Tanto para la fase de mantenimiento de primera línea, como el de rechazo humoral se planteó evaluar la efectividad con los años de vida ganados, dado que, como se muestra más adelante, no se encontraron estudios nacionales o internacionales que hicieran una estimación de la calidad de vida asociada a las terapias de inmunosupresión de mantenimiento y los eventos asociados para trasplante de pulmón, por lo cual no fue posible utilizar los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como desenlace principal (87).

### 5.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento

El trasplante pulmonar permite mejorar la supervivencia y calidad de vida de pacientes con enfermedades pulmonares avanzadas e irreversibles, sin embargo, la supervivencia de este tipo de trasplante es menor si se compara con otros trasplantes de órganos sólidos, estando entre 25% y 30% en 10 años, dependiendo de manera importante de la edad, comorbilidades del receptor y la oportunidad en el acceso al trasplante (88). Según los datos del Registro Internacional la supervivencia global del trasplante pulmonar es de alrededor del 79% al primer año, del 64% a los 3 años, del 53% a los 5 años y del 30% a los 10 años, por lo que se aprecia un aumento de la supervivencia tanto a corto como a largo plazo (89).

En este caso, se planteó un horizonte temporal diferente de acuerdo con las características de las fases de tratamiento. En la terapia de mantenimiento de primera línea se propuso evaluar un horizonte temporal por un periodo correspondiente a cinco años. Por su parte, la terapia de rechazo humoral o

mediado por anticuerpos se puede presentar en cualquier momento de la vida y, por lo tanto, se planteó evaluarla como un evento agudo.

Finalmente, en el caso base se planteó emplear una tasa de descuento común tanto de los costos como de los desenlaces en salud, equivalente al 5% anual en la terapia de mantenimiento, esto no aplica para la fase de rechazo ya que el periodo es menor a un año y no es necesario aplicar tasa de descuento (87). Además, se propuso realizar análisis de sensibilidad con tasas de descuento de 0%, 3,5%, 7% y 12%. Finalmente, la descripción de los horizontes temporales se puede ver en la Tabla 32.

**Tabla 32. Horizontes Temporales**

Fase de tratamiento	Horizonte Temporal	Tasa de descuento
Terapia mantenimiento de primera línea	5 años	5% (0%-12%)
Terapia de rechazo humoral	1 semana*	N/A

\*El horizonte temporal correspondiente al evento de rechazo puede variar según los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad. N/A: No Aplica.

Fuente: elaboración propia.

### 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).

## 5.1.2 Métodos de modelación

### 5.1.2.1 Revisión sistemática de la literatura económica

Para estimar los costos y resultados esperados de las alternativas de comparación, se diseñó un modelo analítico para fase del tratamiento y el grupo terapéutico propuesto que refleje la historia natural de la enfermedad, su relación con las alternativas de comparación, y que permitirá 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 que se realizaron en cada repositorio y el flujograma PRISMA con la síntesis del proceso de selección, respectivamente (87).

Se identificaron 237 documentos únicos, que fueron revisados a partir de título y resumen y de los cuales se excluyeron 225 estudios. Estos documentos excluidos 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.

De esta forma, se obtuvieron 12 referencias potenciales para evaluar en texto completo. Después de hacer la revisión se descartaron 11 referencias dado que no eran evaluaciones económicas, la población era diferente a la de interés, no estaban asociadas con los grupos terapéuticos, eran resúmenes o no estaban disponibles en texto completo, la modelación requiere de bases de datos de pacientes no disponibles o implementa estructuras privadas o comerciales.

Después de aplicar los criterios propuestos, se seleccionó un estudio para incluir dentro del análisis económico. El estudio de Sharples et al. (90) evaluó la efectividad y costos por separado para Inglaterra, los autores utilizaron datos prospectivos de una cohorte de 365 pacientes que recibieron un primer trasplante de pulmón, el estudio modeló la probabilidad de ocurrencia de eventos agudos que resultan del procedimiento en sí o del tratamiento con terapias inmunosupresoras, las tasas promedio de supervivencia y los costos asociados. Para esto construyeron un modelo de Markov con 5 estados de salud (bien, rechazo, infección por citomegalovirus, infección diferente a citomegalovirus y muerte) para evaluar la combinación de ciclosporina, azatioprina y prednisona, incluyendo alternativas como el reemplazo de ciclosporina por tacrolimus, azatioprina por micofenolato de mofetilo y ambos reemplazos en simultaneo. El estudio fue realizado con un horizonte temporal de 5 años. El modelo permitió estimar el efecto del cambio en los agentes de inmunosupresión sobre los costos de la atención de seguimiento de los pacientes trasplantados, los resultados afirman que la sustitución de ciclosporina por tacrolimus aumentó los costos en 5% y la sustitución de azatioprina por micofenolato de mofetilo aumentó los costos en un 26%.

Finalmente, el estudio resalta que el trasplante de pulmón es el único órgano que no ha sido sometido a evaluación económica completa en comparación con los demás trasplantes de órganos sólidos, dadas las limitaciones de la evidencia disponible para este tipo de trasplante<sup>5</sup>. A pesar de que el único estudio seleccionado no es una evaluación económica completa que pueda ser replicable y permita hacer comparaciones en términos de resultados, contiene elementos potencialmente útiles para tener en cuenta en el diseño de un modelo propio para este tipo de trasplante.

#### **5.1.2.2 Modelo de decisión**

Con base en la revisión de literatura de trasplante de pulmón y otros órganos sólidos, se propuso un modelo de decisiones para cada fase del tratamiento que se planteó evaluar representados en la Figura 3 y en la Figura 4.

