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

Noviembre de 2021

Posicionamiento terapéutico N° 6 de 2021

(Informe final)

IETS Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud®
Evidencia que promueve Confianza
La salud es de todos
Minsalud

Posicionamiento terapéutico N° 6 de 2021

(Informe final)

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

Grupo desarrollador

Dirección técnica

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

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

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

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

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

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

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

Expertos en evaluación de efectividad y seguridad

Arce Hernández Nataly Johana. Enfermera. MSc en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

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

Morón Duarte Lina Sofía. Enfermera. PhD en epidemiologia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

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

Expertos en evaluación económica

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

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

Sanmartin 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 las tecnologías en salud

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

Profesionales clínicos

Mendoza Beltrán Fernán del Cristo. Médico Cirujano. Especialista en medicina interna y cardiología. Especialista en medicina crítica y cuidado Intensivo. Especialista en bioética, epidemiología clínica y docencia universitaria. Máster en avances en cardiología.

Profesionales clínicos participantes en los paneles

Castellanos Parada Jefrey. Médico cirujano Especialista en Medicina interna y Cardiología.

Figueroa Casanova Rafael. Médico Cirujano. Especialista en cirugía general, en cirugía de trasplantes y en cirugía cardiovascular. Especialista en epidemiología. Máster en cuidados intensivos.

Rivera Toquica Alex Arnulfo. Médico cirujano. Especialista en medicina interna y cardiología. Máster en epidemiología, en avances en cardiología, en insuficiencia cardíaca, y en ecocardiografía.

Mariño Correa Alejandro. Médico cirujano. Especialista en medicina interna y cardiología. Máster en insuficiencia cardíaca. Fellow en falla cardíaca avanzada y trasplante cardíaco.

Revisores pares IETS

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

Romano Gomez, Giancarlo. Economista, MSc en Ciencias Económicas, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

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

Revisores pares DBCTAS

Boude Figueredo Liliana Isabel. Médico Cirujano. Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de regulación de beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

García Patiño Yamilé. Química Farmacéutica y Abogada. Especialista en Gerencia de Calidad y Auditoria en salud. Dirección de regulación de beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gutiérrez Álvarez Olinda. Médica y Cirujana General, Máster en dirección y gestión de los sistemas de la seguridad social, Especialista en Economía y Gestión de la salud; Especialista en Sistemas de Garantía de calidad y Auditoria de servicios de salud. Dirección de regulación de beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gómez Vergara Edelberto. Médico y Cirujano. Abogado. Especialista en Administración Hospitalaria. Especialista en Gerencia de Proyectos. Especialista en Derecho Laboral y Seguridad Social. Dirección de regulación de beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocaruncho Ariza Luis Hernando. Químico Farmacéutico. M.Sc. Economía de la Salud y farmacoeconomía. Dirección de regulación de beneficios, costos y tarifas del aseguramiento en salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita la evaluación

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

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:

Álzate-Ángel JC, Arce NJ, Ávila DF, Cortés AJ, Mendoza FC, Morón LS, Nova MA, Ordóñez A, Ospina N, Sanmartín DJ, Sierra FA, Tamayo CA. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido - corazón. 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

contacto@iets.org.co

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

Contenido

Contenido 7

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido - corazón 13

1 Introducción 13

1.1 Generalidades de la condición de salud 17

1.1.1 Trasplante cardiaco 17

1.1.2 Rechazo del trasplante cardíaco 18

1.1.3 Manejo terapéutico después del trasplante 20

2 Alcance 22

2.1 Pregunta de investigación preliminar 22

2.2 Refinamiento de la pregunta 23

2.2.1 Panel de expertos 23

2.3 Pregunta de investigación final 28

2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO 28

2.3.2 Población, fases y grupos terapéuticos no incluidos 29

2.4 Objetivo 29

3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características 30

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 41

3.6 Interacciones medicamentosas 46

3.7 Información de vigilancia post – comercialización 54

3.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías 54

4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología 55

4.1 Metodología 55

4.1.1 Pregunta de investigación 55

4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud. 55

4.1.3 Búsqueda de información 56

4.1.4 Tamización de referencias y selección de estudios 58
4.1.5 Extracción de información 59
4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios 59
4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia 59
4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico 60
4.2 Resultados 60
4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios 60
4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios 60
4.2.3 Síntesis de la evidencia 61
S 65
5 Evaluación económica 89
5.1 Metodología 90
5.1.1 Problema de decisión y marco del análisis 90
5.1.2 Métodos de modelación 92
5.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos 94
5.1.4 Probabilidades de transición 97
5.1.5 Desenlaces y valoración 99
5.1.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad 100
5.2 Resultados 101
5.2.1 Caso base 101
5.2.2 Análisis de sensibilidad 103
6 Valoración del posicionamiento terapéutico 107
6.1 Metodología 107
6.1.1 Participantes 108
6.1.2 Desarrollo del panel 108
6.1.3 Votación 108
6.2 Resultados 110
6.3 Recomendación de posicionamiento terapéutico 110
6.3.1. Otros resultados del informe de posicionamiento 111
6.4 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico 112
7 Referencias bibliográficas 113

Listado de tablas

Tabla 1. Clasificación de biopsia cardíaca estandarizada de la ISHLT: rechazo celular agudo 19

Tabla 2. Sistema de gradación para rechazo agudo mediado por anticuerpos (AMR) según la ISHLT..... 19

Tabla 3. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido- corazón 22

Tabla 4 Tipos de terapia farmacológica de inmunosupresión para receptores de trasplante cardíaco..... 27

Tabla 5. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido- corazón 28

Tabla 6 .Principios activos evaluados según clasificación ATC..... 34

Tabla 7. Combinaciones autorizadas según registro sanitario INVIMA 34

Tabla 8. Medicamentos sin indicación aprobada por INVIMA en trasplante de corazón... 37

Tabla 9. Esquemas de dosificación en el tratamiento de trasplante de corazón..... 39

Tabla 10. Efectos adversos de los principios activos evaluados 41

Tabla 11. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados ... 47

Tabla 12. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE..... 56

Tabla 13 .Clasificación de los desenlaces..... 56

Tabla 14 .Resultados de efectividad por desenlaces y comparaciones..... 65

Tabla 15. Resultados de seguridad por desenlaces y comparaciones 71

Tabla 16. Población indicada de acuerdo con cada fase de tratamiento..... 91

Tabla 17. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico..... 91

Tabla 18. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación 96

Tabla 19. Costos del tratamiento farmacológico anual por fase de tratamiento..... 96

Tabla 20. Costo total de los eventos en salud 97

Tabla 21.Grupos de evidencia para la evaluación económica 98

Tabla 22. Probabilidades utilizadas en el modelo económico 98

Tabla 23. Resultados caso base grupo 1 102

Tabla 24. Resultados caso base grupo 2 102

Tabla 25. Votación del posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano solido-corazón de la fase de mantenimiento en adultos ≥ 18 años 110

Tabla 26. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano solido-corazón de la fase de mantenimiento en adultos ≥ 18 años 110

Listado de figuras

Figura 1. Número de trasplantes de corazón en mayores de 18 años, Colombia 2011-2020 18

Figura 2. Medicamentos con indicación INVIMA en trasplante de corazón pertenecientes al nivel anatómico L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores..... 36

Figura 3. Medicamentos de administración intravenosa y oral pertenecientes al nivel anatómico H: Preparados hormonales sistémicos 37

Figura 4. Árbol de decisión para pacientes con terapía de mantenimiento..... 93

Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico grupo 1 104

Figura 6. Análisis probabilístico grupo 1..... 105

Figura 7. Análisis de sensibilidad determinístico grupo 2 106

Figura 8. Análisis probabilístico grupo 2..... 107

Lista de abreviaturas y siglas

AMR	Antibody-Mediated Rejection
ATC	Clasificación Anatómica-Terapéutica-Química
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
AZA	Azatioprina
BAS	Basiliximab
BEM	Biopsia Endomiocárdica Periódica
CsA	Ciclosporina
CsA+AZA+Cs	Ciclosporina combinada con azatioprina y corticosteroide
CsA+MFM+Cs	Ciclosporina combinada con micofenolato de mofetilo y corticosteroide
Cs	Corticosteroide
CMV	Citomegalovirus
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
GPC	Guías de Práctica Clínica
I	Inmunoglobulina antitimocítica.
IC	Insuficiencia Cardiaca
ICN	Inhibidores de la calcineurina
IL-2	Interleuquina 2
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
MFM	Micofenolato de mofetilo
mTOR	Blanco de rapamicina en mamíferos
p.m.p:	por millón de población
rATG	Inmunoglobulina antitimocítica
RSL	Revisión Sistemática de Literatura
TAC:	Tacrolimus
TAC+AZA+Cs	Tacrolimus combinado con azatioprina y corticosteroide
TAC+MFM+Cs	Tacrolimus combinado con micofenolato de mofetilo y corticosteroide
TC	Trasplante de corazón.

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

1 Introducción

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

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

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), expertos en farmacología (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 explicitas solo aquellas intervenciones que harán parte del ordenamiento, sea porque: se encuentren aprobadas por el ente regulador para su uso en el país y cuenten con evidencia de efectividad y seguridad para la condición de estudio.

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

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

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

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

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

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

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

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en la prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento en el trasplante de órgano sólido- corazón, como médicos generales y especialistas, así como aquellos profesionales que estén involucrados en el seguimiento, como el personal de enfermería, farmacia, entre otros.

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

1.1 Generalidades de la condición de salud

1.1.1 Trasplante cardiaco

El trasplante cardíaco (TC) es actualmente una opción de tratamiento estándar para pacientes debidamente seleccionados con diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC) terminal, que presentan una cardiopatía estructural avanzada y requieren hospitalizaciones frecuentes por descompensación. Su pronóstico es malo, 50% de mortalidad al año. Las causas más prevalentes de IC son la enfermedad coronaria y cardiopatía hipertensiva. Otras causas importantes son: valvulopatías, miocardiopatías, daño cardíaco tóxico/metabólico, infiltración del miocardio, infecciones y también uso de drogas (2,3).

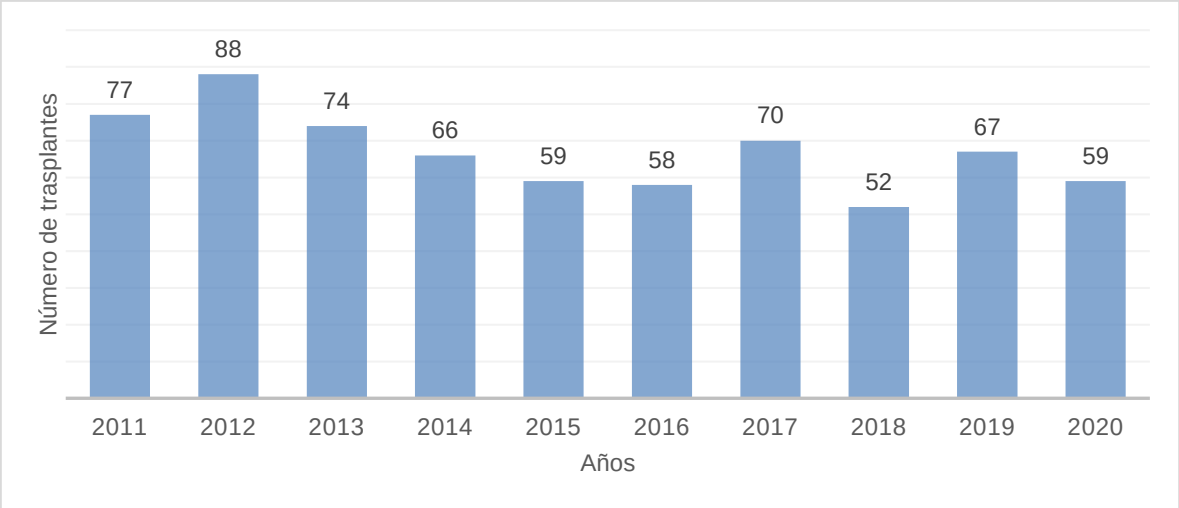
Las principales indicaciones para el trasplante de corazón en pacientes adultos han sido la cardiopatía coronaria (38%) y las miocardiopatías (45%), otras indicaciones incluyen: valvulopatías (3%), retrasplante (3%), cardiopatías congénitas (3%), y otras cardiopatías menos frecuentes (10%) (3). Según el registro de la *International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT),* la supervivencia esperada de los pacientes con TC alcanza un 90% durante el primer año, con una vida media de 12 a 13 años, para los pacientes que consiguen sobrevivir los primeros seis meses tras el trasplante (4).

El trasplante de órganos sólidos como el corazón hace parte de la rutina en la atención de salud en muchos países. Según datos de ISHLT, en 2019 se realizaron aproximadamente 153.863 trasplantes de órganos sólidos a nivel global, de los cuales 8.722 fueron de corazón (4).

Adicionalmente, la ISHLT declaró que los casos de trasplante de corazón pediátrico han aumentado y que desde la publicación del primer informe de registro en 1982 aproximadamente 550 pacientes pediátricos se han sometido a trasplante de corazón anualmente y de manera constante (5). En términos generales, el trasplante de corazón pediátrico comprende aproximadamente el 10% del total de casos de trasplante de corazón. La tasa de supervivencia actual global es del 83% al año del trasplante y, del 73% a los 5 años (6).

En el Colombia, el primer TC se realizó en 1985, y entre 2011 y 2020 se reportaron en promedio 67 TC anuales (Figura 1) (7,8). En los dos últimos años, 2019-2020, los datos indican que aproximadamente el 90% de los TC se han realizado en adultos mayores de 18 años (7,8).

Figura 1. Número de trasplantes de corazón en mayores de 18 años, Colombia 2011-2020



Fuente: Elaboración propia, datos tomados de los informes anuales de la Red Nacional de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos -INS 2011-2019 (7,8).

1.1.2 Rechazo del trasplante cardíaco

El rechazo en trasplante es una respuesta adaptativa a través de mecanismos inmunes mediados por anticuerpos o por células T, dirigidos a miocitos o células endoteliales vasculares. Se conocen tres tipos de rechazo del TC. El rechazo hiperagudo supone la forma de rechazo de mayor riesgo, es la primera respuesta inmunológica que tiene lugar inmediatamente después de realizarse el trasplante, se trata de una respuesta inmune mediada por anticuerpos preformados frente a antígenos con los que el receptor ha tenido contacto previo (fundamentalmente de los grupos ABO o HLA), este tipo de rechazo da lugar a un daño tisular severo del órgano trasplantado de forma inmediata, cursando desde el punto de vista clínico con un deterioro hemodinámico muy severo y precoz, que conlleva muy mal pronóstico. En la práctica clínica es poco frecuente y sucede en los primeros momentos u horas tras restablecer el flujo sanguíneo del receptor a través del injerto cardíaco (9,10).

El segundo tipo de rechazo es el mediado por células T, que corresponde al tipo más frecuente de rechazo cardíaco, se detecta en algunas ocasiones entre el 40 y 70% de todos los trasplantados cardíacos, y aunque puede ocurrir en cualquier momento tras el trasplante, es más común durante los primeros seis meses. De hecho, se asume que la mitad de los rechazos clínicamente significativos, los que suscitan una actuación terapéutica, ocurren durante el primer mes y casi todos los rechazos restantes se producen en los 6 meses siguientes (11), se produce como consecuencia de una activación de linfocitos T, y da lugar a un infiltrado inflamatorio, en ocasiones focal y otras veces difuso de células mononucleares, predominantemente linfocitos T, localizados en las zonas peri-vasculares o en las fibras miocárdicas. En etapas avanzadas puede acompañarse de necrosis y de fenómenos de vasculitis, infiltrados de polimorfonucleares y hemorragia intersticial.

La gran mayoría de este tipo de rechazo es clínicamente asintomático y el diagnóstico se establece mediante biopsia endomiocárdica (9,10).

Adicionalmente, existe un rechazo agudo mediado por anticuerpos, cuyo mecanismo se basa fundamentalmente en la producción de anticuerpos dirigidos contra antígeno leucocitario humano (HLA) o contra las células endoteliales del donante. Este tipo de rechazo se fundamenta en la presencia de lesiones endoteliales, infiltrados celulares, edema, hemorragia intersticial, lesiones vasculares y otros fenómenos inmunopatológicos, definidos fundamentalmente por la detección de depósitos de anticuerpos, inmunoglobulinas y diferentes factores del complemento, mediante la utilización de técnicas de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. Afecta aproximadamente al 7% de los pacientes trasplantados, y está típicamente asociado a un peor pronóstico que el rechazo celular, con mayor grado de disfunción, presentando repercusión hemodinámica en casi la mitad de los casos (12).

Finalmente, el rechazo crónico se conoce como enfermedad vascular del injerto (EVI). Es la complicación tardía más importante en el trasplante cardíaco, ya que conduce frecuentemente a la muerte o a la necesidad del retrasplante. Se caracteriza por un rápido y progresivo estrechamiento concéntrico y difuso de las arterias coronarias del corazón trasplantado (9,10).