#### **Fase de mantenimiento de primera línea**

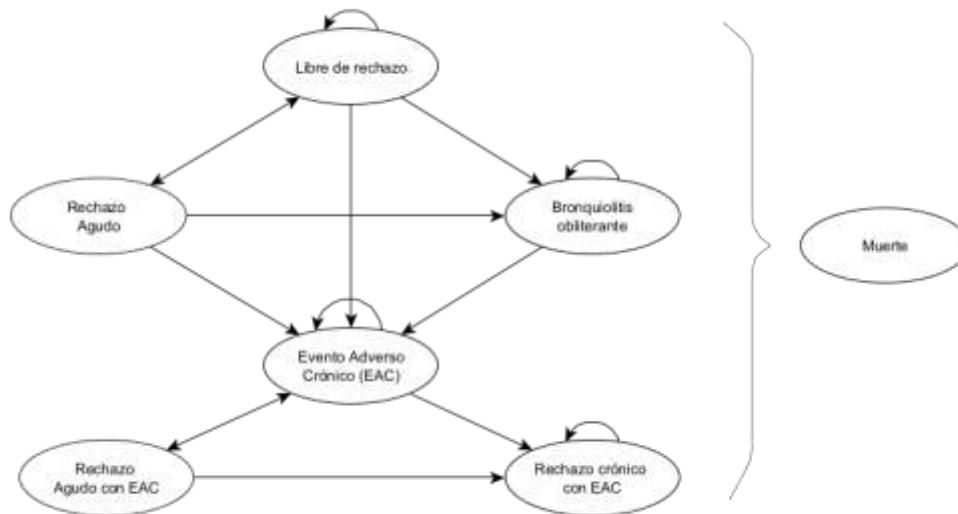
Para la fase de mantenimiento, se planteó un modelo de tipo Markov (ver Figura 3) con siete estadios de salud: libre de rechazo, rechazo agudo, bronquiolitis obliterante, evento adverso crónico (EAC), rechazo agudo con EAC, rechazo

---

<sup>5</sup> Debido a que, del total de trasplantes de órganos sólidos a nivel mundial, el trasplante de pulmón se realiza en menor medida que los demás. Por ejemplo, según el Observatorio Global de Donación y Trasplante, el número de trasplantes realizados a nivel mundial en el año 2018 fue de 6.475 trasplantes de pulmón, 8.442 de corazón, 12.211 de hígado y 98.070 de riñón.

crónico con EAC y muerte, la cual puede darse por la pérdida del injerto u otras causas. Una vez se inicia el tratamiento de inmunosupresión, los pacientes ingresan al estadio libre de rechazo, en el cual no presenta ningún tipo de rechazo o evento adverso, en el siguiente ciclo los pacientes pueden permanecer allí o transitar a rechazo agudo, rechazo crónico o presentar un EAC. En caso de presentar rechazo agudo, el paciente podría mejorar su condición de salud y regresar al estadio libre de rechazo o, por el contrario, deteriorarse y desarrollar un rechazo crónico. Además, una vez un paciente presenta un EAC (carcinoma escamo-celular cutáneo, cáncer de piel, hipertensión o diabetes) continuará con dicho evento y en el siguiente ciclo podrá permanecer en este estadio sin ningún tipo de rechazo o podrá transitar a rechazo agudo o desarrollar bronquiolitis obliterante al tiempo que presenta el EAC. Asimismo, en cualquier estadio los pacientes pueden morir. La muerte es el estadio absorbente del modelo. Cada transición y permanencia entre estadios presenta una determinada probabilidad de ocurrencia.

**Figura 3. Modelo de Markov para pacientes con terapia de mantenimiento**



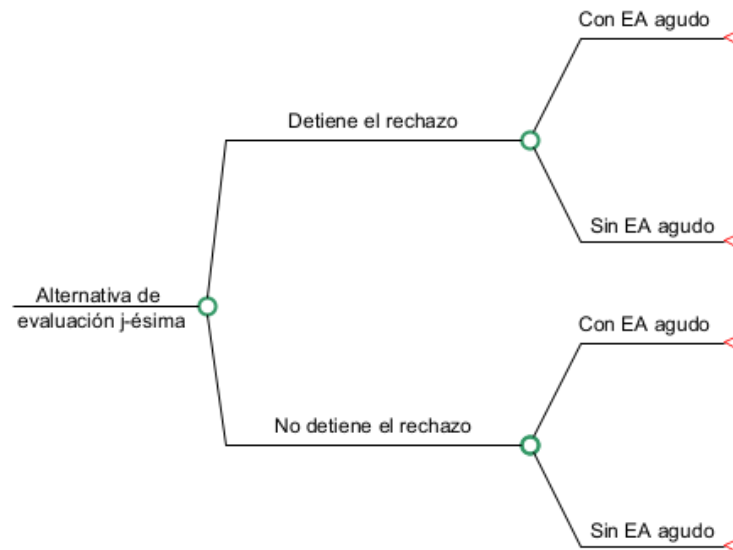
Fuente: elaboración propia

Adicionalmente, dentro del modelo se considera la ocurrencia de los siguientes eventos adversos agudos: neutropenia, nefrotoxicidad aguda, aspergilosis pulmonar, hiperplasia gingival, dislipidemia, infección por CMV, infección del tracto urinario, leucopenia, trombocitopenia, neumonía, falla renal aguda, tuberculosis, infección por cándida, infección por herpes, diarrea y desórdenes lifoproliferativos, considerados clínicamente relevantes y económicamente significativos, asociados a la inmunosupresión a partir de un árbol de decisiones anidado a cada uno de los estadios del modelo tipo Markov.

### Fase de rechazo humoral

La fase de rechazo se presenta en espacios de tiempo intermitentes y dada su naturaleza aguda dura aproximadamente una semana. Para esta fase se propuso un modelo tipo árbol de decisión (ver Figura 4), con el propósito de establecer los costos y beneficios en salud esperados del uso de medicamentos para el tratamiento del rechazo, por lo que la población considerada son los pacientes que ya desarrollaron un rechazo humoral o mediado por anticuerpos. Posterior al episodio de rechazo los pacientes reciben diferentes tratamientos los cuales se pueden presentar dos respuestas: se detiene o no se detiene el rechazo; y de acuerdo con esto, se presentan dos condiciones de salud cuyo desenlace está relacionado con presentar o no eventos adversos agudos (neutropenia, nefrotoxicidad aguda, aspergilosis pulmonar, hiperplasia gingival, dislipidemia, infección por CMV, infección del tracto urinario, leucopenia, trombocitopenia, neumonía, falla renal aguda, tuberculosis, infección por *Candida*, infección por herpes, diarrea o desórdenes linfoproliferativos). Cada nodo tiene asociado probabilidades de ocurrencia y después de transitar por todo el recorrido de acuerdo con las posibles condiciones de los pacientes, se finaliza con el nodo terminal que tiene asociados los costos y desenlaces en salud.

**Figura 4. Árbol de decisión para pacientes con terapia de rechazo**



Fuente: elaboración propia

Las aproximaciones para la elaboración de los modelos fueron concertadas en el panel realizado con los expertos clínicos el 13 de septiembre de 2021, donde se pusieron a consideración los supuestos, la población del modelo y los grupos terapéuticos. Además, fueron validados nuevamente en el panel del 13 de octubre donde se presentaron todos los insumos para la evaluación económica (ver informe de participación consolidado).



### 5.1.3 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, a partir de bases de datos de SISMED y Suficiencia, respectivamente (29,91). La metodología de 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.

#### 5.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 33 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 2019<sup>6</sup> y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica<sup>7</sup>. 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. En la Tabla 33 se presenta el costo del tratamiento farmacológico para cada grupo terapéutico, calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4.

Si bien no es posible realizar una evaluación económica. A continuación, se presenta el análisis de costos realizado para cada uno de los esquemas de tratamiento propuestos en las preguntas de investigación. De esta forma, en la Tabla 34 se presenta el costo del tratamiento farmacológico para cada fase del tratamiento y grupo terapéutico, calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4.

---

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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”.

**Tabla 33. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación**

Principio activo	F.F. / V.A.	Unidad de medida	Costo Unitario Inferior	Costo Unitario Medio	Costo Unitario Superior	Precio regulado*	Precio VMR **	Precio PM ***
Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 22.368	\$ 23.199	\$ 23.689	\$ 23.983	NR	NR
Metilprednisolona	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 23	\$ 26	\$ 38	\$ 117	NR	NR
Ciclosporina	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 263	\$ 268	\$ 270	NR	NR	NR
Ciclosporina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 62	\$ 63	\$ 64	\$ 85	NR	NR
Prednisolona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 6	\$ 6	\$ 10	NR	NR	NR
Prednisona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 15	\$ 15	\$ 16	NR	NR	NR
Azatioprina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 9	\$ 10	\$ 20	NR	NR	NR

\*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 34. Costos del tratamiento farmacológico para cada fase del tratamiento**

Fase de tratamiento	Esquema	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Mantenimiento - Primera línea (anual)	Ciclosporina + Ácido micofenólico + Prednisolona	\$ 9.058.172	\$ 9.268.448	\$ 9.508.422
	Ciclosporina + Ácido micofenólico + Prednisona	\$ 9.120.123	\$ 9.326.467	\$ 9.543.950
	Ciclosporina + Azatioprina + Prednisolona	\$ 7.758.285	\$ 7.965.319	\$ 8.413.992
	Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona	\$ 7.696.334	\$ 7.907.300	\$ 8.378.463
Rechazo agudo humoral (5 días)	Metilprednisolona	\$ 22.730	\$ 26.438	\$ 38.430
	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	\$ 22.368	\$ 23.199	\$ 23.689

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SISMED, los precios regulados, el valor máximo de recobro/cobro y la nota técnica de la metodología para la definición de presupuesto máximo.

### 5.1.3.2 Costos de los eventos en salud

Para el caso de los eventos en salud derivados de los esquemas de tratamiento de la terapia de inmunosupresión, se realizó la identificación de los recursos empleados para cada evento en salud. La fuente de la construcción del caso tipo, en la que se realizó la identificación de los recursos, 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.

Es importante aclarar que no fue posible realizar el proceso de medición y valoración de los recursos empleados en el tratamiento de estos eventos ya que como se menciona más adelante, debido a las limitaciones relacionadas con la falta de evidencia de efectividad y seguridad no era posible incluir estos eventos en el modelo. Los eventos en salud considerados fueron neutropenia, nefrotoxicidad aguda, aspergilosis pulmonar, hiperplasia gingival, dislipidemia, infección por CMV, infección del tracto urinario, leucopenia, trombocitopenia, neumonía, falla renal aguda, tuberculosis, infección por *Candida*, infección por herpes, diarrea, desordenes lifoproliferativos, carcinoma escamo-celular cutáneo, cáncer de piel, hipertensión y diabetes.

El detalle de la identificación de los costos de los eventos en salud se presenta en el Anexo 12.

### 5.1.4 Probabilidades de transición

La evidencia clínica sintetizada en la sección 4.2.3 permitió analizar la evidencia para definir si se cuenta con la información necesaria para alimentar el modelo de decisiones. En general, no se encontraron metanálisis para ninguno de los grupos terapéuticos, pero de las revisiones sistemáticas y estudios primarios identificados los hallazgos para los grupos terapéuticos propuestos en este informe indican que no es posible realizar evaluación económica para ninguno de ellos.

En el caso de la terapia de mantenimiento, se encontraron diferentes comparaciones o grupos de evidencia reportados en los estudios que evaluaron algunos de los desenlaces de efectividad y seguridad propuestos. Se realizó un filtro de las intervenciones y comparadores para evaluar si cumplían con los esquemas definidos en la pregunta de investigación. Sin embargo, todos los grupos de evidencia son descartados por diferentes razones: *i*) las comparaciones se realizan por dosis de medicamentos, *ii*) las comparaciones se realizan por grupos farmacológicos; *iii*) las comparaciones de los esquemas no coinciden con los propuestos en la pregunta de investigación; y *iv*) las comparaciones evalúan esquemas que no tienen indicación INVIMA para trasplante de pulmón en Colombia.

Adicional a esto, dado que la evidencia reporta los esquemas de tratamiento con los corticosteroides de manera agrupada, no fue posible realizar una evaluación económica para la fase de mantenimiento ya que los esquemas que se esperaban

evaluar en esta etapa solo se diferencian por el corticosteroide (metilprednisolona, prednisolona o prednisona) combinados con ciclosporina y azatioprina. En ese sentido, si se agrupan los corticosteroides como lo sugiere la evidencia queda solo un esquema de tratamiento para evaluar en la fase de mantenimiento, lo cual no permite hacer comparaciones y por lo tanto realizar el posicionamiento.