1.1.2.1 Diagnóstico del rechazo

La biopsia endomiocárdica periódica (BEM) es el método de referencia para detectar el rechazo. El sistema de clasificación de la gravedad del rechazo se introdujo en 1990 y fue revisado por la ISHLT en el 2004 (Tabla 1) (13). Adicionalmente, para el rechazo mediado por anticuerpos (ARM por sus siglas en inglés) se tiene en cuenta en las muestras de BEM y se clasifica de acuerdo con los grados patológicos de rechazo mediado por anticuerpos (pAMR por sus siglas en inglés) (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de biopsia cardíaca estandarizada de la ISHLT: rechazo celular agudo

Año	Grado	Características
2004	Grado 0R	Ausencia de rechazo agudo
	Grado 1R, leve	infiltrado intersticial y/o perimiocítico con un solo foco de daño de miocitos
	Grado 2R, moderado	dos o más focos de infiltrado inflamatorio con daño de miocitos
	Grado 3R, severo	infiltrados inflamatorios difusos con múltiples focos de daño de miocitos, edema, hemorragia y vasculitis

Fuente: tomado de A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation (13).

Tabla 2. Sistema de gradación para rechazo agudo mediado por anticuerpos (AMR) según la ISHLT

1990	2004	2011/2013

Rechazo humoral (inmunofluorescencia positiva, vasculitis o edema severo en ausencia de infiltrado celular) registrado como información adicional requerida	**AMR 0** -Negativo para el rechazo agudo mediado por anticuerpos -Sin características histológicas o inmunopatológicas de la AMR	**pAMR 0** -Negativo para AMR: no hay evidencia de AMR por histología o inmunopatología
	AMR 1 -Positivo para AMR -Características histológicas de la AMR -Tinción de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa positiva para AMR (CD68 positivo, C4d)	**pAMR 1** AMR histopatológica (pAMR 1 [H +]): hallazgos presentados solo por histología (inmunopatología negativa)
		pAMR 2 -hallazgos presentados por histología e inmunopatología
		pAMR 3 -pAMR severa: hallazgos histopatológicos de hemorragia intersticial, fragmentación capilar, infiltrados inflamatorios mixtos, picnosis de células endoteliales y/o cariorrexis y edema marcado

Fuente: tomado de Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management (14).

1.1.3 Manejo terapéutico después del trasplante

1.1.3.1 Inmunosupresión

La inmunosupresión ha determinado una mejoría sostenida en el pronóstico de los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos. La introducción de fármacos eficaces ha permitido el desarrollo de los programas de trasplante, entre estos los cardíacos.

Los regímenes inmunosupresores pueden clasificarse como terapia de inducción, mantenimiento y rechazo. Los regímenes de *inducción* proporcionan una intensa inmunosupresión posoperatoria temprana, mientras que los regímenes de *mantenimiento* se utilizan durante toda la vida del paciente para prevenir el *rechazo* (12).

Las estrategias de inmunosupresión actuales en el TC siguen varios principios generales (6): El primero es que las reacciones inmunes que conducen al rechazo del injerto son más altas poco después de su implantación y disminuyen gradualmente a partir de entonces, el segundo principio general es utilizar dosis bajas de varios fármacos sin superposición de toxicidades, siempre que sea posible y el tercer principio es que la inmunosupresión excesiva no es deseable porque conduce a una gran cantidad de efectos adversos, como la susceptibilidad a infecciones y malignidad (7).

Por lo anterior, la mayoría de los regímenes o protocolos de inmunosupresión consisten inicialmente en la *inducción*, que busca disminuir la probabilidad de rechazo agudo posterior al trasplante; implica niveles altos de inmunosupresión, iniciados en el período inmediatamente posterior al trasplante, cuando el riesgo de rechazo es mayor. Esta terapia se usa aproximadamente en el 50% de los pacientes que se someten a un trasplante de corazón (16–18). La indicación más común para

la terapia de inducción es la sensibilización con anticuerpos o pruebas cruzadas positivas (donante-receptor), dado el riesgo de rechazo hiperagudo del receptor en el período postrasplante inmediato. Indicaciones adicionales para la terapia de inducción incluyen el trasplante de múltiples órganos y una estrategia de preservación renal para permitir el retraso de la terapia con inhibidores de la calcineurina (16,19). Los grupos farmacológicos usados en esta fase son anticuerpos policlonales (globulina antitimocítica) o monoclonales (basiliximab) y corticosteroides endovenosos (metilprednisolona, betametasona y dexametasona) (8).

Posteriormente, la inmunosupresión de *mantenimiento* tiene como fin evitar el rechazo a largo plazo, pueden emplearse combinaciones de fármacos para disminuir los eventos adversos. En esta fase, es frecuente el uso de un protocolo estándar que es la triple terapia que incluye un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), un antimetabolito (azatioprina, micofenolato de mofetilo, ácido micofenólico), y un corticosteroide (generalmente se usan prednisolona, prednisona) (20–22).

Posterior a los primeros 6 meses, los corticosteroides comienzan a ser retirados del esquema de tratamiento. La utilización de protocolos que favorecen la retirada precoz de corticosteroides ha demostrado que mejora la supervivencia del injerto y reduce el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes (23–25).

La diana de rapamicina en células de mamífero o mTOR (sirolimus, everolimus) comienza a ser incluida en la terapia de inmunosupresión cuando los pacientes presentan alto riesgo o enfermedad vascular del injerto, enfermedad renal crónica o enfermedad renal inducida por el uso de inhibidores de la calcineurina (26). Los regímenes de inmunosupresión comienzan a individualizarse, equilibrando el riesgo de rechazo y otros eventos, teniendo en cuenta el perfil y características de cada paciente (26).

El tratamiento de *rechazo* depende de la magnitud del episodio (si hay o no compromiso hemodinámico) y del tipo, es decir, si es celular o mediado por anticuerpos. En el rechazo agudo celular con clasificación G1R, G2R o G3R por biopsia sin compromiso hemodinámico, se indica el uso de prednisona oral y en caso de presentar compromiso hemodinámico el tratamiento se establece con el uso de metilprednisolona endovenosa (27). Para el rechazo mediado por anticuerpos, el tratamiento se basa en la eliminación de los anticuerpos circulantes mediante técnicas de plasmaféresis o inmunoadhesión y en la reducción de la producción de dichos anticuerpos por parte de los linfocitos B, con diversos fármacos como inmunoglobulinas humanas endovenosas y anticuerpos monoclonales como el Rituximab (28).

Los medicamentos que suelen componer los regímenes de inmunosupresión para TC traen consigo riesgos y complicaciones como infecciones, toxicidad, y neoplasias de novo, entre las más comunes. Por lo tanto, el objetivo del equipo médico consiste en aplicar aquel esquema que minimice tanto la presencia de

rechazo del injerto como la aparición de eventos adversos, dado que los receptores de un trasplante deberán recibir tratamiento inmunosupresor de por vida (9). Actualmente no se ha establecido la terapia inmunosupresora óptima en el TC.

Dado lo anterior, para el contexto colombiano se pretende realizar un posicionamiento terapéutico que permita dar respuesta al mejor esquema de inmunosupresión a utilizar en el tratamiento de las fases de inducción, rechazo y mantenimiento del TC.

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

A continuación, en la Tabla 3 se presenta la pregunta de investigación preliminar para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido- corazón.

Tabla 3. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido- corazón

Población	Pacientes adultos (≥18 años) receptores de trasplante de corazón

Intervenciones	**1. Fase de inducción:** - Anticuerpos policlonales: inmunoglobulina antitimocítica (conejo). - Anticuerpos monoclonales: basiliximab. **2. Fase mantenimiento:** - Inhibidor de calcineurina: tacrolimus, ciclosporina. - Antimetabolito: azatioprina, ácido micofenólico. - Inhibidor de diana de rapamicina en células de mamífero o mTOR: sirolimus, everolimus. - Corticosteroides: dexametasona, metilprednisolona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, deflazacort. **3. Fase rechazo agudo** - Inhibidor de calcineurina: tacrolimus, ciclosporina. - Corticosteroide: metilprednisolona, prednisolona, etc. - Anticuerpos policlonales. - Anticuerpos monoclonales. - Combinaciones medicamentosas entre las opciones según la clasificación del rechazo.
Comparador(es)	La misma intervención
Desenlaces	-Efectividad -Seguridad

Fuente: elaboración propia.

2.2 Refinamiento de la pregunta

La pregunta de investigación preliminar se sometió a la revisión y discusión por parte de un grupo expertos clínicos, representantes de diferentes sociedades científicas. A continuación, se presenta la metodología, discusión y resultados acordados en el primer panel en el desarrollo del presente estudio.

2.2.1 Panel de expertos

2.2.1.1 Objetivo

Definir el alcance del posicionamiento para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido-corazón.

2.2.1.2 Metodología

Se realizó un panel virtual de definición del alcance del 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 preliminar producto de la revisión de GPC, protocolos, literatura

científica y de la discusión previa con el experto clínico del grupo desarrollador. Se recogieron los aportes y se realizaron los ajustes correspondientes según el acuerdo al que se llegó en el panel. Adicionalmente, se realizó la selección de los desenlaces según su importancia relativa (información que se ampliará en el numeral 4.1.2).

2.2.1.3 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (medicina interna y cardiología, medicina crítica y cuidado intensivo, con experiencia en insuficiencia cardíaca, ecocardiografía, falla cardíaca avanzada y trasplante cardíaco), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en química (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se presenta el proceso de participación llevado a cabo para incluir a los expertos temáticos.

2.2.1.4 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

- Presentación de la definición de posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la metodología para el desarrollo del posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la pregunta de investigación preliminar.
- Discusión de los elementos de la pregunta preliminar.
- Graduación de la importancia relativa de los desenlaces clínicos.

2.2.1.5 Temas discutidos en el panel

Los aspectos discutidos se relacionaron con la población, las tecnologías y las fases del trasplante cuyas alternativas terapéuticas darían lugar a un posicionamiento. La discusión abordó aspectos sobre los medicamentos inmunosupresores candidatos a posicionar, pertenecientes a los grupos farmacológicos de anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos y corticosteroides, disponibles en el país con registro sanitario INVIMA, para el manejo como terapia inmunosupresora de pacientes con trasplante de corazón.

De acuerdo con lo reportado en literatura y al debate científico de la información recopilada en conjunto con el aporte de expertos clínicos, se definió que este posicionamiento, en cuanto a población, genera mayor impacto en la estandarización de la práctica clínica si se orienta a pacientes adultos (≥18 años) receptores de trasplante de corazón, teniendo en cuenta que la frecuencia de este procedimiento ocurre en aproximadamente un 90% en mayores de 18 años, tanto a nivel mundial como a nivel nacional (6–8), para este último entre 5.5%, 9.5% y 10% para los años 2018, 2019 y 2020, respectivamente, de acuerdo a informes del Instituto Nacional de Salud (8,29,30).

Adicionalmente, el tratamiento de inmunosupresión en la población pediátrica requiere especificidades propias de la edad y condiciones clínicas diferenciales

respecto al manejo en adultos (31). Tal como se describe en la literatura, los protocolos de inmunosupresión aplicados a la población pediátrica se han adaptado optimizando las dosis y los medicamentos de forma individualizada de acuerdo con la maduración y el estado clínico del niño (32,33). La mayor parte de la información sobre la farmacocinética clínica de los fármacos inmunosupresores en pediatría se centra en ciclosporina, tacrolimus y micofenolato de mofetilo en receptores de trasplante renal y hepático (34,35); los datos sobre otros tipos de trasplantes como el de corazón son limitados. Aunque todavía se está investigando la farmacocinética clínica de estos fármacos en los receptores de trasplantes pediátricos, es evidente que los parámetros farmacocinéticos observados en adultos pueden no ser aplicables a los niños, especialmente en los grupos de edad más jóvenes. Por ejemplo, en general, los pacientes menores de 5 años muestran tasas de aclaramiento (creatinina) más altas independientemente del órgano trasplantado o del fármaco utilizado. Otro factor importante que afecta frecuentemente al aclaramiento en esta población de pacientes es el tiempo postrasplante (32). De acuerdo con estos hallazgos, y en contraste con la infradosificación habitual en los niños, parece evidente la necesidad de mayores dosis en los receptores más jóvenes y durante el período postrasplante temprano. Para lograr el mejor compromiso entre la prevención del rechazo y la toxicidad, se requiere la individualización de los esquemas y la dosis y esto se puede lograr mediante la monitorización terapéutica del fármaco (32,33). Este enfoque es particularmente útil para garantizar el manejo adecuado de los receptores de trasplantes pediátricos en quienes el comportamiento farmacocinético, las concentraciones para uso clínico y las estrategias de dosificación óptimas de un fármaco en particular, pueden no estar bien definidos (32).

En cuanto al manejo en las fases: inducción, mantenimiento y rechazo, con tratamiento inmunosupresor en trasplante cardiaco, se discutió sobre la oportunidad de estandarizar la práctica a partir de un posicionamiento terapéutico. Tanto los resultados de la literatura como la experiencia de los expertos en trasplante cardiaco coincidieron en que algunos momentos postrasplante no se beneficiarían de un ordenamiento estándar, ya que la selección de la terapia es individualizada y depende de las características de los pacientes y especialmente, de la respuesta terapéutica que demuestre el paciente durante su seguimiento.

En cuanto a la fase de rechazo agudo, el rechazo agudo celular de grado ligero, es decir clasificado como G1R según la ISHLT (13), se maneja ajustando las dosis de la terapia de mantenimiento y el corticosteroide indicado es la prednisona por vía oral. El tratamiento del rechazo moderado focal o grado 2 (G2R) es controvertido, pero, se suele actuar como en el grado ligero. La mayoría de los grupos tratan sólo de forma agresiva aquellos pacientes con biopsias con un rechazo severo grado 3 (G3R) según la clasificación de la ISHLT. En la actualidad, el tratamiento habitual de los episodios de rechazo G3R son las dosis elevadas de metilprednisolona endovenosa en monoterapia (500-1.000 mg/día/durante 3 días) que son efectivas en más del 80% de los rechazos (36–38). Posteriormente se administra prednisona por vía oral (1mg/kg/día durante 3 días)(10).

Para el rechazo mediado por anticuerpos, que es un cuadro clínico muy grave y que suele acompañarse de compromiso hemodinámico y disfunción del injerto (39), el esquema estándar usado es la combinación de plasmaféresis (procedimiento), inmunoglobulinas humanas endovenosas y Rituximab (28). En casos de rechazos recurrentes o persistentes se pueden utilizar otras alternativas como: irradiación linfoide total, fotoforesis o metotrexato (40). A partir de este escenario y contrastado con la finalidad del presente posicionamiento, no hay alternativas terapéuticas suficientes que permitan la realización de un posicionamiento terapéutico para la fase de rechazo agudo, y, además, este manejo se da de acuerdo con la condición clínica, más allá de solo elegir el manejo en términos de efectividad y seguridad.

Luego de la discusión de estos aspectos, se definió como fases de interés para este posicionamiento, las fases de inducción y mantenimiento, esta última hasta un periodo de 12 meses postrasplante, teniendo en cuenta que posterior a este tiempo los esquemas de los pacientes comienzan a ser individualizados debido a la respuesta a la terapia, situación que es similar en la terapia para la fase de rechazo.

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

<u>Fase de inducción</u>

- Policlonal: inmunoglobulina antitimocítica (conejo).
- Corticosteroides endovenosos: metilprednisolona, betametasona, hidrocortisona y dexametasona.
- Monoclonal: basiliximab (anti- CD25)**
  ** Aunque este medicamento no presenta indicación para TC por la entidad reguladora INVIMA ni fue objeto del posicionamiento, fue necesario incluirlo en el análisis de efectividad y seguridad, teniendo en cuenta que su uso es frecuente en la literatura en las evaluaciones de grupos, por lo que esta evidencia sería útil para analizar de manera indirecta algunas moléculas incluidas en el posicionamiento, como se describe en la práctica clínica y se referencia en estudios y guías de manejo para pacientes receptores de trasplante de corazón (10,38,41,42).