En ese sentido, la evidencia solo reporta información para el esquema ciclosporina combinado con azatioprina y corticosteroides agrupados comparado con dos esquemas diferentes que incluyen tecnologías sin indicación INVIMA para trasplante de pulmón en Colombia como se muestra en la Tabla 35, lo cual no permite realizar comparaciones entre los esquemas propuestos en este documento.

**Tabla 35. Grupos de evidencia identificados para la evaluación económica**

	Grupos de evidencia o comparaciones	Desenlaces de efectividad	Desenlaces de seguridad	Fuentes (RSL o estudios primarios)
1	Ciclosporina + Azatioprima + Corticosteroides* <b>Tacrolimus**</b> + Azatioprima + Corticosteroides*	Rechazo agudo y supervivencia	Hipertensión, infecciones agrupadas, infección por CMV, bronqueolitis obliterante, neumonía.	Griffith, 1994 (75) Hachem, 2007 (78) Keenan R, 1995 (58)
2	Ciclosporina + Azatioprima + Corticosteroides* Ciclosporina + <b>Micofenolato de mofetilo**</b> + Corticosteroides*	Rechazo agudo y supervivencia	Leucopenia, infección por herpes, infección por cándida, infección CMV, bronqueolitis obliterante.	McNeil, 2006 (73) Palmer SM, 2001(62) Speich R, 2010 (68)

\*En la evidencia no se encuentran diferenciados los corticosteroides, en todos los esquemas se presenta la evidencia con los corticosteroides de manera agrupada.

\*\*Tacrolimus y micofenolato de mofetil no tienen indicación INVIMA para trasplante de pulmón en Colombia.

**Nota:** esta tabla permite ilustrar cómo se presenta la evidencia en los estudios identificados para la terapia de mantenimiento, lo cual limita el desarrollo de la evaluación económica.

Fuente: elaboración propia

Por otra parte, para el caso de rechazo humoral, como se mencionó en la sección 4.2.3, no se encontraron resultados ni de revisiones sistemáticas ni de ECA que evalúen los desenlaces de efectividad y seguridad en pacientes en esta fase. Lo anterior, implica que no se puede realizar una evaluación económica de esta fase ya que no se cuenta con la evidencia necesaria para alimentar el modelo de decisiones.

### 5.1.5 Desenlaces y valoración

La recomendación del manual metodológico (92) es seleccionar los AVAC como desenlace, que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada y 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.

Dado que los resultados de la revisión sistemática de evaluaciones económicas solo arrojaron un estudio que no tiene en cuenta los AVAC como desenlace, 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 los términos claves “*lung transplantation*” y “*acute*

*rejection*”. La búsqueda arrojó 121 resultados de ponderaciones de utilidad, de los cuales los 21 resultados correspondientes al término de rechazo fueron descartados ya que ninguno correspondía al trasplante de pulmón. Luego se hizo una revisión detallada de estos resultados para determinar las fuentes primarias y valores idénticos, mediante una estrategia de bola de nieve, donde se identificaron 6 fuentes primarias (93–98). Dado que se tienen algunos eventos comunes en salud con diferentes ponderaciones de utilidad, se realizó la selección de una de las fuentes primarias con base en criterios de calidad metodológica de validez de los instrumentos empleados, la significancia de los resultados, la proximidad al presente análisis, la racionalidad médica, el tamaño de muestra, tiempo de seguimiento de la cohorte y la población de análisis. Se excluyeron 3 estudios por tener una población diferente a la del objeto de la evaluación económica (93–95) y 2 estudios en los que no es clara la escala usada para la medición de la calidad de vida y los datos no coinciden con los valores de utilidad reportada (96,97).

Sin embargo, después de filtrar los resultados que correspondían a un mismo evento en salud y una sola fuente primaria (98), se encontró que las ponderaciones de utilidad obtenidas corresponden solo al estado de salud postrasplante ya sea de un solo pulmón o combinado y para varios periodos de tiempo postrasplante. No se encontraron ponderaciones de utilidad asociadas al rechazo o a los eventos adversos de pacientes con trasplante de pulmón, ni asociados al tratamiento de inmunosupresión.

Por lo tanto, el desenlace de salud que se planteó utilizar en esta evaluación económica son los años de vida ganados en ambas fases, que están asociados a las diferencias en la supervivencia de los pacientes para las diferentes alternativas. Además, de acuerdo con lo que se planteó en la sección 4.1.2 ambos desenlaces constituyen desenlaces críticos para esta población.

### **5.1.6 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 ( $\lambda$ ). 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  $< \lambda$  (99).

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 (87). 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) (100).

Además de los resultados del caso base, se esperaba realizar análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. En el primer caso, se realizarían gráficos de tornado a partir de los valores extremos reportados en las secciones de anteriores. Y en el segundo caso, se esperaba realizar un análisis mediante simulaciones de Monte Carlo y los resultados se presentarán en términos del gráfico de dispersión y la curva de aceptabilidad, usando 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.

## 5.2 Resultados

Después de realizar el proceso de identificación de los insumos necesarios para desarrollar los modelos de decisiones para la terapia de mantenimiento y rechazo humoral, bajo las condiciones anteriormente descritas, el equipo desarrollador concluye que no es posible realizar una evaluación económica para dichos grupos.

Cabe destacar que tanto las limitaciones de tipo metodológico, relacionadas con la falta de evidencia presentadas en la sección 5.1.3. como las limitaciones del marco regulatorio expuestas anteriormente, fueron socializadas y discutidas con el grupo de expertos temáticos durante el panel realizado el 13 de octubre de 2021.

## 6 Valoración del posicionamiento terapéutico

### 6.1 Metodología

Como se indicó en la introducción, el ejercicio de posicionamiento terapéutico de las moléculas que tienen indicación INVIMA específicas para trasplante de pulmón partió de la definición de una pregunta de investigación que guio la búsqueda sistemática de literatura sobre efectividad y seguridad, además de estudios de costo-efectividad. Las intervenciones incluidas en esta pregunta se buscaron en los registros sanitarios del INVIMA, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas de la literatura y fueron revisadas y consensuadas por medio de un primer panel con un grupo de expertos en el tratamiento de inmunosupresión para pacientes receptores de trasplante de pulmón.

Se llevaron a cabo dos paneles con los expertos en los que se revisaron los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, así como los costos de los tratamientos disponibles. Aunque la metodología propuesta implicaba la realización de un panel final para revisar los análisis de costo-efectividad y realizar el ejercicio de posicionamiento de las intervenciones en estudio mediante votación por medio de un sistema que recogiera toda la información posible (regla de Borda), no fue posible llevarlo a cabo por las siguientes razones: 1) No existen alternativas para

realizar una comparación entre las intervenciones que hacen parte de las fases de inducción, mantenimiento, rechazo agudo humoral y rechazo recidivante o resistente y que se encuentren aprobadas por el ente regulador INVIMA para indicación específica trasplante de pulmón o que cuenten con evidencia de efectividad o seguridad; 2) la falta de alternativas y de insumos a partir de estudios clínicos representó una limitación en la generación de un análisis económico.

A pesar de lo anterior, se generaron discusiones con los asistentes a los paneles a partir de los resultados de los ejercicios de la revisión de efectividad y seguridad y los costos, así como de las limitaciones para realizar el ejercicio de posicionamiento. Las conclusiones de estas discusiones se presentan como resultados.

### 6.1.1 Participantes

Los paneles 1 a 3 estuvieron conformados por expertos temáticos (medicina interna, neumología, medicina crítica y cuidados intensivos, neumología de trasplantes, cirugía general, cirugía de tórax, oncología torácica, trasplante pulmonar), 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).

## 6.2 Resultados

A través de los hallazgos de la RSL fue posible observar que la mayor parte de la evidencia encontrada con respecto a los desenlaces de efectividad y seguridad considerados como críticos estuvo enfocada en pacientes en fase de mantenimiento de trasplante de pulmón; los estudios incluyeron en alguno de sus brazos los siguientes medicamentos: sirolimus, azatioprina, micofenolato de mofetilo, everolimus, tacrolimus o ciclosporina en combinación con algún corticosteroide (principalmente prednisona y metilprednisolona; este grupo fue constante en todos los esquemas; ningún estudio realizó la comparación entre corticosteroides); no obstante, del total de moléculas halladas en la literatura o estudios considerados para la revisión, en el país únicamente tienen indicación INVIMA aprobada para trasplante de pulmón los medicamentos correspondientes a Ciclosporina, Azatioprina y los corticosteroides (Prednisona y metilprednisolona); ninguno de los estudios consideró una comparación directa entre Ciclosporina y Azatioprina; por lo que no fue posible establecer un posicionamiento en esta fase.

Por otra parte; en pacientes con trasplante de pulmón en la fase de inducción fueron encontrados ECA que compararon globulina antitimocítica (conejo) combinado con terapia estándar frente a la terapia estándar de Ciclosporina, Azatioprina y metilprednisolona lo que no permitió un posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de esta fase. Finalmente, para la fase de rechazo en trasplante pulmonar no fueron encontrados estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad; posiblemente como consecuencia de la dificultad en el reclutamiento de este tipo de población para estudios de tipo experimental.

En la Tabla 36 se presentan los esquemas terapéuticos a partir de la revisión de literatura para las distintas fases del tratamiento inmunosupresor que da cuenta de las alternativas que han sido evaluadas en estudios, resaltado en color rojo se encuentran las moléculas que no cuenta con registro sanitario específico para este tratamiento en pacientes receptores de trasplante de pulmón hasta el momento de la generación de este informe.

**Tabla 36. Tratamiento inmunosupresor por fase, grupo y principio indicando la aprobación INVIMA**

Fase	Grupo terapéutico	Principio activo <sup>1</sup>
Inducción	Anticuerpos policlonales + Corticosteroide + Ácido micofenólico	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + Metilprednisolona IV + <b>Ácido micofenólico</b>
	Anticuerpos monoclonales + Corticosteroide + Ácido micofenólico	<b>Basiliximab</b> + Metilprednisolona IV + <b>Ácido micofenólico</b>
Mantenimiento	ICN + Antimetabolito + Corticosteroide	Ciclosporina + <b>Ácido micofenólico</b> + Prednisolona
		Ciclosporina + <b>Ácido micofenólico</b> + Prednisona
		Ciclosporina + Azatioprina + Prednisolona
		Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona
		<b>Tacrolimus</b> + <b>Ácido micofenólico</b> + Prednisolona
		<b>Tacrolimus</b> + <b>Ácido micofenólico</b> + Prednisona
		<b>Tacrolimus</b> + Azatioprina + Prednisolona
	<b>Tacrolimus</b> + Azatioprina + Prednisona	
	imTOR + Antimetabolito + Corticosteroide	<b>Everolimus</b> + <b>Ácido micofenólico</b> + Prednisolona
		<b>Everolimus</b> + <b>Ácido micofenólico</b> + Prednisona
		<b>Everolimus</b> + Azatioprina + Prednisolona
		<b>Everolimus</b> + Azatioprina + Prednisona
		<b>Sirolimus</b> + <b>Ácido micofenólico</b> + Prednisolona
		<b>Sirolimus</b> + <b>Ácido micofenólico</b> + Prednisona
<b>Sirolimus</b> + Azatioprina + Prednisolona		
<b>Sirolimus</b> + Azatioprina + Prednisona		
Rechazo agudo humoral	Corticosteroide	Metilprednisolona IV
	Anticuerpos policlonales	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)
	Anticuerpos monoclonales	<b>Rituximab</b>
	Anticuerpos monoclonales + Inmunoglobulinas	<b>Rituximab</b> + Inmunoglobulina humana normal (IV)
Rechazo recidivante o resistente	Corticosteroide	Metilprednisolona IV
	Inmunoglobulinas	<b>Inmunoglobulina humana normal IV</b>



Fase	Grupo terapéutico	Principio activo <sup>1</sup>
	Anticuerpos monoclonales	Rituximab

<sup>1</sup>Las moléculas resaltadas en rojo no cuentan con indicación INVIMA para el tratamiento inmunosupresor en trasplante de pulmón.

Fuente: elaboración propia a partir de consulta de registros sanitarios en INVIMA.