<u>Fase de mantenimiento</u>

- Inhibidores de la calcineurina: tacrolimus, ciclosporina
- Antimetabolitos: azatioprina, micofenolato de mofetilo
- Corticosteroides: metilprednisolona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona y deflazacort

Los esquemas y tipos de las terapias farmacológicas de inmunosupresión para receptores de trasplante cardíaco se encuentran estructuradas de la siguiente manera:

Tabla 4 Tipos de terapia farmacológica de inmunosupresión para receptores de trasplante cardíaco

Grupo terapéutico	Grupo farmacológico	Esquema medicamento	Tipo de terapia
Terapia inducción	Anticuerpos policlonales	Inmunoglobulina antitimocítica	Monoterapia
	Anticuerpos monoclonales	Basiliximab	Monoterapia
	Corticosteroides endovenosos	Metilprednisolona	Monoterapia
		Betametasona	Monoterapia
		Dexametasona	Monoterapia
		Hidrocortisona	Monoterapia
Terapia mantenimiento	Inhibidores de la calcineurina + antimetabolitos + corticosteroides (metilprednisolona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, prednisolona, prednisona y deflazacort)	Tacrolimus	Triple terapia
		Azatioprina	
		Corticosteroides	
		Tacrolimus	Triple terapia
		Micofenolato de mofetilo	
		Corticosteroides	
		Ciclosporina	Triple terapia
		Azatioprina	
		Corticosteroides	
		Ciclosporina	Triple terapia
		Micofenolato de mofetilo	
		Corticosteroides	

Fuente: elaboración propia

Los inhibidores de mTOR, específicamente el everolimus se usa en la terapia de inmunosupresión de acuerdo a situaciones clínicas específicas de cada paciente, y se considera la única terapia alternativa en caso de: riesgo o presencia de enfermedad vascular del injerto, enfermedad renal o enfermedad renal inducida por el uso de inhibidores de la calcineurina, neoplasias, entre otras (26). Partiendo de esta información, se concluyó en el ejercicio del panel que dadas sus indicaciones clínicas particulares, no es pertinente el posicionamiento de estas moléculas junto a otras moléculas con el mismo mecanismo de acción, considerando que su prescripción obedecerá no a un ordenamiento o ranking, sino a las características particulares del paciente que cumpla con alguna de sus indicaciones clínicas.

2.2.1.6 Resultados

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

2.3 Pregunta de investigación final

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

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los diferentes grupos farmacológicos utilizados en el protocolo de inmunosupresión en el tratamiento para pacientes adultos receptores de trasplante cardíaco en la fase de inducción y mantenimiento?

2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano sólido- corazón

Población	Pacientes ≥18 años receptores de trasplante de corazón	
Intervención (Tratamientos)	**Fase de inducción:** ▪ **Policlonal**: inmunoglobulina antitimocítica (conejo). ▪ **Monoclonal:** basiliximab (anti- CD25). ▪ **Corticosteroides endovenosos** (metilprednisolona, betametasona, hidrocortisona y dexametasona)	**Fase mantenimiento:** los esquemas principales a 12 meses post trasplante están conformados por un inhibidor de la calcineurina más un antimetabolito y un corticosteroide ▪ **Inhibidor de la calcineurina:** tacrolimus, ciclosporina ▪ **Antimetabolito:** azatioprina, micofenolato de mofetilo ▪ **Corticosteroides:** metilprednisolona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona prednisolona, prednisona y deflazacort Los esquemas conformados son: -Tacrolimus +azatioprina+corticosteroides -Tacrolimus+ micofenolato de mofetilo + corticosteroides -Ciclosporina+azatioprina+ corticosteroides -Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides
Comparador(es)	La misma intervención	
Desenlaces	Efectividad: Control del rechazo Fase de inducción	

	• Rechazo hiperagudo Fase de mantenimiento • Rechazo celular • Rechazo mediado por anticuerpos Seguridad Fase de inducción • Efectos adversos inmunes: Infecciones, reacciones alérgicas • Efectos adversos no inmunes: Trastornos hematológicos • Mortalidad Fase de mantenimiento • Efectos adversos inmunes: infecciones y neoplasias (cáncer de piel y carcinomas de origen vírico, como ciertos linfomas) • Efectos adversos no inmunes: diabetes, HTA, nefrotoxicidad, encefalopatía, anemia, hiperlipidemia, osteoporosis, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hiperuricemia, diarrea, alteración en la cicatrización, etc. • Enfermedad vascular del injerto: EVI • Mortalidad
Tipo de estudios	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis.

Fuente: elaboración propia.

2.3.2 Población, fases y grupos terapéuticos no incluidos

Este posicionamiento terapéutico no abarca:

- Población pediátrica.
- Los inhibidores de mTOR
- Fase de rechazo agudo

2.4 Objetivo

Realizar el posicionamiento terapéutico de diferentes grupos farmacológicos utilizados para el tratamiento para pacientes adultos receptores de trasplante órgano sólido - corazón en la fase de inducción y mantenimiento.

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

3.1 Generalidades del grupo terapéutico

Los pacientes que son trasplantados deben recibir medicamentos el resto de sus vidas para evitar que su cuerpo rechace el órgano trasplantado, por lo tanto el objetivo principal de la terapia inmunosupresora en el trasplante de órgano sólido es inhibir o atenuar la respuesta inmunitaria que lleva al rechazo del nuevo órgano trasplantado (43).

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 (44). Actualmente, la inmunosupresión farmacológica es refinada, pero persiste el riesgo de promover infecciones y tumores malignos (45).

Los grupos de fármacos más importantes que se utilizan en trasplante de corazón son (44,46):

- Inhibidores de calcineurina: ciclosporina y tacrolimus.
- Antimetabolitos: azatioprina y micofenolato de mofetilo.
- Inhibidores de mTOR: everolimus.
- 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* (44,45). 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 (44). La nefrotoxicidad supone un problema de tratamiento grave (45).

- El tacrolimus es un inmunosupresor potente que consiste en un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis,* posee un perfil de efectos adversos similar a ciclosporina (44–46). La diabetes mellitus de nueva aparición es más frecuente con el tacrolimus. Debido a la gran variación de la farmacocinética de un individuo a otro, es necesario individualizar la dosis para obtener resultados óptimos (44).

Tanto la ciclosporina como el tacrolimus se administra por vía oral o por infusión intravenosa. Debido al riesgo de anafilaxia, la administración intravenosa de estos fármacos deben reservarse para pacientes que no toleran la administración oral o en quienes esta vía está contraindicada (46). La dosis de ciclosporina o tacrolimus se ajusta según su concentración en sangre (45).

Antimetabolitos:

- La azatioprina es un antimetabolito purínico derivado de la 6-mercaptopurina. En 1961 se utilizó por primera vez como inmunosupresor (44). La dosis se reduce en caso de leucopenia y ocasionalmente por trombocitopenia (45).
- El ácido micofenólico es un inhibidor no nucleosídico del metabolismo de las purinas que se obtiene como producto de fermentación de varias especies de *Penicillium* (45). El micofenolato de mofetilo se utiliza como agente inmunosupresor. Este medicamento es un profármaco que se hidroliza completamente en el hígado a ácido micofenólico, su metabolito farmacológicamente activo (46).

Inhibidores de mTOR:

- El everolimus es un macrólido que guarda una relación cercana en términos químicos y clínicos con el sirolimus, pero su farmacocinética es distinta. La principal diferencia es un tiempo de vida media más breve, y por lo tanto, un lapso menor para alcanzar las concentraciones en equilibrio del fármaco (44). Este fármaco tiene propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas (46).

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 (44,45).

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 γ 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 (44,45).

Al inicio del trasplante o para tratar el rechazo establecido se necesita una mayor inmunosupresión que durante el tratamiento a largo plazo (44).

Los regímenes inmunosupresores pueden clasificarse en inducción, mantenimiento y tratamiento de rechazo. Los esquemas de inducción proporcionan una inmunosupresión intensa en el posoperatorio temprano, mientras que los esquemas de mantenimiento se utilizan durante toda la vida del paciente para prevenir el rechazo tanto agudo como crónico. El uso de la terapia de inducción sigue siendo controvertido. Sin embargo, los pacientes con mayor riesgo de rechazo agudo pueden beneficiarse de la terapia de inducción, así como los pacientes con insuficiencia renal para permitir el inicio tardío de los inhibidores de la calcineurina (ICN). Los medicamentos que se usan comúnmente en la inducción incluyen los anticuerpos policlonales (como inmunoglobulina antitimocítica de conejo). La mayoría de los protocolos inmunosupresores de mantenimiento emplean un régimen de tres fármacos que consta de un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un agente antimetabolito (micofenolato de mofetilo o azatioprina) y dosis decrecientes de glucocorticoides durante el primer año postrasplante (47).

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) (48) para los siguientes grupos:

- Inmunosupresores selectivos (ver Figura 2).
- Inhibidores de interleuquina.
- Inhibidores de calcineurina (ver Figura 2).
- Otros inmunosupresores (ver Figura 2).
- Glucocorticoides (Corticosteroides de uso sistémico, monoterapia) (ver Figura 3).

Adicionalmente, se realizó la verificación en la base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (49) de los medicamentos con indicación aprobada en Colombia en trasplante de corazón.

Los requisitos para incluir una tecnología en el posicionamiento terapéutico de trasplante de corazón fueron: que el medicamento hiciera parte de la terapia inmunosupresora de acuerdo a estándares de práctica clínica, que el medicamento se encontrara disponible en el país, es decir, que contara con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados

(verificación realizada en la base de datos INVIMA con corte a mayo de 2021), y que el medicamento contara con indicación aprobada por INVIMA para esta condición de salud.

En la revisión ATC uno de los medicamentos inmunosupresores identificados fue la inmunoglobulina antitimocítica (equina). Sin embargo, este medicamento no se incluyó en el posicionamiento terapéutico debido a que, si bien se comercializó en Colombia con indicación aprobada por el INVIMA en trasplante de órgano sólido, actualmente no está disponible en el país ya que sus registros sanitarios se encuentran vencidos (49).

En el grupo de inmunosupresores selectivos (L04AA) se identificaron los siguientes medicamentos disponibles en Colombia con indicación aprobada en diferentes trasplantes de órgano sólido: inmunoglobulina antitimocítica (conejo), ácido micofenólico, sirolimus, everolimus, y belatacept; sin embargo, al verificar la indicación INVIMA en trasplante de corazón se seleccionaron inmunoglobulina antitimocítica (conejo), micofenolato de mofetilo y everolimus, ya que los principios activos micofenolato de sodio, sirolimus y belatacept están aprobados para trasplante renal. En cuanto a everolimus, la indicación en trasplante de corazón se restringe a “pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado”(49). La revisión del grupo de inhibidores de interleuquina (L04AC) no arrojó resultados de medicamentos disponibles con indicación aprobada en trasplante de corazón; a este grupo pertenece el medicamento basiliximab, aprobado en trasplante renal de novo.

El grupo de inhibidores de calcineurina (L04AD) está formado por 3 medicamentos, 2 de ellos disponibles en el país con indicación aprobada por INVIMA para trasplante de corazón: ciclosporina y tacrolimus. El grupo de otros inmunosupresores (L04AX) incluye 8 medicamentos diferentes, de los cuales azatioprina está disponible en Colombia con indicación aprobada en trasplante de órganos, lo que permite incluirla en esta evaluación.

En trasplante de corazón, la literatura recomienda el uso de glucocorticoides intravenosos (p. ej. metilprednisolona) a dosis relativamente altas en el tratamiento del rechazo agudo del injerto, así como durante las primeras 24 horas después del trasplante, continuando con glucocorticoides orales (p. ej. prednisona) durante la terapia de mantenimiento con una reducción gradual de la dosis (47,50). 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” (49), lo que permitiría usarlos en esta condición de salud.

En la Tabla 6 se presentan en detalle los medicamentos que conforman los grupos terapéuticos empleados en el tratamiento de trasplante de corazón con indicación aprobada por INVIMA.

Tabla 6 .Principios activos evaluados según clasificación ATC

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

Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (48).

Si bien everolimus cuenta con indicación INVIMA en trasplante de corazón, este principio activo no se incluye en el posicionamiento terapéutico según las razones expuestas en las secciones 2.2.1.5 Temas discutidos en el panel y 2.3.2 Población, fases y grupos terapéuticos no incluidos.

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 algunas (como prednisona o prednisolona) tienen evidencia de uso en esta indicación especifica; 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 corazón, 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.

Adicionalmente, los registros sanitarios del INVIMA indican combinaciones de fármacos específicas para algunos de los principios activos aprobados para trasplante de corazón, como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Combinaciones autorizadas según registro sanitario INVIMA

Principio Activo	ATC OMS	Combinaciones autorizadas
Micofenolato de mofetilo	L04AA06	En combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus.
Everolimus[1]	L04AA18	Debe utilizarse en asociación con ciclosporina en microemulsión y con corticosteroides.

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de registros sanitarios del INVIMA (49).

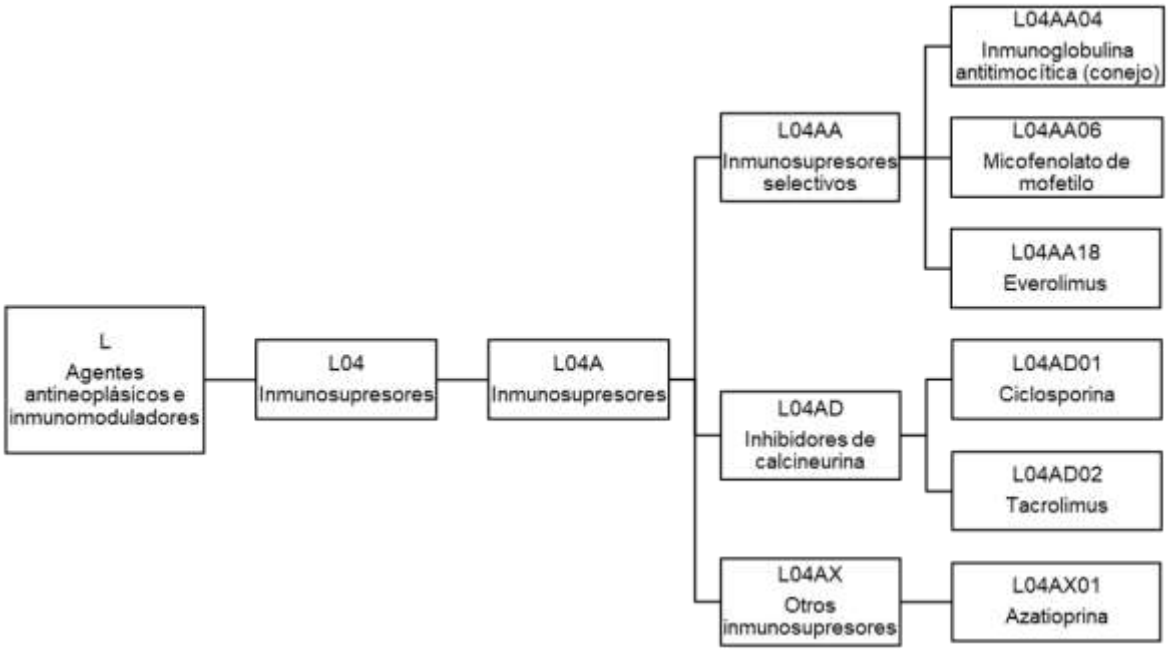
Para fines del posicionamiento terapéutico, los grupos “Inmunosupresores selectivos (L04AA)” y “Otros inmunosupresores (L04AX)” se reorganizaron así:

- Anticuerpos policlonales:
  - Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)
- Antimetabolitos:
  - Micofenolato de mofetilo
  - Azatioprina

En la Figura 2 y Figura 3, se presenta la clasificación ATC de los principios activos empleados en el tratamiento de trasplante de corazón con indicación aprobada por INVIMA. En el caso de los glucocorticoides se presentan los principios activos de administración intravenosa y oral disponibles en Colombia.

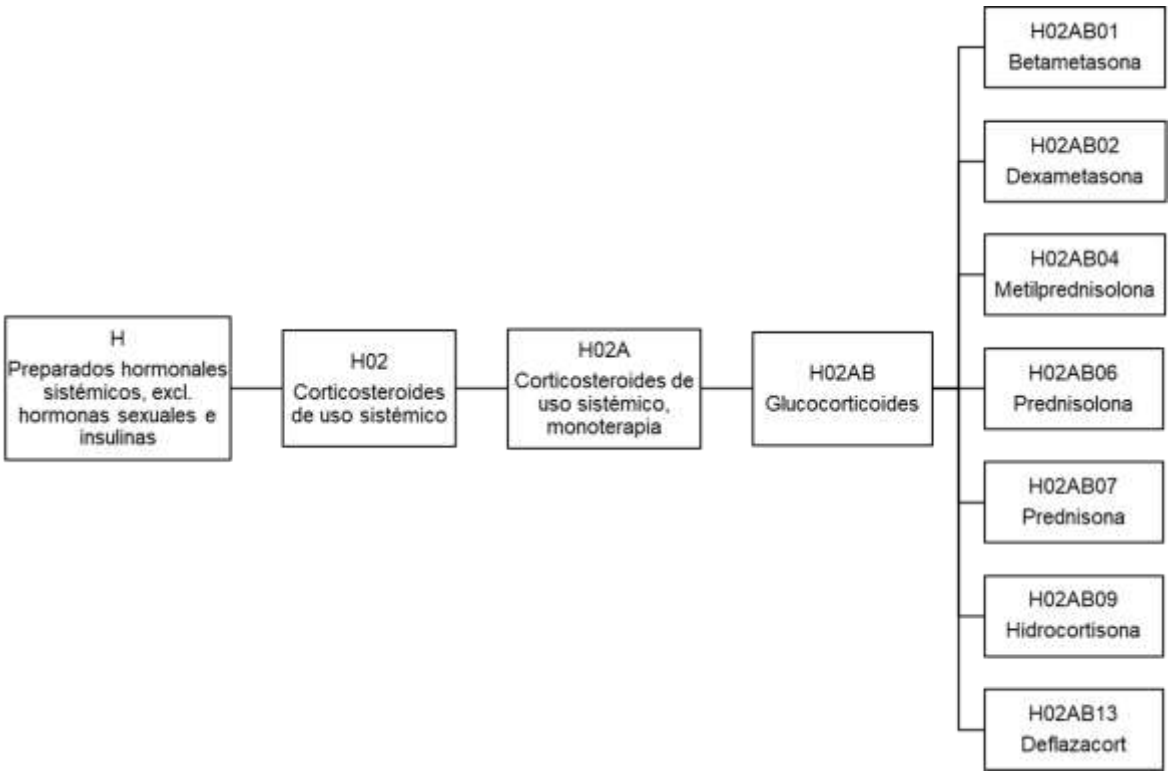
[1] Principio activo no incluido en el posicionamiento terapéutico (Ver sección 2.2.1.5 Temas discutidos en el panel y 2.3.2 Población, fases y grupos terapéuticos no incluidos).

Figura 2. Medicamentos con indicación INVIMA en trasplante de corazón 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 (48).

Figura 3. 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 (48).

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 corazón ni son incluidos en el ejercicio de posicionamiento, se consideran de interés clínico; por lo que se describen brevemente en la Tabla 8. Cabe aclarar que la mención de estas tecnologías no es una recomendación del uso de estas en la práctica clínica.

Tabla 8. Medicamentos sin indicación aprobada por INVIMA en trasplante de corazón

Principio Activo	ATC OMS	Indicación INVIMA armonizada
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.
Basiliximab	L04AC02	Profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal de novo y debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para microemulsion y corticosteroides.

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de registros sanitarios del INVIMA (49).

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 (51,52). 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 (51).

Inhibidores de calcineurina:

La ciclosporina y el tacrolimus no guardan relación estructural y se unen a blancos moleculares diferentes (aunque similares), pero comparten el mismo mecanismo de acción en la inhibición de la transducción normal de señales de linfocitos T. Estos fármacos se unen a una inmunofilina: ciclofilina en la ciclosporina, o proteína 12 de unión FK506 (FKBP-12) en el tacrolimus; dicha unión lleva a la interacción posterior con calcineurina para bloquear su actividad de fosfatasa. Se necesita la desfosforilación catalizada por calcineurina para que penetre al núcleo un componente del factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT). A su vez se necesita NFAT para la inducción de diversos genes de citoquinas, incluidas la interleuquina 2 (44). En consecuencia, estos fármacos inhiben la activación de los linfocitos T (46).

Antimetabolitos:

La azatioprina es un antimetabolito purínico (44). 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 (51):

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

El ácido micofenólico es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) que inhibe la síntesis de nucleótidos de guanosina de novo, sin incorporación al ADN (46,51). Los linfocitos T y B dependen de modo importante de esta vía para la proliferación y, por lo tanto, el ácido micofenólico inhibe de manera selectiva la proliferación y las funciones de los

linfocitos, incluidas la formación de anticuerpos, la adherencia celular y la migración (44).

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 (44). 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 (53). Los glucocorticoides disminuyen la inflamación mediante la supresión de la migración de leucocitos polimorfonucleares y la reversión del aumento de la permeabilidad capilar, y suprimen el sistema inmunológico al reducir la actividad y el volumen del sistema linfático (46). 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 (44).

Los glucocorticoides se pueden clasificar según la duración de acción y la potencia antiinflamatoria. La prednisona y prednisolona son fármacos con duración de acción intermedia (12 a 36 horas) y con igual potencia antiinflamatoria (4 con respecto a hidrocortisona) (54).

3.4 Esquemas de dosificación

En la Tabla 9, se presentan los esquemas de dosificación en trasplante de corazón de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos de anticuerpos policlonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, y glucocorticoides (43,46):

Tabla 9. Esquemas de dosificación en el tratamiento de trasplante de corazón

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación[2]
Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	L04AA04	Inducción: Pacientes de alto riesgo: IV: 1 a 1.5 mg/kg una vez al día hasta por 7 días.

[2] 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 (95).

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación[2]
Micofenolato de mofetilo	L04AA06	Mantenimiento: Oral: dosis usual: 1 a 1,5 g administrado dos veces al día como parte de un régimen en combinación apropiado. Sugerencia experto clínico: usar el rango inferior de dosis para el cálculo.
Ciclosporina	L04AD01	Mantenimiento: • IV: Ciclosporina (no modificada): el uso debe limitarse a pacientes que no puedan tomar cápsulas o solución oral; los pacientes deben cambiar a una forma de dosificación oral lo antes posible. Dosis inicial: 3 a 7,5 mg/kg/día, administrados como infusión de dosis divididas (en 2 dosis diarias) o como infusión continua (24 horas). • Oral: Ciclosporina (modificada): 7 mg/kg/día (intervalo: 4 a 10 mg/kg/día) en 2 dosis divididas. Cuando se administra con otros inmunosupresores (p.ej. con corticosteroides o como parte de una terapia medicamentosa triple o cuádruple), se pueden usar dosis más bajas (p.ej. 3 a 6 mg/kg/día divididas en 2 dosis para el tratamiento inicial). Se debe ajustar la dosis para lograr la concentración plasmática deseada. • Dosis usual de mantenimiento por vía oral (sugerida por experto clínico): 150 mg cada 12 horas. Lo que corresponde aproximadamente a 4,2 mg/kg/día.
Tacrolimus	L04AD02	Mantenimiento: Usar en un régimen de combinación apropiado. • IV: inicial: 0,01 mg/kg/día como infusión continua. • Oral: liberación inmediata: inicial: 0.075 mg/kg/día en 2 dosis divididas, administradas cada 12 horas. La dosis se debe ajustar según concentración valle del fármaco. • Dosis usual de mantenimiento por vía oral (sugerida por experto clínico): 5 a 10 mg/día (7,5 mg/día). Lo que corresponde aproximadamente a 0,1 mg/kg/día.
Azatioprina	L04AX01	Mantenimiento: Oral: 1 a 3 mg/kg una vez al día (dosis habitual: 50 a 150 mg/día) en combinación con un régimen de inmunosupresión de mantenimiento apropiado.
Prednisolona[3]	H02AB06	Dosificación general: Dosis usuales: 5 a 60 mg por día por vía oral. Mantenimiento: Dosis usual: 1 mg/kg/día en 2 dosis divididas durante 15 días. Reducir la dosis gradualmente retirando 3 a 5 mg cada 3 o 4 días durante 1 o 2 meses hasta 5 mg/día; continuar con esta dosis (dosis sugerida por experto clínico).
Prednisona	H02AB07	Mantenimiento: • Oral: se administra después de 24 horas de tratamiento con metilprednisolona inmediatamente después del trasplante. Dosis inicial: 1 mg/kg/día en 2 dosis divididas. Reducir gradualmente a 0.05 mg/kg/día por 6 a 12 meses.

[3] Se presenta la información para los glucocorticoides con evidencia en trasplante de corazón. 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 (43,46) no se reporta el esquema de dosificación de los glucocorticoides para trasplante de órgano sólido. Por tal razón, las dosis usuales fueron tomadas del concepto de expertos clínicos.

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación[2]
		• Dosis usual: 1 mg/kg/día en 2 dosis divididas durante 15 días. Reducir la dosis gradualmente retirando 3 a 5 mg cada 3 o 4 días durante 1 o 2 meses hasta 5 mg/día; continuar con esta dosis (dosis sugerida por experto clínico).

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp, Medicamentos a un clic (43,46), y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

3.5 Efectos adversos

En la Tabla 10 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 policlonales, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, y glucocorticoides (43,46,51).

Tabla 10. Efectos adversos de los principios activos evaluados

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

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

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

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		Musculoesquelético: artralgia, astenia, calambres en las extremidades inferiores, calambres musculares, dolor de espalda, espasmo muscular, mialgia, osteoporosis, temblor. Oftálmico: alteración visual, ambliopía, conjuntivitis, visión borrosa. Ótico: otalgia, otitis media, tinnitus. Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica, hidronefrosis, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal, nefrotoxicidad, síndrome de insuficiencia renal. Respiratorio: asma, atelectasia, aumento de la tos, bronquitis, disminución de la función pulmonar, derrame pleural, disnea, faringitis, neumonía, neumotórax, tos productiva, edema pulmonar, enfisema pulmonar, infección del tracto respiratorio, rinitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síntomas similares a enfermedad gripal, sinusitis. Varios: cicatrización anormal, complicación posoperatoria de la herida, dolor posoperatorio, fiebre, lesiones accidentales, llanto, úlcera.
	Frecuentes	Gastrointestinal: infección gastrointestinal. Infeccioso: infección por hongos. Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior.
	Poco frecuentes	Cardiovascular: arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares y paro cardiaco, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, infarto, palpitaciones, shock. Endocrino y metabólico: amilasa elevada, disminución de peso. Gastrointestinal: íleo paralítico, pancreatitis aguda y crónica. Genitourinario: dismenorrea y hemorragia uterina. Hematológico y oncológico: coagulopatías, pancitopenia. Oftálmico: cataratas. Óticos: hipoacusia. Respiratorios: insuficiencias respiratorias. Renal: síndrome urémico hemolítico. Sistema nervioso: anormalidades del habla y del lenguaje, coma, sensación de inquietud, sensación anormal. Varios: insuficiencia multiorgánica.
Antimetabolitos		
Azatioprina	Muy frecuentes	Hematológicos y oncológicos: depresión de la médula ósea, leucopenia (trasplante renal:> 50%). Infeccioso: infecciones asociadas a neutropenia, mayor susceptibilidad a la infección (trasplante renal: 20%; incluye infecciones bacterianas, micóticas, protozoarias, virales, oportunistas y reactivación de infecciones latentes).
	Frecuentes	Gastrointestinal: anorexia, náuseas, vómito. Hematológicos y oncológicos: neoplasia (trasplante renal: 3% [distinto del linfoma]), trombocitopenia.
	Poco frecuentes	Gastrointestinal: pancreatitis. Hematológicos y oncológicos: anemia, neoplasia (trasplante renal: 0.5% [linfoma]). Hepático: anomalías en las pruebas funcionales hepáticas (aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de las transaminasas séricas); colestasis; hepatotoxicidad. Inmunológico: hipersensibilidad.
Micofenolato de mofetilo	Muy frecuentes	Cardiovascular: edema (17% a 68%), edema de las extremidades inferiores (16%), hipertensión (18% a 79%), hipotensión (34%), taquicardia (22% a 23%). Dermatológico: celulitis (3% a 20%), equimosis (20%), erupción cutánea (26%). Endocrino y metabólico: acidosis (3% a 20%), aumento de lactato deshidrogenasa (24%), hipercolesterolemia (46%), hiperglucemia (44% a 48%), hiperlipidemia (10% a 12%), hiperpotasemia (22%), hiperuricemia

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

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		Endocrino y metabólico: anorexia. Gastrointestinal: boca seca, decoloración de la lengua, eructos, halitosis, íleo o subíleo, obstrucción del conducto parotídeo, pancreatitis, peritonitis, sensibilidad abdominal al tacto, ulceración labial. Genitourinario: impotencia. Hematológico y oncológico: aplasia pura de células rojas, fallo de la médula ósea, linfadenopatía, linfopenia, pseudolinfoma, sarcoma de Kaposi, trastorno linfoproliferativo (≤1%). Hepático: ictericia. Inmunológico: hipersensibilidad, hipogammaglobulinemia. Musculoesquelético: artritis, debilidad, dolor lumbar, espasmos musculares. Oftálmico: conjuntivitis. Renal: estenosis uretral. Respiratorio: bronquiectasias, congestión pulmonar, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, respiración jadeante. Sistema nervioso: agitación, disgeusia, pensamiento anormal, percepción delirante, sueños anormales. Varios: contusión, sed, síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo.
Glucocorticoides[4]		
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) (43,46,51).

3.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 11 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,

[4] Los datos de los efectos adversos frecuentes del grupo de glucocorticoides fueron tomados de Medicamentos a un clic (43), 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 (46,55).

Tabla 11. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados

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

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Mifamurtida	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Natalizumab	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Tacrolimus (tópico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Upadacitinib	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de la varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola y paperas	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola, paperas y varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacunas (vivas)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Denosumab	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Hierba de San Juan	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Leflunomida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacuna contra COVID-19 (mRNA)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacuna contra la rabia	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Vacunas (inactivadas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Ciclosporina			
Asunaprevir	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Atorvastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Bilastina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Bosentán	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, eplerenona, espironolactona)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Doxorubicina (convencional)	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Dronedarona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Elbasvir/Grazoprevir	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Lovastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Excelente
Mifepristona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Pazopanib	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Secnidazol	X: Evitar combinación	Menor	Regular
Simvastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Tacrolimus (sistémico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Topotecan	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Vincristina	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Ácido cólico	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Afatinib	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Agentes antifúngicos sistémicos (itraconazol; ketoconazol; posaconazol; voriconazol)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Ambrisentán	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Andrógenos	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Antiinflamatorios no esteroideos	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
Caspofungina	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Claritromicina	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Cloranfenicol (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Colchicina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Derivados del ácido fíbrico (ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Etopósido	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
Everolimus	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inductores fuertes de CYP3A4 (apalutamida; carbamazepina; enzalutamida; fenobarbital; fenitoína; primidona; rifampicina)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Inhibidores fuertes de CYP3A4 (atazanavir; cobicistat; darunavir; lopinavir; ritonavir; saquinavir)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Lomitapida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Micofenolato	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Mitoxantrona	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Orlistat	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Pravastatina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Rosuvastatina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Sirolimus	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Venetoclax	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Temsirolimus	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Regular
Ticagrelor	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Buena
Tacrolimus			
Ciclosporina (sistémica)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Dipirona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Saquinavir	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Sirolimus	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Alcohol etílico (con tacrolimus de liberación prolongada)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Cloranfenicol (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Dronedarona	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular

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

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Vacuna contra la rabia	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Vacunas (inactivadas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Azatioprina			
Dipirona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Febuxostat	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Mercaptopurina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Alopurinol	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
Anti-TNF (adalimumab; certolizumab pegol; etanercept; golimumab; infliximab)	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Regular
Derivados del ácido 5-aminosalicílico (mesalazina; sulfasalazina)	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Buena
Micofenolato de mofetilo			
Colestiramina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Derivados de rifamicina (rifabutina, rifampicina)	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Vacunas (vivas)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Anticonceptivos hormonales	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Ciclosporina (sistémica)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Hidróxido de aluminio	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Hidróxido de magnesio	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Rifampicina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Sevelamer	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Glucocorticoides			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (Prednisolona, Prednisona)			
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Moderada	Regular

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Cladribina	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Desmopresina	X: Evitar combinación	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Mifamurtida	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Mifepristona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Natalizumab	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Tacrolimus (tópico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de la varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola y paperas	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola, paperas y varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Antiácidos	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Aprepitant	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Baricitinib	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
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

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Upadacitinib	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacuna contra COVID-19 (mRNA)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Vacuna contra la rabia	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Vacunas (inactivadas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacunas (vivas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezilo; galantamina; neostigmina; piridostigmina; rivastigmina)	C: Monitorizar la terapia	Mayor	Buena

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp y UpToDate (46,55).

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, inhibidores de quinasa mTOR[5] 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 (49).

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 cardiaco con el fin de presentar como insumo al panel de valoración del posicionamiento terapéutico. Una intervención (Basiliximab) no aprobada por INVIMA para trasplante cardiaco pero que hace parte de los grupos terapéuticos evaluados en el posicionamiento fue considerada para la evaluación de efectividad y seguridad como insumo para los análisis de evidencia y efecto de las moléculas de interés para este posicionamiento, sin embargo, como se indicó en la introducción y otras secciones previas en este documento, no serán incluidas en el ejercicio final de posicionamiento terapéutico.

4.1.1 Pregunta de investigación

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

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

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

Posteriormente, se hizo la calificación de la importancia de los desenlaces, proceso realizado por los expertos clínicos (Anexo 2), quienes valoraron cada desenlace de forma individual e independiente, en una escala de 9 puntos; para la calificación de los desenlaces se siguieron las recomendaciones del manual GRADE (56,57) (Tabla 12).

[5] Los inhibidores de quinasa mTOR no se incluyen en el posicionamiento terapéutico (Ver sección 2.2.1.5 Temas discutidos en el panel y 2.3.2 Población, fases y grupos terapéuticos no incluidos). Sin embargo, en el anexo 1 se presentan los registros sanitarios de everolimus ya que este medicamento cuenta con indicación INVIMA en trasplante de corazón.

Tabla 12. 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 (56,57).

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

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 críticos para responder en esta pregunta (Tabla 13).