De acuerdo con el registro sanitario, las únicas opciones disponibles para el tratamiento inmunosupresor en pacientes receptores de trasplante de pulmón en Colombia hasta el momento de este posicionamiento se relacionan a continuación (Tabla 37):

**Tabla 37. Tratamiento inmunosupresor por fase, grupo terapéutico y principio activo, con registro sanitario INVIMA para trasplante de pulmón**

Fase	Grupo terapéutico	Principio activo
Inducción	Anticuerpos policlonales + Corticosteroide <sup>1</sup>	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) + Metilprednisolona IV
Mantenimiento	ICN + Antimetabolito + Corticosteroide	Ciclosporina + Azatioprina + Prednisolona Ciclosporina + Azatioprina + Prednisona
Rechazo agudo humoral	Corticosteroide <sup>2</sup> Anticuerpos policlonales <sup>2</sup>	Metilprednisolona IV Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)
Rechazo recidivante o resistente	Corticosteroide	Metilprednisolona IV

<sup>1</sup>Sin embargo, en la pregunta de investigación este esquema incluye ácido micofenólico.

<sup>2</sup>No se encontró evidencia para alguno de los dos, razón por la cual no aplicó el ejercicio de posicionamiento terapéutico.

Fuente: elaboración propia a partir de consulta de registros sanitarios en INVIMA.

### 6.3 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

Dadas las limitaciones derivadas en relación con la disponibilidad de evidencia en las fases de inducción y rechazo, así como derivado de la falta de alternativas numerosas con indicación INVIMA en trasplante de pulmón específicamente en fase mantenimiento, no fue posible realizar un ejercicio de posicionamiento para ninguna de las tres fases.

En consecuencia, hasta el momento de la realización de este informe el manejo de los pacientes en trasplante de pulmón se encuentra definido a partir de las intervenciones referidas en la (Tabla 37), en el apartado 6.2.

Frente a la evidencia recuperada, los hallazgos para pacientes en fases de inducción mostraron diferencias significativas a favor del uso de globulina antitimocítica (conejo) combinado con terapia estándar (ciclosporina, azatioprina y metilprednisolona) cuando se comparó con respecto a un brazo que recibió únicamente la terapia estándar de ciclosporina, azatioprina y metilprednisolona; específicamente en la reducción de eventos de rechazo agudo y de bronquiolitis obliterante, la comparación no mostró diferencia en desenlaces de seguridad.

En cuanto a las comparaciones encontradas entre las tecnologías (sirolimus vs azatioprina; everolimus vs terapia estándar; MMF vs everolimus, sirolimus vs terapia estándar; everolimus vs azatioprina; MMF vs azatioprina; tacrolimus vs ciclosporina) evaluadas en los ECA en pacientes que enrolaron sujetos con trasplante de pulmón en fase de mantenimiento, no se encontraron diferencias con respecto al desenlace de supervivencia; en el desenlace de rechazo agudo se presentó una frecuencia menor en los pacientes tratados con everolimus cuando se comparó con azatioprina y así mismo, el evento fue menos frecuente en pacientes tratados con azatioprina cuando se comparó con MMF, en las demás comparaciones la frecuencia de rechazo agudo fue similar entre las comparaciones. Con respecto al desenlace de bronquiolitis obliterante no se observaron diferencias en las comparaciones a excepción de la comparación entre tacrolimus y ciclosporina donde el riesgo de presentar este tipo de rechazo fue mayor para el brazo del estudio que recibió ciclosporina.

Finalmente con respecto a los desenlaces de seguridad, los hallazgos mostraron efecto a favor de everolimus cuando se comparó con la terapia estándar con respecto a una mejor TFG (función renal); así mismo, los pacientes tratados con MMF presentaron menores eventos de tromboembolismo venoso en los escenarios comparativos con everolimus, y adicionalmente en uno de los estudios incluidos se encontró un menor número de eventos adversos serios en sujetos tratados con azatioprina cuando se comparó con everolimus; para los demás desenlaces de seguridad (malignidad, dislipidemia, síntomas gastrointestinales, neumonía, infección, leucopenia, hospitalización, pérdida del injerto, mortalidad) no se encontraron diferencias entre las comparaciones o no fueron evaluados.

De acuerdo con la evidencia encontrada en la evaluación de efectividad y seguridad en los estudios que compararon diferentes tecnologías utilizadas en el protocolo de inmunosupresión del tratamiento para pacientes adultos ( $\geq 18$  años) receptores de trasplante de pulmón en la fase de inducción y mantenimiento, se presenta una variedad con respecto a la evaluación de riesgo de sesgos, la mayoría de desenlaces evaluados se clasificaron con algunas preocupaciones o sesgo de riesgo alto; en cuanto a la certeza en la evidencia, los desenlaces se ubicaron entre una certeza baja, muy baja, a excepción de algunos desenlaces “duros” como supervivencia y hospitalización que pudieran no verse afectados por el cegamiento o ausencia del ocultamiento de la secuencia de aleatorización, principalmente.

Adicionalmente, para el análisis económico se realizó el proceso de planteamiento metodológico y construcción de insumos para encontrar un resultado de costo-efectividad. Sin embargo, las limitaciones metodológicas y de marco regulatorio no permitieron la realización de la evaluación económica. Por lo tanto, se exponen los costos del tratamiento farmacológico de los esquemas evaluados.

A pesar de lo anterior, los ejercicios de definición de alcance, búsqueda en estándares clínicos de estos pacientes, guías de manejo y literatura científica sobre efectividad y seguridad, dan cuenta de algunas alternativas que están siendo estudiadas como terapia inmunosupresora, lo que podría en un futuro impactar sobre los resultados de esta población al contarse con más alternativas terapéuticas

como sucede en otros trasplantes. Por otra parte, es necesario destacar que aún la investigación en este tipo de población en sus diferentes fases es escasa y que se requieren nuevos ECA de mejor calidad metodológica, que permitan establecer de una manera más sólida la información en relación con efectividad y seguridad de los diferentes tratamientos inmunosupresores en pacientes con trasplante de pulmón.