Tabla 13 .Clasificación de los desenlaces

Desenlace	Relevancia
Rechazo hiperagudo	Crítico
Rechazo celular	Crítico
Rechazo mediado por anticuerpos	Crítico
Efectos adversos inmunes: infecciones y neoplasias (cáncer de piel y carcinomas de origen vírico, como ciertos linfomas).	Crítico
Efectos adversos no inmunes: diabetes, HTA, nefrotoxicidad, encefalopatía, anemia, hiperlipidemia, osteoporosis, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, hiperuricemia, diarrea, alteración en la cicatrización, etc.	Crítico
Enfermedad vascular del injerto: EVI	Crítico
Mortalidad	Crítico

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 pacientes adultos (≥18 años) receptores de trasplante de corazón.

Tipo de intervención

Terapia de inmunosupresión en trasplante cardiaco en fase de inducción y mantenimiento.

Comparador

- Las mismas intervenciones

Tipos de desenlaces

Efectividad: Control del rechazo

Fase de inducción

- Rechazo hiperagudo

Fase de mantenimiento

- Rechazo celular
- Rechazo mediado por anticuerpos

Seguridad

Fase de inducción

- Efectos adversos inmunes: Infecciones, reacciones alérgicas
- Efectos adversos no inmunes: Trastornos hematológicos
- Mortalidad

Fase de mantenimiento

- Efectos adversos inmunes: infecciones y neoplasias. (cáncer de piel y carcinomas de origen vírico, como ciertos linfomas)
- Efectos adversos no inmunes: diabetes, HTA, nefrotoxicidad, encefalopatía, anemia, hiperlipidemia, osteoporosis, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hiperuricemia, diarrea, alteración en la cicatrización, etc.
- Enfermedad vascular del injerto: EVI
- Mortalidad

Se tuvieron en cuenta publicaciones en cualquier idioma, entre los últimos cinco años, que estuvieran disponibles en texto completo. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados, porque la información reportada es 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

- Se excluyeron estudios que no reportaban datos para al menos una comparación o desenlace de interés.

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 (58). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

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

4.1.3.3 Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (59): de alta especificidad para RSL y de alta sensibilidad para estudios primarios (Anexo 3).

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 (NJAH 1 y LSMD 2); 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 (NJAH 1 y LSMD 2). Los desacuerdos fueron resueltos por

consenso. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISM*A (60) (Anexo 4). Los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión (Anexo 5).

4.1.5 Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (NJAH 1 y LSMD 2), por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado en una extracción piloto realizada en uno de los artículos. Se extrajo la información priorizando RSL y ECA, 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
- Lugar de estudio (país, ámbito)
- Numero de estudios, tipo de estudios y pacientes incluidos
- Población
- Intervención (detallar dosis, frecuencia)
- Comparador
- Desenlaces críticos
- Resultados estadísticos
- Fuente de financiación

4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta ROBIS para las RSL (61) y el uso de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane RoB 2 (62), para los ECA. Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (NJAH 1 y LSMD 2), 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 (57,63).

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.

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 solo de ECA, se analizó la posibilidad de llevar a cabo un metanálisis de novo. En este caso se realizó una evaluación de la heterogeneidad clínica y metodológica; cuando se consideró que se podrían agrupar los resultados a partir de esta evaluación, se analizó la heterogeneidad estadística inspeccionando el forest plot y calculando el I^2 y el Ji cuadrado. Dependiendo de la heterogeneidad encontrada, se procedió a realizar el metanálisis usando un modelo de efectos fijos (en cuyo caso se determinó 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).

4.2 Resultados

4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

Se condujeron tres búsquedas en bases de datos. La primera recuperó RSL, y arrojó 481 registros inicialmente; tras remover duplicados se tamizaron 313 referencias; luego de este proceso se revisó el texto completo de 16 estudios y finalmente, se incluyeron cuatro estudios en la síntesis cualitativa y cuatro en la síntesis cuantitativa. La segunda búsqueda se realizó para recuperar ECA, arrojando un total de 4499 registros; posterior a remover duplicados se tamizaron 4206 referencias; luego de la tamización se revisaron en texto completo 29 estudios, y se incluyeron 10 estudios en la síntesis cualitativa y cuantitativa. Finalmente, se realizó un tercer proceso de búsqueda, con el objetivo de recuperar estudios relacionados al tratamiento inmunosupresor con corticosteroides en la fase de inducción del TC, arrojando un total de 265 registros; tras remover duplicados se tamizaron 248 referencias; luego de este proceso se revisó el texto completo de un estudio, sin encontrar al final RSL o ECA para esta comparación.

En el Anexo 4 se presentan los diagramas de flujo del proceso de selección y en el Anexo 5 se muestran las listas de estudios incluidos y los excluidos con las respectivas razones de exclusión.

Los estudios incluidos corresponden a 4 RSL(42,64–66) y 10 ECA (67–76).

4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios

Las RSL de Chung et al (64) en 2019 y Briasoulis et al (42) en 2018, presentaron riesgo de sesgo poco claro debido a que a pesar que los criterios de elegibilidad

estuvieron descritos en la publicación, no se pudo constatar si fueron establecidos antes de su realización, a través de un registro o de un protocolo de investigación. Adicionalmente, en el dominio de identificación y selección de los estudios se evidenció que no se incluyeron fuentes electrónicas para captar reportes no publicados o literatura gris. Para la recolección de los datos no informaron el uso de formatos estandarizados para la recolección de la información. Sin embargo, reportaron tablas con datos relevantes de las características de los estudios. La RSL de Chung et al (64) describió el proceso de la extracción de datos, este aspecto no fue relatado en la RSL de Briasoulis et al (42). En ambas RSL se reportó que la evaluación del riesgo de sesgo se realizó por duplicado y las discrepancias se resolvieron mediante discusión con un tercero.

La RSL de Hirunsatitpron et al (65), de 2021 presentó bajo riesgo de sesgo. La RSL de Zwart et al (66) de 2021, presentó riesgo de sesgo poco claro debido a que la búsqueda no incluyó un rango apropiado de fuentes electrónicas para reportes no publicados; además, no fue posible extraer toda la información relacionada con las características de la población que permitiera determinar la ausencia de heterogeneidad clínica y la solidez de los resultados, pues a pesar de que aparecen en los gráficos anexos, no lo reportan en el análisis del artículo.

En los ECA de Mehra et al (71) en 2001, Meiser et al (72) en 2004, Wang et al (74) en 2004, Guethoff et al (69) en 2013 y Moro et al (76), en 2008, presentaron algunas consideraciones en el dominio de sesgo debido al proceso de aleatorización, dado que no hubo una descripción detallada de la asignación de la secuencia aleatoria y en el ocultamiento de la asignación. En cuanto al proceso desviación de la intervención en el ECA de Mehra et al (71) en 2001, hubo alto riesgo de sesgo, y se presentaron algunas consideraciones para los estudios de Wang et al (74) en 2004, Kobashigawa et al (70) en 2005 y Sánchez-Lázaro et al (73), en 2011. Para el estudio de Mehra et al (71) en 2001 hubo alto riesgo de sesgo en el dominio de datos faltantes, y se presentaron algunas consideraciones para los ECA de Wang et al (74) en 2004, Eisen et al (67) en 2005, Guethoff et al (69) en 2013 y Grimm et al (68) en 2006. En cuanto a sesgos relacionados a la medición de los desenlaces, todos los ECA, exceptuando los estudios de Wang et al (74) en 2004, y Eisen et al (67) en 2005, presentaron alto riego de sesgo o algunas preocupaciones, en al menos uno de los desenlaces reportados, teniendo en cuenta que no hubo una descripción detallada o no fue informado cómo fueron evaluados estos desenlaces. Para el dominio de selección de resultados informados, ninguno de los ECA reportó un plan de análisis preespecificado lo que condujo a considerar algunas preocupaciones en este aspecto.

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

4.2.3 Síntesis de la evidencia

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 7. A continuación, se presenta un resumen de los hallazgos principales.

Chung et al (64) publicaron una RSL en 2019, la cual incluyó 92 estudios de trasplantes de órganos sólidos, de los cuales, 11 fueron de TC (10 ECA y uno observacional) con 1730 pacientes. Los autores evaluaron la seguridad de la terapia inmunosupresora comparadas entre ellas, usando como desenlace la incidencia de cáncer de piel no melanoma. No realizaron análisis por subgrupos de acuerdo con el tipo de órgano trasplantado. Las estimaciones reportadas para el desenlace evaluado en esta RSL en cuanto a la población de pacientes con TC correspondieron a los resultados de cada uno de los estudios primarios incluidos.

Briasoulis et al (42) publicaron una RSL en 2018, la cual incluyó 11 estudios (7 ECA; 3 casos y controles y uno de cohorte histórica) con 9995 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de la terapia inmunosupresora en la fase de inducción comparadas entre ellas usando como desenlaces la mortalidad por todas las causas, rechazo moderado a severo, infección severa, y malignidad/cáncer en pacientes con TC.

Hirunsatitpron et al (65) en 2021, publicaron una RSL y metanálisis la cual incluyó 39 estudios (12 ECA y 27 estudios observacionales) de los cuales 9 incluían 6865 pacientes sometidos a TC. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de la exposición al ácido micofenólico frente a otros inmunosupresores comparadas entre ellas usando como desenlace la incidencia de cualquier tipo de cáncer o neoplasia de novo en pacientes receptores de trasplantes de órganos sólido.

Zwart et al (66) en 2021, publicaron una RSL y metanálisis, la cual incluyó 82 ECA con un total de 237540 receptores de órgano sólido, de los cuales 5865 correspondieron a TC. Los autores evaluaron la seguridad de la utilización de fármacos inmunosupresores después de un trasplante de órganos sólidos, comparadas entre ellas, usando como desenlace la incidencia de carcinomas de novo relacionadas con su administración en pacientes receptores de trasplante. Las estimaciones reportadas para el desenlace evaluado en esta RSL en cuanto a la población de pacientes con TC correspondieron a los resultados de cada uno de los estudios primarios incluidos, dado que los datos meta analizados fueron de acuerdo con el tipo de cáncer y no por el tipo trasplante.

Mehra et al (71) en 2001, publicaron un ECA paralelo realizado en EEUU, el cual incluyó 42 pacientes adultos de raza negra receptores de trasplante de corazón los cuales fueron aleatorizados en dos brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. Un grupo incluyó 20 pacientes que recibieron tacrolimus y el segundo grupo incluyó 22 pacientes que recibieron ciclosporina microemulsion; a ambos grupos se les administró micofenolato de mofetilo más esteroide en combinación. Los autores evaluaron el número de episodios de rechazo por paciente, el número de episodios de infección que requirieron hospitalización, infecciones por citomegalovirus que requirieron tratamiento intravenoso y la proporción de nuevos requerimientos de tratamiento para diabetes después del trasplante, con seguimiento a los 12 meses.

Meiser et al (72) en 2004, publicaron un ECA paralelo realizado en Alemania, el cual incluyó 60 pacientes adultos masculinos o femeninos mayores de 18 años con trasplante ortotópico de corazón, los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos

brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. El brazo A incluyó 30 pacientes receptores de tacrolimus y el brazo B incluyó 30 pacientes receptores de ciclosporina; ambos grupos recibieron micofenolato de mofetilo más prednisolona en combinación. Los autores evaluaron los siguientes desenlaces: incidencia de rechazo agudo, incidencia de infecciones por pacientes, EVI, diabetes, función renal, hiperuricemia, colesterol, presión arterial diastólica-sistolica, efectos hematológicos y malignidad, en un horizonte temporal de 12 y 24 meses.

Guethoff et al (69) en 2013, publicaron un ECA paralelo realizado en Alemania, el cual incluyó 60 pacientes adultos masculinos o femeninos mayores de 18 años con trasplante ortotópico de corazón los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. El brazo A incluyó 30 pacientes receptores de tacrolimus y el brazo B incluyó 30 pacientes receptores de ciclosporina; ambos grupos recibieron micofenolato de mofetilo más prednisolona en combinación. Los autores evaluaron los siguientes desenlaces: porcentaje de pacientes libre de rechazo agudo, porcentaje de pacientes sin EVI, mortalidad por todas las causas, mortalidad por rechazo agudo, infecciones: tiempo libre de títulos positivos de CMV, malignidad, creatinina mg/dl, diabetes mellitus, trastornos gastrointestinales, neuropatías y osteoporosis, se realizó seguimiento en tres momentos, a los 12, 60 y 120 meses.

Wang et al (74) en 2004, publicaron un ECA paralelo realizado en Taiwan, el cual incluyó 21 pacientes adultos receptores de trasplante de corazón los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. El brazo A incluyó 11 pacientes receptores de tacrolimus y el brazo B incluyó 10 pacientes receptores de ciclosporina; ambos grupos recibieron azatioprina más esteroides en combinación. Los autores evaluaron los siguientes desenlaces: rechazo agudo, tiempo libre de rechazo a los 3 meses, tiempo libre de rechazo a los 6 meses, colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL en un horizonte temporal de 3 y 6 meses.

Eisen et al (67) en 2005, publicaron un ECA doble ciego, paralelo, realizado en EEUU, Australia y Alemania, el cual incluyó 650 pacientes adultos receptores de trasplante de corazón los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. El brazo A incluyó 323 pacientes receptores de micofenolato de mofetilo y el brazo B incluyó 327 pacientes receptores de azatioprina; ambos grupos recibieron ciclosporina más prednisolona en combinación. Los autores evaluaron los siguientes desenlaces: mortalidad por todas las causas, EVI, malignidad, diarrea, esofagitis, leucopenia y alguna infección oportunista; se realizó seguimiento en tres momentos, a los 12, 24 y 36 meses.

Kobashigawa et al (70) en 2005, publicaron un ECA paralelo realizado en EEUU, el cual incluyó 67 pacientes adultos receptores de trasplante de corazón los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. El brazo A incluyó 33 pacientes receptores de tacrolimus y el brazo B incluyó 34 pacientes receptores de ciclosporina; ambos grupos recibieron Azatioprina más prednisolona en combinación. Los autores evaluaron los siguientes

desenlaces: tiempo libre de rechazo mayor o igual al grado 3A, tiempo libre de EVI, creatinina, uso de medicamentos antihipertensivos, colesterol total, triglicéridos y diabetes, en un horizonte temporal de 5 años.

Kobashigawa et al (75) en 2006, publicaron un ECA, simple ciego, paralelo, realizado en EEUU, Canadá, Italia, Australia, UK, Alemania y España, el cual incluyó 154 pacientes adultos de 18 a 65 años receptores de trasplantes de corazón los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. El brazo A incluyó 78 pacientes receptores de micofenolato de sodio y el brazo B incluyó 76 pacientes receptores de micofenolato de mofetilo; ambos grupos recibieron ciclosporina microemulsión más corticosteroide en combinación. Los autores evaluaron los siguientes desenlaces: rechazo agudo, rechazo mayor o igual al grado 3A, mortalidad por todas las causas, infecciones, trastornos gastrointestinales, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, neoplasias benignas, malignas y no especificadas, trastornos renales y urinarios, trastornos hepatobiliares, trastornos de la sangre y del sistema linfático, en un horizonte temporal de 12 meses.

Grimm et al (68) en 2006, publicaron un ECA, paralelo, realizado en 8 países europeos, el cual incluyó 314 pacientes de entre 18 y 65 años sometidos a un trasplante cardíaco ortotópico primario los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. El brazo A incluyó 157 pacientes receptores de tacrolimus y el brazo B incluyó 157 pacientes receptores de ciclosporina; ambos grupos recibieron azatioprina más corticosteroides en combinación. Los autores evaluaron los siguientes desenlaces: incidencia de rechazo agudo mayor o igual al grado 1B, incidencia de rechazo agudo de moderado a grave mayor o igual al grado 3A, insuficiencia renal, diabetes de nueva aparición, hipertensión postrasplante, dislipidemia, malignidad, anemia e infecciones, en un horizonte temporal de 6 y 18 meses.

Sánchez-Lázaro et al (73) en 2011, publicaron un ECA, paralelo, realizado en España, el cual incluyó 106 pacientes adultos receptores de trasplante de corazón los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. El brazo A incluyó 53 pacientes receptores de tacrolimus y el brazo B incluyó 53 pacientes receptores de ciclosporina; ambos grupos recibieron micofenolato de mofetilo más deflazacort en combinación. Los autores evaluaron los siguientes desenlaces: número de rechazos por paciente, porcentaje de pacientes libre de rechazo, porcentaje de pacientes libre de infecciones, numero de infecciones virales con ingreso por paciente, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, complicaciones gastrointestinales y complicaciones neurológicas, en un horizonte temporal de 12 y 36 meses.

Moro et al (76) en 2008, publicaron un ECA paralelo realizado en España, el cual incluyó 40 pacientes adultos receptores de trasplante de corazón los cuales fueron asignados aleatoriamente en dos brazos para recibir dos opciones de terapia inmunosupresora. El brazo A incluyó 20 pacientes receptores de tacrolimus y el brazo B incluyó 20 pacientes receptores de ciclosporina; ambos grupos recibieron micofenolato de mofetilo más deflazacort en combinación. Los autores evaluaron

los siguientes desenlaces: número de rechazos por paciente y creatinina (mg/dl), en un seguimiento de 6 meses.

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

4.2.3.1 Evaluación de la efectividad

Terapia de inducción

- Rechazo hiperagudo del injerto

En el desenlace de rechazo moderado a severo para la terapia de inducción en TC el estudio de Briasoulis et al (42) en 2018, encontró mayor riesgo de rechazo en los pacientes que recibieron antagonista de receptores de interlukina 2 (basiliximab): OR 3,43 (IC95% 1,44 a 8,13) en comparación con los que recibieron globulina antitimocítica; la certeza en la evidencia fue muy baja (Tabla 14).

Terapia de mantenimiento

- Rechazo agudo del injerto

Nueve ECA reportaron desenlaces relacionados con rechazo agudo del injerto. Los ECA de Mehra et al (71) en 2001 y Meiser et al (72) en 2004, encontraron un mejor resultado en la tecnología tacrolimus con respecto a ciclosporina, en cuanto al número de episodios de rechazo por pacientes (Media de episodios ± DE): 0,65 ± 1 versus 1,3 ± 1,6; valor *p*= 0,01 y al rechazo agudo RR 0.40 (IC95% 0.19 a 0.82), con la certeza en la evidencia muy baja y baja, respectivamente (Tabla 14). Los ECA de Wang et al (74) en 2004, Kobashigawa et al (70) en 2005, Guethoff et al (69) en 2013, Grimm et al (68) en 2006, Sánchez-Lázaro et al (73) en 2011, y Moro et al (76) en 2008, no encontraron diferencias en la comparación de las tecnologías de tacrolimus versus ciclosporina en cuanto al desenlace de rechazo agudo. En cuanto al estudio de Kobashigawa et al (75) en 2006, que comparó micofenolato de sodio versus micofenolato de mofetilo, tampoco reportó diferencias.

Tabla 14 .Resultados de efectividad por desenlaces y comparaciones

Comparación	Desenlace	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia	Referencia, diseño de estudio
Fase de inducción						
Antagonistas receptores interlukina 2 (basiliximab) versus Globulina antitimocítica	Rechazo moderado a severo	22.2%	8.4%	OR 2.63 (0.69 a 9.97) (4 ECA) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Briasoulis et al (42),2018, RSL.
		28.7%	9.5%	OR 3.43, (1.44 a 8.13) (4 ECA +2 Obs) **A favor de Globulina antitimocítica**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	

Fase de mantenimiento						
Tacrolimus Versus Ciclosporina microemulsión (combinación: micofenolato de mofetilo+esteroides)	Número de episodios de rechazo por pacientes (12 meses)	-----	------	Media ± DE: 0,65 ± 1 versus 1,3 ± 1,6; valor p =0,01. **A favor de Tacrolimus**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Mehra et al(71), 2001, ECA.
Tacrolimus Versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Rechazo agudo (24 meses)	23.3%	90.0%	RR 0.40 (0.19 a 0.82) * **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Meiser et al(72), 2004, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina microemulsión (Combinación: Azatioprina+Esteroides)	Rechazo agudo (3 meses)	9.1%	40.0%	RR 0.23 (0.03 a 1.71)* Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Wang et al(74), 2004, ECA.
	Rechazo agudo (6 meses)	9.1%	60.0%	RR 0.15 (0.02 a 1.05)* Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
Tacrolimus Versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Prednisolona)	% pacientes libres de rechazo grado >= 3ª (5 años)	-----	-----	76% vs 79%; p: 0.733. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Kobashigawa et al(70), 2005, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	% pacientes libres de rechazo agudo (12 meses)	63.3%	30.0%	RR 0.63* (0.46 a 0.81) **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Guethoff et al(69), 2013, ECA.
	% pacientes libres de rechazo agudo (5 años)	63.3%	23.3%	RR 0.63* (0.46 a 0.81) **a favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	
	% pacientes libres de rechazo agudo (10 años)	63.3%	20.0%	RR 0.63* (0.46 a 0.81) **a favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Corticosteroides)	Incidencia de rechazo agudo grado ≥ 1B (6 meses)	54.0%	66.4%	RR 0.81* (0.67 a 0.98) **a favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Grimm et al(68), 2006, ECA.
	Incidencia de rechazo agudo de moderado a	28.0%	42.0%	RR 0.67* (0.49 a 0.91) **a favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	

	grave de grado ≥ 3[a] (6 meses)					
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+deflazacort)	Número de rechazos por pacientes (12 meses)	--------	-----	Media± DE 0,94 ± 0.12 vs 1.22 ± 0.14, Valor p = 0.138 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Sánchez-Lázaro et al(73), 2011, ECA.
	% pacientes libres de rechazo (12 meses)	-------	-----	39,2 vs.28,0%, p = 0.233 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
Micofenolato de sodio versus Micofenolato de mofetilo (Combinación: Ciclosporina microemulsión+ Corticosteroide)	Rechazo agudo (5 años)	70.5%	68.4%	RR 1.03* (0.84 a 1.27) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Kobashigawa et al(75), 2006, ECA.
	Rechazo agudo de grado ≥3A (5 años)	35.9%	34.2%	RR 1.01* (0.68 a 1.69) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación Micofenolato de mofetilo + deflazacort)	Número de rechazos agudos por pacientes	---------	---------	Cero rechazos = 4 pacientes vs 6 pacientes; 1 rechazo = 8 pacientes vs 8 pacientes; 2 rechazos =4 pacientes vs 4 pacientes; 3 rechazos = 2 pacientes vs 0 pacientes p=0,49 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Moro et al (76), 2008, ECA.

Abreviaturas: OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo; DE: Desviación Estándar. * Calculado por los evaluadores
Fuente: elaboración propia

4.2.3.2 Evaluación de la seguridad

Terapia de inducción

- Mortalidad por todas las causas, infecciones y malignidad.

En cuanto a los desenlaces de mortalidad por todas las causas, infecciones severas y malignidad/cáncer en la terapia de inducción para TC en el estudio de Briasoulis et al (42) en 2018, no se encontraron diferencias en la comparación entre la tecnología globulina antitimocítica con respecto al antagonista receptor de interlukina 2 (basiliximab): OR 1,01 (IC95% 0,53 a 1,92); OR 0,64 (IC95% 0,37 a 1,12); OR 4,15 (IC95% 0,60 a 28,65), respectivamente, con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15).

Terapia de mantenimiento

- Malignidad

Para el desenlace de incidencia de cáncer en pacientes receptores de TC en la RSL de Hirunsatitpron et al (65), en 2021, encontró un mejor resultado para micofenolato de mofetilo con respecto a azatioprina: RR 0,65, (IC95% 0,56 a 0,76); con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15).

Para las otras RSL en cuanto a los desenlaces de incidencia de cáncer, los estudios primarios incluidos para TC no encontraron diferencias en las tecnologías comparadas; con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15).

Cinco ECA reportaron el desenlace de malignidad, ninguno encontró diferencias en las tecnologías comparadas; con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15).

- Infecciones

El desenlace de infecciones fue reportado por los ECA de Mehra et al (71) en 2001, Meiser et al (72) en 2004, Guethoff et al (69) en 2013, Grimm et al (68) en 2006, Sánchez Lázaro et al (73) 2010, Eisen et al (67) en 2005 y Kobashigawa et al (75), en 2006. Los cinco primeros compararon tacrolimus versus ciclosporina de los cuales el estudio de Sanchez-Lázaro et al (73), encontró un mejor resultado en el número de infecciones virales por pacientes para tacrolimus con respecto a ciclosporina (Media ± DE) 0,11 ± 0,31 versus 0,41 ±0,58 , valor *p* = 0,003; con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15). Para las otros ECA para el desenlace de infecciones no hubo diferencias en la comparación de estas tecnologías.

El estudio de Eisen et al (67) en 2005, comparó micofenolato de mofetilo versus azatioprina en cuanto a la presencia de alguna infección oportunista e infección por herpes simple, encontrando un mayor riesgo para los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo: RR 1,21, (IC95% 1,04 a 1,42) y RR 1,43 (IC95% 1,02 a 2,01), respectivamente; con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15). Para la infección por CMV (invasión tisular) no hubo diferencias en la comparación de estas tecnologías.

El estudio de Kobashigawa et al (75) en 2006, comparó micofenolato de sodio versus micofenolato de mofetilo y para el desenlace de infecciones no encontró diferencias en dichas tecnologías.

- Mortalidad

El desenlace de mortalidad por todas las causas fue reportado por tres ECA. Para el estudio de Eisen et al (67) en 2005, se encontró un menor riesgo para micofenolato de mofetilo con respecto a azatioprina: RR 0,64 (IC95% 0,43 a 0,93); sin embargo, para mortalidad por rechazo del injerto no hubo diferencias entre las tecnologías; con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15).

Kobashigawa et al (75) en 2006, comparó micofenolato de sodio versus micofenolato de mofetilo y para el desenlace de mortalidad por todas las causas no encontró diferencias en dichas tecnologías. El estudio de Guethoff et al (69) en 2013, no encontró diferencias tanto para mortalidad por todas las causas como para mortalidad por rechazo agudo cuando comparó tacrolimus versus ciclosporina.

- Enfermedad vascular del injerto: EVI

Cuatro ECA reportaron el desenlace de EVI; tres de ellos compararon tacrolimus vesus ciclosporina, de los cuales el estudio de Guethoff et al (69) en 2013, encontró un mejor resultado para tacrolimus en cuanto a porcentaje de pacientes libres de EVI en un seguimiento a 10 años: 45,8% versus 8,0%, valor *p* = 0,003; con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15). El ECA de Eisen et al (67) en 2005, que comparó micofenolato de mofetilo respecto a azatioprina no encontró diferencias entre las tecnologías para el desenlace de EVI en ninguno de los tres seguimientos reportados, con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15).

- Trastornos renales

Cinco ECA reportaron el desenlace de trastornos renales, cuatro compararon tacrolimus vesus ciclosporina, dos de ellos mostraron resultados a favor de tacrolimus. El estudio de Guethoff et al (69) en 2013, encontró un mejor resultado para tacrolimus en cuanto a elevación de creatinina sérica (mg/dl) en los seguimientos de 5 y 10 años: (Media ± DE) 1,39 ± 0,61 versus 1,74 ± 0,36, valor *p* = 0,005 y 1, 34 ± 0,61 versus 1,91 ± 0.63, valor *p* = 0.012, respectivamente, con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15 y perfil de evidencia GRADE). Por su parte, Kobashigawa et al (75) en 2006, reportaron un mejor resultado para tacrolimus para la misma medición de creatinina sérica (mg/dl) en un seguimiento a 5 años: (Media ± DE) 1,2 ± 0,5 versus 1,5 ± 0,4, valor *p* = 0.044; con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15).

- Dislipidemia

Cinco ECA reportaron el desenlace de dislipidemias, todos compararon tacrolimus versus ciclosporina. Los ECA de Kobashigawa et al en 2005 (triglicéridos: Media± DE 97 ± 34 vs 175 ± 103; valor *p* = 0,011), Grimm et al (68) en 2006 (dislipidemia: RR 0,71; IC95% 0,52 a 0,98), y Wang et al (74), en 2004 (colesterol total: Diferencia de Medias: DM ± DE: -1,2 ± 35,6 vs +75,1 ± 57,9, valor *p* = 0,005; triglicéridos: DM ± DE: +5,2 ± 55,5 vs +89,1 ± 55,6, p:0.01; LDL: DM± DE: -28,3 ± 28,6 vs +17,3 ± 37,7, valor *p* = 0,03), reportaron mejores resultados para tacrolimus; en todos los casos con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15). Los demás estudios no encontraron diferencias entre dichas tecnologías.

- Hipertensión arterial

Cuatro ECA reportaron el desenlace de hipertensión arterial; todos compararon tacrolimus versus ciclosporina y reportaron mejores resultados para tacrolimus: Meiser et al (72) en 2004 (presión arterial diastólica mmHg: (Media ± DE) 76 ± 10 vs 83 ± 11, valor *p* = 0,007, con la certeza en la evidencia baja; porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento dual para hipertensión: 57% vs 89%, valor *p* = 0,015, con la certeza en la evidencia muy baja), Kobashigawa et al (63) en 2005 (uso de dos o más medicamentos antihipertensivos RR 0,57 (IC95% 0,32 a 0,99), con la certeza en la evidencia muy baja), Grimm et al (68) en 2006 (hipertensión arterial postrasplante: RR 0,84 (IC95% 0,72 a 0,99), con la certeza en la evidencia baja), y Sanchez-Lázaro et al (73) en 2010 (porcentaje de pacientes con

hipertensión arterial: 43% vs 64% valor *p* = 0,032, con la certeza en la evidencia baja) (Tabla 15).

- Diabetes

Seis ECA reportaron el desenlace de Diabetes; todos compararon tacrolimus versus ciclosporina. Sólo un estudio reportó mayor riesgo para los pacientes que recibieron tacrolimus: Grimm et al (68) en 2006: RR 1,93, (IC95%1,06 a 3,53); con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15). Los demás estudios no encontraron diferencias entre dichas tecnologías.

- Trastornos hematológicos

Cuatro ECA reportaron desenlaces relacionados con trastornos hematológicos. Meiser et al (72) en 2004, comparó tacrolimus versus ciclosporina y evaluó la presencia de leucopenia y no encontró diferencias entre las tecnologías. Por su parte, el estudio de Grimm et al (68) en 2006, encontró un mayor riesgo para los pacientes que recibieron tacrolimus respecto a ciclosporina para el desenlace de anemia: RR 1,37 (IC95%1,05 a 1,78); con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15). En cuanto al ECA de Eisen et al (67) en 2005 para el desenlace de leucopenia, encontró un mejor resultado para micofenolato de mofetilo con respecto a azatioprina: RR 0,79 (IC95% 0,64 a 0,97); con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15). Kobashigawa et al (75) en 2006, no reportó diferencias entre la comparación de micofenolato de sodio versus micofenolato de mofetilo para el desenlace denominado trastornos de la sangre y del sistema linfático.

- Hiperuricemia

Para el desenlace de hiperuricemia el ECA de Meiser et al (72), en 2004, encontró un mejor resultado para tacrolimus con respecto a ciclosporina en un seguimiento a 6 meses: Media de ácido úrico (mg/dl) ± DE 6,9± 1,7 vs 8,1± 2,0, valor *p* = 0,023; con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15).

- Trastornos hepatobiliares

Kobashigawa et al (75) en 2006, no reportó diferencias entre la comparación de micofenolato de sodio versus micofenolato de mofetilo para el desenlace denominado trastornos hepatobiliares; con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15). .

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Kobashigawa et al, en 2006 (75), no reportó diferencias entre la comparación de micofenolato de sodio versus micofenolato de mofetilo para el desenlace denominado trastornos de la piel y del tejido subcutáneo; con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15).

- Trastornos gastrointestinales

Cuatro ECA reportaron desenlaces relacionados con trastornos gastrointestinales. El ECA de Eisen et al (67) en 2005 para el desenlace de diarrea y esofagitis, encontró un mayor riesgo para los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo: RR 1,33, (IC95%1,11 a 1,60) y RR 2,36, (IC95% 1,19 a 4,19), en

comparación con los que recibieron azatioprina respectivamente; con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15). Sanchez-Lázaro et al (73) en 2010, para trastornos gastrointestinales encontró un mejor resultado para ciclosporina con respecto a tacrolimus 6.0% vs 19.2% valor *p*= 0.042; con la certeza en la evidencia baja (Tabla 15). Los estudios de Kobashigawa et al (75) en 2006 y Guethoff et al (69) en 2013 que compararon micofenolato de sodio versus micofenolato de mofetilo y tacrolimus versus ciclosporina, respectivamente, no encontraron diferencias entre dichas tecnologías para el desenlace denominado trastornos gastrointestinales.

- Neuropatías

Los estudios de Guethoff et al (69) en 2013 y Sanchez-Lázaro et al (73) en 2010, no encontraron diferencias entre tacrolimus y ciclosporina para el desenlace de neuropatías o complicaciones neurológicas; con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15).