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

## 7 Referencias bibliográficas

1. Cañón Betancourt LA, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E, Basto S, Vanegas Escamilla EP. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.
2. Olaya L, Olaya C, Martínez S, Matyas R, Gordillo M, Daza E, et al. Historia del primer trasplante de pulmón en Colombia. *Rev colomb cardiol*. 1999;443–9.
3. Parada MT, Riffo C, Retamal R, Melo J. Evolución clínica, funcional y radiológica de pacientes trasplantados pulmonares con síndrome de bronquiolitis obliterante y disfunción de injerto pulmonar restrictivo. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2018;34(2):95–101.
4. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant*. junio de 2020;25(3):268–73.
5. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. octubre de 2013;32(10):965–78.
6. Sepúlveda C, Leiva V, Linacre V, Salinas M, Undurraga P, López J, et al. Trasplante pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar. Experiencia del Instituto Nacional del Tórax. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2019;35(1):15–21.
7. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. enero de 2015;34(1):1–15.
8. Afonso Júnior JE, Werebe E de C, Carraro RM, Teixeira RH de OB, Fernandes LM, Abdalla LG, et al. Lung transplantation. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(2):297–304.
9. Falque L, Gheerbrant H, Saint-Raymond C, Quétant S, Camara B, Briault A, et al. Sélection des candidats à la transplantation pulmonaire en France en 2019. *Rev Mal Respir*. 2019;36(4):508–18.
10. Ivulich S, Westall G, Dooley M, Snell G. The Evolution of Lung Transplant Immunosuppression. *Drugs*. julio de 2018;78(10):965–82.
11. Saldanha IJ, Akinyede O, Robinson KA. Immunosuppressive drug therapy for preventing rejection following lung transplantation in cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. junio de 2018;6(6):CD009421.

12. Borro JM. Advances in immunosuppression after lung transplantation. *Med Intensiva (English Ed)*. 2013;37(1):44–9.
13. Ventura-Aguilar P, Campistol JM, Diekmann F. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(3):303–19.
14. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Trasplante de órganos sólidos - Punto Farmacológico nº 132. 2019.
15. Jasiak NM, Park JM. Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation: Essentials and Practical Tips. *Crit Care Nurs Q*. 2016;39(3):227–40.
16. King-Biggs MB. Acute pulmonary allograft rejection. Mechanisms, diagnosis, and management. *Clin Chest Med*. junio de 1997;18(2):301–10.
17. Martinu T, Pavlisko EN, Chen D-F, Palmer SM. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. *Clin Chest Med*. junio de 2011;32(2):295–310.
18. Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, Angel L, Bhorade SM, Chan KM, et al. Monitoring of nonsteroidal immunosuppressive drugs in patients with lung disease and lung transplant recipients: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. noviembre de 2012;142(5):e11S-e111S.
19. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Prestaciones de Salud - RIPS. 2020.
20. Instituto Nacional de Salud. Informe anual red de donación y trasplantes Colombia, Enero - Diciembre de 2020. 2020.
21. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Cubo de información MIPRES - SISPRO. 2021.
22. Martinu T, Howell DN, Palmer SM. Acute cellular rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med*. abril de 2010;31(2):179–88.
23. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Consulta Registros Sanitarios - INVIMA. <http://consultaregistro.invima.gov.co/>. 2021.
24. Molina Suárez JE. Plasmaféresis: qué es, para qué sirve y sus efectos secundarios. <https://www.elsevier.com/>. 2018.
25. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. McGraw-Hill Interamericana; 2019.
26. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20a ed. McGraw Hill Medical; 2018.
27. Wolters Kluwer. Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp [Internet]. 2021. Disponible en: <https://online.lexi.com/>

28. Kotloff RM, Diamond JM. Induction immunosuppression following lung transplantation [Internet]. UpToDate. 2021 [citado el 12 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
29. 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](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
30. Diamond JM, Kotloff R. Maintenance immunosuppression following lung transplantation [Internet]. UpToDate. 2021 [citado el 12 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
31. Hachem RR. Evaluation and treatment of antibody-mediated lung transplant rejection [Internet]. UpToDate. 2021 [citado el 12 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
32. 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/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
33. 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>
34. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS DI Essentials - Lexicomp [Internet]. 2021. Disponible en: <https://online.lexi.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. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. 2021. Disponible en: <http://medicamentosau clic.gov.co/>
38. Wolters Kluwer. UpToDate [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
39. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman AJA from [guidelinedevelopment.org/handbook](http://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. Neurohr C, Huppmann P, Zimmermann G, Leuchte H, Baumgartner R, Hatz R, et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as first line

- immunosuppression after lung transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* junio de 2009;22(6):635–43.
42. Snell GI, Levvey BJ, Chin W, Kotsimbos T, Whitford H, Waters KN, et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant.* mayo de 2002;21(5):540–6.
  43. Cahill BC, Somerville KT, Crompton JA, Parker ST, O'Rourke MK, Stringham JC, et al. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant.* febrero de 2003;22(2):169–76.
  44. de Pablo A, Santos F, Solé A, Borro JM, Cifrian JM, Laporta R, et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* enero de 2013;27(1):9–16.
  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, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. 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):W65-94.
  48. Morche J, Freitag S, Hoffmann F, Rissling O, Langer G, Nußbaumer-Streit B, et al. [GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* abril de 2020;150–152:124–33.
  49. Cochrane Methods Bias. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2020.
  50. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* John Wiley & Sons; 2019.
  51. 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.
  52. 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.

53. Hirunsatitpron P, Hanprasertpong N, Noppakun K, Pruksakorn D, Teekachunhatean S, Koonrunsesomboon N. Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. julio de 2021;
54. Phan K, Moloney FJ, Hogarty DT, Lenane P, McColl D, Yazdabadi A. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and skin cancer risk in nonrenal solid organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. junio de 2019;
55. Ahya VN, McShane PJ, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, et al. Increased risk of venous thromboembolism with a sirolimus-based immunosuppression regimen in lung transplantation. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. febrero de 2011;30(2):175–81.
56. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjær H, Riise G, et al. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients: the significance of baseline glomerular filtration rate. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. marzo de 2012;31(3):259–65.
57. Hartwig MG, Snyder LD, Appel III JZ, Cantu III E, Lin SS, Palmer SM, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Hear lung Transplant*. 2008;27(5):547–53.
58. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, Paradis IL, Nunley DR, Iacono AT, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. septiembre de 1995;60(3):580–5.
59. Kovarik JM, Snell GI, Valentine V, Aris R, Chan CKN, Schmidli H, et al. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure-response relationships. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. abril de 2006;25(4):440–6.
60. Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, et al. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. febrero de 2011;183(3):379–87.
61. Strueber M, Warnecke G, Fuge J, Simon AR, Zhang R, Welte T, et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. noviembre de 2016;16(11):3171–80.
62. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation*. junio de 2001;71(12):1772–6.
63. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung



- transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest*. julio de 1999;116(1):127–33.
64. Shitrit D, Rahamimov R, Gidon S, Bakal I, Bargil-Shitrit A, Milton S, et al. Use of sirolimus and low-dose calcineurin inhibitor in lung transplant recipients with renal impairment: results of a controlled pilot study. *Kidney Int*. abril de 2005;67(4):1471–5.
  65. Snell GI, Levvey BJ, Zheng L, Bailey M, Orsida B, Law L, et al. Everolimus alters the bronchoalveolar lavage and endobronchial biopsy immunologic profile post-human lung transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. junio de 2005;5(6):1446–51.
  66. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. enero de 2006;6(1):169–77.
  67. Novartis Pharmaceuticals. Nordic Everolimus (Certican) Trial in Heart and Lung Transplantation (NOCTET). <https://clinicaltrials.gov/>. 2010.
  68. Speich R, Schneider S, Hofer M, Irani S, Vogt P, Weder W, et al. Mycophenolate mofetil reduces alveolar inflammation, acute rejection and graft loss due to bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Pulm Pharmacol Ther*. octubre de 2010;23(5):445–9.
  69. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, Zuckermann A, Meiser B, Birsan T, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. mayo de 2001;20(5):511–7.
  70. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyoun C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. agosto de 2012;31(8):797–804.
  71. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T, Treede H, Deviatko E, Reichart B, et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. abril de 2003;125(4):891–900.
  72. Glanville AR, Aboyoun C, Klepetko W, Reichenspurner H, Treede H, Verschuuren EA, et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. *J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant*. enero de 2015;34(1):16–25.

73. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation*. abril de 2006;81(7):998–1003.
74. Gottlieb J, Neurohr C, Müller-Quernheim J, Wirtz H, Sill B, Wilkens H, et al. A randomized trial of everolimus-based quadruple therapy vs standard triple therapy early after lung transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. junio de 2019;19(6):1759–69.
75. Griffith BP, Bando K, Hardesty RL, Armitage JM, Keenan RJ, Pham SM, et al. A prospective randomized trial of FK506 versus cyclosporine after human pulmonary transplantation. *Transplantation*. marzo de 1994;57(6):848–51.
76. Gullestad L, Eiskjaer H, Gustafsson F, Riise GC, Karason K, Dellgren G, et al. Long-term outcomes of thoracic transplant recipients following conversion to everolimus with reduced calcineurin inhibitor in a multicenter, open-label, randomized trial. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. julio de 2016;29(7):819–29.
77. Gullestad L, Iversen M, Mortensen S-A, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation*. abril de 2010;89(7):864–72.
78. Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, Meyers BF, Lynch JP, Aloush AA, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Hear lung Transplant*. 2007;26(10):1012–8.
79. Karia PS, Azzi JR, Heher EC, Hills VM, Schmults CD. Association of Sirolimus Use With Risk for Skin Cancer in a Mixed-Organ Cohort of Solid-Organ Transplant Recipients With a History of Cancer. *JAMA dermatology*. mayo de 2016;152(5):533–40.
80. Rashtak S, Dierkhising RA, Kremers WK, Peters SG, Cassivi SD, Otley CC. Incidence and risk factors for skin cancer following lung transplantation. *J Am Acad Dermatol*. enero de 2015;72(1):92–8.
81. IETS. Manual metodológico para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. 2014. p. 1–28.
82. Ramsey R H. Lung transplantation: General guidelines for recipient selection - UpToDate.
83. DC C, WS C, SB G, D H, AY K, AE T, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. octubre de 2018;37(10):1169–83.
84. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—

- An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant*. enero de 2015;34(1):1–15.
85. Coordinación Nacional Red de Donación y Trasplantes. Informe anual Red de Donación y Trasplantes 2018. 2018;8:104.
  86. Sepúlveda L, Castro P, Rossel V, Aránguiz E, Villavicencio M, Becker P, et al. Guías Clínicas Sociedad Chilena de Trasplante. 1990;413–46.
  87. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
  88. Gámez García P, Laporta Hernández R. Trasplante pulmonar. Vol. 20, Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. 2012. 103–113 p.
  89. Laporta Hernández R, Lázaro Carrasco MT, Varela de Ugarte A, Ussetti Gil P. Seguimiento a largo plazo del paciente trasplantado pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(2):67–72.
  90. Sharples LD, Taylor GJ, Karnon J, Caine N, Buxton M, McNeil K, et al. A model for analyzing the cost of the main clinical events after lung transplantation. *J Hear Lung Transplant*. abril de 2001;20(4):474–82.
  91. SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Pages - SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos.
  92. Moreno M, Mejía A CJ. Manual para la elaboración de Evaluaciones Económicas. Inst Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. 2014;
  93. Guo N, Marra F, Marra C. Measuring health-related quality of life in tuberculosis: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. febrero de 2009;7.
  94. Ramsey S, Patrick D, Albert R, Larson E, Wood D, Raghu G. The cost-effectiveness of lung transplantation. A pilot study. University of Washington Medical Center Lung Transplant Study Group. *Chest*. 1995;108(6):1594–601.
  95. Vasiliadis H, Collet J, Penrod J, Ferraro, P Poirier C. A cost-effectiveness and cost-utility study of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. septiembre de 2005;24(9):1275–83.
  96. TenVergert E, Vermeulen K, Geertsma A, van Enckevort P, de Boer W, van der Bij W, et al. Quality of life before and after lung transplantation in patients with emphysema versus other indications. *Psychol Rep*. 2001;89(3):707–17.
  97. Vermeulen K, Ouwens J, van der Bij W, de Boer W, Koëter G, TenVergert E. Long-term quality of life in patients surviving at least 55 months after lung transplantation. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(2):95–102.
  98. Anyanwu A, McGuire A, Rogers C, Murday A. Assessment of quality of life in

lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*. 2001;56(3):218.

99. 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.
100. DANE. *Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales*.
101. 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.