- Osteoporosis

El estudio de Guethoff et al (69) en 2013, no encontró diferencias entre tacrolimus y ciclosporina para el desenlace de osteoporosis; con la certeza en la evidencia muy baja (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados de seguridad por desenlaces y comparaciones

Comparación	Desenlace	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto (IC95%)	Certeza en la evidencia	Referencia, diseño de estudio
Fase de inducción						
Antagonistas receptores interlukina 2 (basiliximab) versus Globulina antitimocítica	Malignidad	9.6%	0.0%	OR 4.15, (0.60 a 28.6), 3 ECA Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Briasoulis et al (42), RSL
	Infecciones severas	71.1%	78.9%	OR 0.64, (0.37 a 1.12) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Mortalidad por todas las causas	22.2%	22.1%	OR 1.06 (0.52 a 2.19) 4 ECA Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	

		19.4%	19.0%	OR 1.01, (0.53 a 1.92) 4 ECA+2 Obs Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Fase de mantenimiento						
Malignidad						
Tacrolimus versus Ciclosporina	Ca de piel no melanoma	1.3%	0.0%	RR 5.00, (0.24 a 103.32), Grimm et al, 2006 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Chung, et al (64), RSL
		16.7%	10.0%	RR 1.67, (0.44 a 6.36). Guethoff et al, 2013 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
		3.7%	4.3%	RR 0.85, (0.26 a 3.09) Kobashigawa et al, 2006 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Micofenolato de mofetilo versus Azatioprina		9.0%	10.0%	RR 0.90, (0.54 a 1.48), Eisen et al, 2005 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Micofenolato de mofetilo versus Azatioprina	Incidencia de cáncer	13.4%	19.1%	RR 0.65, (0.56 a 0.76) **A favor de Micofenolato de mofetilo**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Hirunsatitpron et al(65), RSL
Ciclosporina A versus Azatioprina		2.5%	2.5%	OR 1.00, (0.55 a 1.82), Bruschi et al, 2013 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Zwart et al(66), RSL

	Ca de pulmón	0.6%	0.7%	OR 0.26, (0.01 a 5.37) (Couetil et al, 1990) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
		4.1%	4.1%	OR 1.00, (0.43 a 2.35), Curtil et al, 1997 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
		2.5%	2.5%	OR 1.00, (0.44 a 2.25), Rinaldi et al, 2001 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca colorectal	0.0%	0.4%	OR 0.26, (0.01 a 6.34), Couetil et al, 1990 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
		1.1%	1.1%	OR 1.00, (0.29 a 3.48), Rinaldi et al, 2001 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca de cabeza y cuello	0.0%	0.4%	OR 0.43, (0.02 a 10.58), Couetil et al, 1990 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
		0.4%	0.4%	OR 1.00, IC95% 0.06 a 16.07 (Curtil et al, 1997) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	

		0.4%	0.4%	OR 1.00, (0.14 a 7.13) (Rinaldi et al, 2001) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca esófago	0.5%	0.4%	OR 1.29, (0.08 a 20.81), Couetil et al, 1990 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca gástrico	0.4%	0.4%	OR 1.00, (0.06 a 16.07), Curtil et al, 1997 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
		0.4%	0.4%	OR 1.00, (0.14 a 7.13), Rinaldi et al, 2001 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca renal	0.5%	0.7%	OR 0.64, (0.06 a 7.16), Couetil et al, 1990 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca hígado	0.4%	0.4%	OR 1.00, (0.14 a 7.13), Rinaldi et al, 2001 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca mama	0.2%	0.2%	OR 1.00, (0.06 a 16.03), Rinaldi et al, 2001 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca de útero	0.2%	0.2%	OR 1.00, (0.06 a 16.03), Rinaldi et al, 2001	⊕◯◯◯ MUY BAJA	

				Sin diferencias		
	Ca de próstata	0.2%	0.2%	OR 1.00, (0.06 a 16.03), Rinaldi et al, 2001 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca de vejiga	0.2%	0.2%	OR 1.00, (0.06 a 16.03), Rinaldi et al, 2001 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Ca de páncreas	0.4%	0.4%	OR 1.00, (0.14 a 7.13), Rinaldi et al, 2001 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinción:Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Malignidad	-------	---------	Ningún paciente desarrolló malignidad	⊕⊕◯◯ BAJA	Meiser et al (72), 2004, ECA
Micofenolato de sodio versus Micofenolato de mofetilo (Combinación: ciclosporina microemulsión+ Corticosteroide)	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	6.4%	2.6%	RR 2.44* (0.49 a 12.18) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Kobashigawa et al(75), 2006, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Malignidad	33.3%	20.0%	RR 1.67* (0.69 a 4.00) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Guethoff et al(69), 2013, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Corticosteroides)	Malignidad	3.8%	3.2%	RR 1.20* (0.37 a 3.85) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Grimm et al(68), 2006, ECA.

Micofenolato de mofetilo versus Azatioprina (Combinación: Ciclosporina+Prednisona)	Malignidad	12.5%	15.6%	RR 0.80* (0.53 a 1.20) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Eisen et al(67), 2005, ECA.
		Infecciones				
Tacrolimus versus Ciclosporina microemulsión (Combinación: micofenolato de mofetilo+esteroides)	Número de episodios de Infecciones que requirieron hospitalización	-------	---------	M ± DE: 0.53 ± 0.51 vs 0.48 ± 0.52 (n.s)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Mehra et al(71), 2001, ECA
	Infecciones por CMV que requirieron tratamiento intravenoso	-------	---------	M ± DE: 0.27 ± 0.46 vs 0.11 ± 0.30; (n.s)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Incidencia de infecciones por pacientes	-------	---------	M± DE: 2.36 ± 1.73 vs 3.10 ± 1.73; valor *p* = 0.3.	⊕⊕◯◯ BAJA	Meiser et al(72), 2004, ECA.
	Alguna infección oportunista	57.4%	47.4%	RR 1.21* (1.04 a 1.42) **A favor de Azatioprina**	⊕⊕◯◯ BAJA	
Micofenolato de mofetilo versus Azatioprina (Combinación: Ciclosporina+Prednisona)	Infección Herpes Simple	22.8%	15.9%	RR 1.43* (1.02 a 2.01) **A favor de Azatioprina**	⊕⊕◯◯ BAJA	Eisen et al(67), 2005.
	Infección CMV invasión tisular	13.1%	8.7%	RR 1.52* (0.94 a 2.45) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
Micofenolato de sodio versus Micofenolato de mofetilo (Combinación: ciclosporina microemulsión+ Corticosteroide)	Infecciones	73.1%	61.8%	RR 1.11* (0.90 a 1.37) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	kobashigawa et al(75), 2006, ECA.

Tacrolimus versus Ciclosporina (Comparación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Infecciones: Tiempo libre de títulos positivos de CMV	-------	---------	58.6% vs 73.3% Valor *p* =0.186 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Guethoff et al(69), 2013, ECA
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación:Azatioprina+Corticosteroides)	Infecciones	82.8%	78.3%	RR 1.06* (0.95 a 1.18) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Grimm et al(68), 2006, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+deflazacort)	% pacientes libres de infección	-------	---------	46,5%vs 58,1% Valor *p* = 0.261 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Sánchez-Lázaro et al(73), 2010, ECA
	Número de infecciones virales por pacientes	-------	---------	0.11±0.31 vs 0.41±0.58 Valor *p*= 0.003 **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	
			Mortalidad			
Micofenolato de mofetilo versus Azatioprina (Combinación: Ciclosporina+Prednisona)	Mortalidad por todas las causas	11.8%	18.3%	RR 0.64* (0.43 a 0.93) **A favor de Micofenolato de mofetilo**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Eisen et al(67), 2005, ECA.
	Mortalidad por rechazo del injerto	2.1%	3.1%	RR 0.67* (0.24 a 1.85) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Micofenolato de sodio versus Micofenolato de mofetilo (Combinación:ciclosporina microemulsión+Corticosteroide)	Mortalidad todas las causas	5.1%	9.2%	RR 0.56* (0.17 a 1.83) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Kobashigawa et al(75), 2006, ECA

Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona	Mortalidad todas las causas	5.1%	9.2%	RR 1.67* (0.69 a 4.00) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Guethoff et al(69), 2013, ECA.
	Mortalidad por rechazo agudo	-------	---------	2/30(2,7%) VS 0/30(0%)	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Enfermedad Vascular del Injerto					
Tacrolimus versus Ciclosporina (Cmbinación :Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	EVI (12 meses)	-------	---------	M± DE:1.63 ± 3.14 vs 2.25 ± 3.59 Valor *p*: 0.407 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Meiser et al(72), 2004, ECA.
	EVI (24 meses)	-------	---------	M±DE: 1,85 ± 3,18 Vs 3,95 ± 4.8; Valor *p* = 0.081 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
Micofenolato de mofetilo versus Azatioprina (Comparación: Ciclosporina+Prednisona)	EVI (12 meses)	4.8%	4.5%	RR 0.61* (0.20 a 1.83) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Eisen et al(67), 2005, ECA.
	EVI (24 meses)	3.9%	6.3%	RR 0.62* (0.22 a 1.68) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	EVI (36 meses)	6.8%	12.5%	RR 0.54* (0.25 a 1.19) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Comparación: Azatioprina+Prednisolona)	% pacientes libres de EVI	-------	---------	54% vs 64% Valor *p* =0.422. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Kobashigawa et al(70), 2005, ECA.

	% pacientes sin EVI (12 meses)	-------	---------	96.4% vs 88.5%, valor *p* = 0.281. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	% pacientes sin EVI (5 años)	-------	---------	64.0% vs. 36.0%, Valor *p*: 0.085 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Guethoff et al(69), 2013, ECA
	% pacientes sin EVI (10 años)	-------	---------	45.8% vs 8.0%, Valor *p* = 0.003 **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	
		Trastornos renales				
	Creatinina (mg/dL) 6 meses	-------	---------	Media ± DE 1.38±0.56 vs 1.47±0.42, Valor *p* =0.183. Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Creatinina (mg/dL) 12 meses	-------	---------	Media ± DE 1.53± 0.59 vs 1.69± 0.49, valor *p* =0.101. Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Meiser et al(72), 2004, ECA
	Creatinina (mg/dL) 18 meses	-------	---------	Media ± DE 1.56± 0.59 vs 1.73±0.63, valor *p* =0.261 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	Creatinina (mg/dL) 24 meses	-------	---------	Media ± DE 1.52±0.62 vs 1.69± 0.52 valor *p* =0.162.	⊕◯◯◯ MUY BAJA	

				Sin diferencias		
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Prednisolona)	Creatinina (mg/dL)	-------	---------	Media ± DE 1.2 ± 0.5 vs 1.5 ± 0.4, Valor *p* =0.044 **a favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Kobashigawa et al(70), 2005, ECA.
Micofenolato de sodio versus Micofenolato de mofetilo (Combinación: ciclosporina microemulsión+ Corticosteroide)	Trastornos renales y urinarios. (12 meses)	33.3%	38.2%	RR 0.87* (0.57 a 1.34) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Kobashigawa et al (68), 2006, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Comparación Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Creatinina mg/dl (5 años)	-------	---------	Media ± DE 1.39 ± 0,61 vs 1,74 ± 0.36, valor *p* = 0.005. **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Guethoff et al (62), 2013, ECA.
	Creatinina mg/dl (10 años)	-------	---------	Media ± DE 1.34 ± 0.61 vs 1.91 ± 0.63, valor *p* = 0.012. **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Corticosteroides)	Insuficiencia renal: creatinina sérica ≥ 1,5 mg / dl (6 meses)	35.8%	41.4%	RR 0.86* (0.65 a 1.16) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Grimm et al(68), 2006, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación Micofenolato de mofetilo + deflazacort)	Creatinina (mg/dl)	---------	---------	Media± DE: 1,10 ± 0.24 vs 1,18 ± 0.23 Valor *p* =0.50 Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Moro et al (76), 2008, ECA.

		Dislipidemia				
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Triglicéridos (mg/dL) 6 meses:	-------	---------	Media ± DE 125 ± 50 vs 147 ± 82, valor *p*=0,550 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Meiser et al(65), 2004, ECA
	Triglicéridos (mg/dL) 12 meses	-------	---------	Media ± DE :131 ± 43 vs 134 ± 66, valor *p*=0,806. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Triglicéridos (mg/dL) 18 meses:	-------	---------	Media ± DE 117 ± 53 vs 128 ± 59, valor *p*=0,514. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Triglicéridos (mg/dL) 24 meses:	-------	---------	123 ± 58 vs 129 ± 54 valor *p*=0,585. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Colesterol (mg/dL) 6 meses:	-------	---------	Media ± DE :173 ± 32 vs 199 ± 54, valor *p*=0,061. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Colesterol (mg/dL) 12 meses:	-------	---------	Media ± DE 166 ± 31 vs 188 ± 43, valor *p*=0,103. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Colesterol (mg/dL) 18 meses	-------	---------	Media ± DE 161 ± 37 vs 185 ± 37, valor *p*=0,050 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	

Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Prednisolona)	Colesterol (mg/dL) 24 meses	-------	---------	Media ± DE 169 ± 38 vs 186 ± 37 valor *p*=0,284. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Kobashigawa et al(63), 2005, ECA.
	Colesterol total (mg / dl)	-------	---------	Media ± DE 161 ± 28 vs 174 ± 34; Valor *p*=0.281. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Triglicérido (mg / dl)	-------	---------	97 ± 34 vs 175 ± 103; p: 0.011. **a favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Corticosteroides)	Dislipidemia (hipercolesterolemia e hiperlipidemia.)	28.7%	40.1%	RR 0.71* (0.52 a 0.98) **a favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Grimm et al(68), 2006, ECA.
	Colesterol total (mg / dL)	-------	---------	DM: -12.2 ± 35.6 vs +75.1 ± 57.9; valor *p*=0.005. **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina microemulsión (Comparación: Azatioprina+Esteroides)	Triglicéridos (mg/dL)	-------	---------	DM: +5.2 ± 55,5 vs +89.1 ± 55.6; valor *p*=0.01. **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Wang et al, 2004, ECA.
	LDL (mg/dL)	-------	---------	DM: -28.3 ± 28.6 vs +17.3 ± 37.7; valor *p*=0.03. **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	
	HDL(mg/dL)	-------	---------	DM: +13.8 ± 19.2 vs +24.0 ± 22.4; valor *p* = 0.34 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	

Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+deflazacort)	Dislipidemia	84.9%	77.4%	RR 1.10* (0.91 a 1.32) Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Sánchez-Lázaro et al(66), 2010, ECA
	Hipertensión arterial					
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Presión arterial diastólica (mm Hg) 6 meses:	-------	---------	Media ± DE 79 ± 15 vs 83 ± 8, valor *p* =0.494. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	Meiser et al(65), 2004, ECA
	Presión arterial diastólica (mm Hg) 12 meses	-------	---------	77 ± 10 vs 78 ± 6, valor *p* = 0.915. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Presión arterial diastólica (mm Hg)18 meses	-------	---------	78 ± 11 vs 80 ± 6, valor *p*=0.775. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Presión arterial diastólica (mm Hg) 24 meses	-------	---------	76 ± 10 vs 83 ± 11, valor *p*=0.007. **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Presión arterial sistólica (mm Hg) 6 meses	-------	---------	Media ± DE 129 ± 12 vs 131 ± 11, valor *p*=0.374. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Presión arterial sistólica (mm Hg)12 meses	-------	---------	123 ± 14 vs 126 ± 12, valor *p*=0.528. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	

	Presión arterial sistólica (mm Hg) 18 meses	-------	---------	126 ± 17 vs 129 ± 10, valor *p*=0.438. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Presión arterial sistólica (mm Hg)24 meses	-------	---------	125 ± 15 vs 132 ± 16, valor *p* = 0.117. Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	% Pacientes que recibieron medicamentos (antihipertensivos antagonistas del calcio o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	-------	---------	92% vs 100%; Valor *p* = 0.39. Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
	% Pacientes que recibieron tratamiento dual (antagonistas del calcio / inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)	-------	---------	57% vs 89%; P 0.015. **A favor de Tacrolimus**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Prednisolona)	Uso de dos o más 2 medicamentos antihipertensivos	33.3%	58.8%	RR 0.57* (0.32 a 0.99) **A favor de Tacrolimus**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Kobashigawa et al(63)JA, 2005, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Corticosteroides)	Hipertensión arterial postrasplante	65.6%	77.7%	RR 0.84* (0.72 a 0.99) **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Grimm et al(68), 2006, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+deflazacort)	Hipertensión arterial	-------	---------	43% vs 64% P: 0.032 **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Sánchez-Lázaro et al(66), 2010, ECA.
		Diabetes				
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: microemulsión+micofenolato de	Diabetes Nuevos requerimientos de tratamiento para diabetes o empeoraron en el control	-------	---------	44% vs 36% ns (no reportan valor *p*)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Mehra et al(71), 2001, ECA.

mofetilo+esteroides)						
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Diabetes (Uso prolongado de insulina)	-------	---------	7% vs 15%; Valor *p* =0.41. Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Meiser et al(65), 2004, ECA
	Diabetes (tratamiento antidiabético oral a largo plazo)	-------	---------	12% vs 4%; valor *p* = 0,6. Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Prednisolona)	Diabetes post-trasplante	27.3%	14.7%	RR 1.85* (0.69 a 4.95) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Kobashigawa et al(63), 2005, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Tratamiento oral/insulina (5 años)	-------	---------	22.2% vs 18.2%, Valor *p* =0.528. Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Guethoff et al(62), 2013, ECA
	tratamiento oral/insulina (10 años)	-------	---------	13.6% vs 16.7%; Valor *p* = 0.551. Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Corticosteroides)	Diabetes mellitus de nueva aparición	20.3%	10.5%	RR 1.93* (1.06 a 3.53) **A favor de Ciclosporina**	⊕⊕◯◯ BAJA	Grimm et al(68), 2006, ECA.
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+deflazacort)	Diabetes	-------	---------	45.1% vs 32.0% ns (no reportan valor *p*)	⊕⊕◯◯ BAJA	Sánchez-Lázaro et al(73), 2010, ECA
		Trastornos hematológicos				
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de	Leucocitos (10^9 /L) 6 meses	-------	---------	Media ± DE 6,77 ± 1,66 vs 6,59 ± 1,55, valor p =0,573	⊕⊕◯◯ BAJA	Meiser et al(65), 2004, ECA

mofetilo+Prednisolona)				Sin diferencias		
	Leucocitos (10^9 /L) 12 meses	-------	---------	:6,01 ± 1,66 vs 5,70 ± 1,62, valor *p* =0,808 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Leucocitos (10^9 /L) 18 meses	-------	---------	:6,08 ± 2,30 vs 6,00 ± 1,18, valor *p* =1,000 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Leucocitos (10^9 /L) 24 meses:	-------	---------	6,27 ± 2,36 vs 6,07 ± 1,32, valor p = 0,783 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Trombocitos (10^9 /L) 6 meses:	-------	---------	Media ± DE 234 ± 72 vs 266 ± 61, valor *p*=0.659 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Trombocitos (10^9 /L) 12 meses:	-------	---------	248 ± 98 vs 227 ± 48, valor valor p=0.711 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Trombocitos (10^9 /L) 18 meses:	-------	---------	234 ± 88 vs 230 ± 69, valor *p* =0.836 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Trombocitos (10^9 /L) 24 meses:	-------	---------	243 ± 64 vs 242 ± 61, valor *p* =0.961 Sin diferencias	⊕⊕◯◯ BAJA	
Micofenolato de mofetilo versus Azatioprina	Leucopenia	34.3%	43.3%	RR 0.79* (0.64 a 0.97) **A favor de Micofenola**	⊕⊕◯◯ BAJA	Eisen et al(67), 2005, ECA.

(Combinación: Ciclosporina+Prednisona)				**to de mofetilo**		
Micofenolato de sodio versus Micofenolato de mofetilo (Combinación: ciclosporina microemulsión+ Corticosteroide)	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	56.4%	55.3%	RR 1.02* (0.77 a 1.35) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Kobashigawa et al(75), 2006, ECA
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Azatioprina+Corticosteroides)	Anemia	49.7%	36.3%	RR 1.37* (1.05 a 1.78) **A favor de Ciclosporina**	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Grimm et al(68), 2006, ECA.
	Hiperuricemia					
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Ácido úrico (mg / dL) 6 meses	-------	---------	Media ± DE 6,9± 1,7 vs 8,1± 2,0, valor p =0,023. **A favor de Tacrolimus**	⊕⊕◯◯ BAJA	Meiser et al(72), 2004, ECA.
	Ácido úrico (mg / dL)12 meses:	-------	---------	Media ± DE 7,8 ±2,1 vs 8,6 ± 2,7, valor *p* = 0,265.	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Ácido úrico (mg / dL)18 meses	-------	---------	Media ± DE 7,4 ± 2,2 vs 8,2 ± 2,6, valor *p* = 0,322.	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Ácido úrico (mg / dL)24 meses.	-------	---------	Media ± DE 7,1 ± 2,5 vs 7,4 ± 1,9 Valor *p* = 0,312.	⊕⊕◯◯ BAJA	
	Trastornos hepatobiliares					
Micofenolato de sodio versus Micofenolato de mofetilo (Combinación: ciclosporina microemulsión+ Corticosteroide)	Trastornos hepatobiliares	9.0%	7.9%	RR 1.14* (0.40 a 3.23) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Kobashigawa et al(75), 2006, ECA

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Micofenolato de sodio versus Micofenolato de mofetilo (Combinación: ciclosporina microemulsión+ Corticosteroide)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	26.9%	28.9%	RR 0.93* (0.56 a 1.55) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Kobashigawa et al(75), 2006, ECA
Trastornos gastrointestinales						
Micofenolato de sodio versus Micofenolato de mofetilo (Combinación: ciclosporina microemulsión+ Corticosteroide	Trastornos gastrointestinales	69.2%	61.8%	RR 1.12* (0.89 a 1.41) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Kobashigawa et al(75), 2006, ECA
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Trastornos gastrointestinales	10.0**%**	3.3%	RR 3.00* (0.33 a 27.24) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Guethoff et al(69), 2013, ECA.
Micofenolato de mofetilo versus Azatioprina (Combinación: Ciclosporina+Prednisona)	Diarrea	52.6**%**	39.4%	RR 1.33* (1.11 a 1.60) **A favor de Azatioprina**	⊕⊕◯◯ BAJA	Eisen et al(67), 2005, ECA
	Esofagitis	9**%**	3.8%	RR 2.36* (1.19 a 4.19) **A favor de Azatioprina**	⊕⊕◯◯ BAJA	
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+deflazacort)	Trastornos gastrointestinales	-------	---------	19.2% vs. 6.0%, p= 0.042 **A favor de Ciclosporina**	⊕⊕◯◯ BAJA	Sánchez-Lázaro et al(73), 2010, ECA
neuropatías						
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	neuropatías	6.7**%**	10.0%	RR 0.67* (0.12 a 3.71) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Guethoff et al(69), 2013, ECA.

Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+deflazacort)	Complicaciones neurológicas	-------	---------	15,7% vs 10% ns (no reportan valor *p*)	⊕⊕◯◯ BAJA	Sánchez-Lázaro et al(73), 2010, ECA
		Osteoporosis				
Tacrolimus versus Ciclosporina (Combinación: Micofenolato de mofetilo+Prednisolona)	Osteoporosis	6.7**%**	13.3%	RR 0.83* (0.16 a 4.28) Sin diferencias	⊕◯◯◯ MUY BAJA	Guethoff et al(69), 2013, ECA.

Abreviaturas: RR: Riesgo Relativo; ECA: Ensayos Clínicos Controlados, RSL: Revisión sistemática de la Literatura; Ca: cáncer; LDL: lipoproteína de baja Densidad; HDL: lipoproteína de alta Densidad; mg/dl: miligramos por decilitros; CMV: Citomegalovirus; VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad; : mm Hg: Milímetro de mercurio; DE: Desviación Estándar; DM: Diferencia de Medias; ns: no significativo. * Calculado por los evaluadores. Fuente: elaboración propia

5 Evaluación económica

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

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

1. En la fase de inducción solo la inmunoglobulina antitimocítica cuenta con indicación INVIMA para trasplante de corazón, situación que no permite hacer una comparación entre alternativas de evaluación dado que en la evaluación económica se requiere tener dos o más alternativas para evaluar, esta información se encuentra detallada en la sección 3.2.
2. Como se argumentó en la definición del alcance del posicionamiento terapéutico, en la terapia de rechazo no es posible definir esquemas de tratamiento para un caso base, ya que en esta fase la terapia se define de acuerdo con las características individuales de cada paciente y el tipo de rechazo, esta información se encuentra detallada en la sección 2.3.

De esta forma, la fase mantenimiento es a única que cumplió criterios para realizar una evaluación económica. A continuación, se detalla la metodología, insumos y resultados para el análisis económico de este posicionamiento.

5.1 Metodología

5.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

En el desarrollo de la evaluación económica para la fase de mantenimiento se plantea la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de tacrolimus en combinación con azatioprina y corticosteroides, tacrolimus en combinación con micofenolato de mofetilo y corticosteroides, ciclosporina en combinación con azatioprina y corticosteroides, y ciclosporina en combinación con micofenolato de mofetilo y corticosteroides, como tratamiento en la fase de mantenimiento para pacientes adultos receptores de trasplante cardíaco?

Esta pregunta se deriva de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y sigue la estructura estándar definida en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económica del IETS (77).

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 21 de septiembre de 2021, y el panel de presentación de insumos de la evaluación económica llevado a cabo el 15 de octubre de 2021.

5.1.1.1 Población objetivo

La población objeto del análisis son los pacientes adultos receptores de trasplante de corazón, los cuales reciben inmunosupresores. El trasplante cardíaco (TC) es el tratamiento indicado para pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) terminal que permanecen sintomáticos a pesar de haber recibido otras terapias medicas óptimas. Las principales causas identificadas de IC terminal son: cardiopatía coronaria (38%), miocardiopatías (45%), vasculopatías (2%), cardiopatías congénitas (3%), retrasplante (2%) y otras cardiopatías menos frecuentes (10%) (41). El trasplante cardíaco mejora la calidad y expectativas de vida de los pacientes.

En Colombia se reportaron 57 trasplantes cardíacos con una tasa de 1,15 por millón de población (p.m.p.) en el año 2018, 74 (1,49 p.m.p.) en 2019 y 67 (1,32 p.m.p.) en 2020 (78). Del total de pacientes trasplantados en el año 2020, nueve (16,4%) son de sexo femenino con edad media de 49 años y 46 (83,6%) son de sexo masculino con edad media de 48 años. De total de pacientes 84 (7,3%) tienen de 18 a 28 años, 34 (61,8%) tienen de 29 a 59 años, 14 (25,5%) son mayores de 60 años y 3 (5,5%) son menores de edad. Adicional a esto, de los 57 trasplantes de corazón realizados, 55 fueron trasplantes simples y 2 trasplantes combinados corazón-riñón (30).

Los pacientes que son sometidos a un trasplante de corazón deben tomar medicamentos inmunosupresores por el resto de su vida. El objetivo de los inmunosupresores es que el paciente tolere el órgano extraño evitando que el sistema inmunológico lo rechace, aunque esto implique riesgos asociados como infecciones y malignidades que se deben buscar minimizar (79).

La Tabla 16 presenta la definición de las fases de tratamiento en donde se definen las alternativas para la evaluación económica.

Tabla 16. Población indicada de acuerdo con cada fase de tratamiento

Población	Fase de tratamiento
Paciente con trasplante de corazón	Terapia de mantenimiento

Fuente: elaboración propia

5.1.1.2 Alternativas de evaluación

El tratamiento de inmunosupresión se administra a través de esquemas de tratamiento, tal y como se muestra en la Tabla 17 (41). En la fase de mantenimiento, se analizan esquemas de tratamiento en terapia triple compuesta por un inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) combinado con antimetabolito (micofenolato de mofetilo o azatioprina) y un corticosteroide (prednisolona o prednisona).

Tabla 17. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico

Fase de tratamiento	Grupo terapéutico	Medicamento	Sigla esquemas
Terapia mantenimiento	INC + antimetabolitos + corticosteroides	Tacrolimus	TAC+AZA+Cs
		Azatioprina	
		Corticosteroides*	
		Tacrolimus	TAC+MFM+Cs
		Micofenolato de mofetilo	
		Corticosteroides*	
		Ciclosporina	CsA+AZA+Cs
		Azatioprina	
		Corticosteroides*	
		Ciclosporina	CsA+MFM+Cs
		Micofenolato de mofetilo	
		Corticosteroides*	

*Corticosteroides entendidos como prednisolona y prednisona.

Fuente: elaboración propia

5.1.1.3 Desenlaces

El desenlace en salud para expresar la efectividad de la fase de mantenimiento está dado por los rechazos agudos evitados, con base en la evidencia disponible y la opinión de los expertos clínicos y por ser calificado como un desenlace crítico en los

pacientes con trasplante de corazón, debido a que se asocia directamente con la efectividad del tratamiento inmunosupresor para la fase de mantenimiento (80).

5.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento

La supervivencia media de los adultos que reciben un trasplante de corazón está por encima del 50% a los 10 años (9). Específicamente en Colombia, se realizó un estudio en la Clínica Cardiovascular Santa María con 180 pacientes trasplantados durante 20 años (1985-2005), llevado a cabo en el programa de trasplantes de la institución. El estudio encontró que la supervivencia de los pacientes de esta cohorte fue de 71,2%, 55,6%, 42,0% y 27,4% a 1, 5, 10 y 15 años (81). Además, encuentran que la supervivencia a 15 años es comparable con las estadísticas de la *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) que reporta una supervivencia de 29,4% (82).

Como se explicó en la definición del alcance, posterior al primer año de trasplante en la fase de mantenimiento, la terapia inmunosupresora se convierte en una terapia altamente heterogénea e individualizada, mediada específicamente por la respuesta del paciente, por esta razón y en concordancia con el alcance de este posicionamiento, se plantea un horizonte temporal de un año después del trasplante, con una edad de inicio igual a la edad media de los receptores de trasplante en Colombia. En ese periodo se recogen los desenlaces importantes de las intervenciones. Esto fue validado y recomendado por los expertos clínicos consultados. Los detalles de la escogencia de este horizonte temporal se presentan en la sección 2.3. Dado que el horizonte temporal no es mayor a un año no aplica tasa de descuento ni a los costos ni a los desenlaces (80).

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 literatura económica

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 el Anexo 10 se presentan los protocolos de búsqueda utilizados en cada repositorio y el flujograma PRISMA con la síntesis del proceso de selección, respectivamente (80).

Se identificaron 384 documentos únicos, que fueron revisados a partir de título y resumen y de los cuales se excluyeron 371 estudios. Estos documentos no se tuvieron en cuenta dado que no eran evaluaciones económicas, la población y las alternativas evaluadas eran diferentes a la del objeto del análisis, eran resúmenes o estaban disponibles en idiomas diferentes al inglés o español.

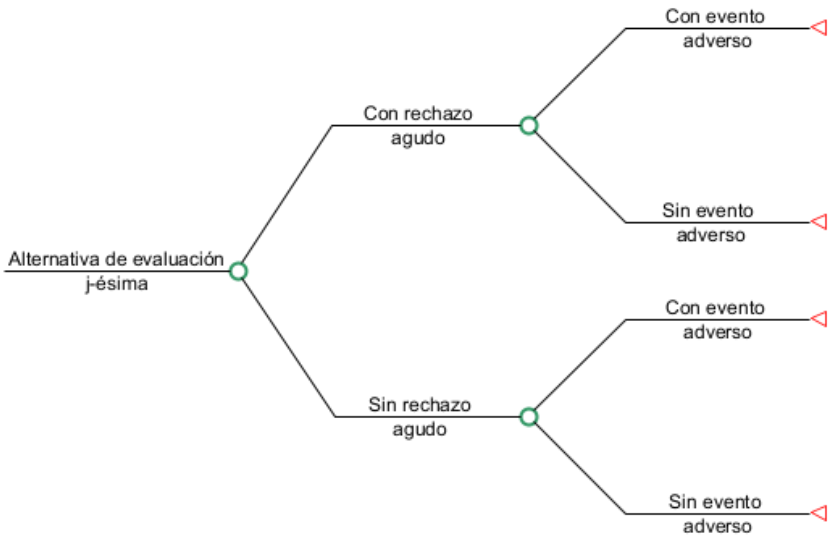
De esta forma, se obtuvieron 13 referencias potenciales para evaluar en texto completo. Después de hacer la revisión se descartaron 12 referencias dado que no eran evaluaciones económicas, la población era diferente a la del análisis, no estaban asociadas con los grupos terapéuticos, eran resúmenes o no estaban disponible en texto completo, la modelación requirió de bases de datos de pacientes no disponibles en el contexto colombiano o implementa estructuras privadas o comerciales.

Después de aplicar los criterios definidos, se seleccionó un único estudio para incluir dentro del análisis económico. El estudio de Annemans et al (83) es un estudio de costo-efectividad que evalúa las pérdidas de injerto evitadas por el uso de everolimus y micofenolato de mofetilo comparado con azatioprina por un periodo de seis meses para el sistema de salud alemán. El análisis sugiere que everolimus es costo-efectivo en comparación con micofenolato de mofetilo y la azatioprina en los primeros seis meses posteriores al trasplante de corazón.

5.1.2.2 Modelo de decisión

El modelo de decisión para la terapia de mantenimiento está representado por un modelo de tipo árbol de decisión (ver Figura 4). El modelo inicia con una población de pacientes receptores de trasplante de corazón que recibe alguno de los diferentes esquemas de inmunosupresión planteados para la terapia de mantenimiento. A su vez, los pacientes pueden o no desarrollar un rechazo agudo y a su vez, pueden presentar o no un evento adverso (osteoporosis, cáncer de piel, hipertensión, diabetes, dislipidemia, infección por CMV, infección del tracto urinario o falla renal aguda).

Figura 4. Árbol de decisión para pacientes con terapía de mantenimiento



Fuente: elaboración propia.

Para el desarrollo del modelo de decisiones se plantearon algunos supuestos con el propósito de tratar con la falta de evidencia como con la heterogeneidad de esta:

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

Adicional a esto, para la evaluación de la incertidumbre de los parámetros se consideraron distribuciones de probabilidad. Para el caso de los parámetros clínicos se asume que siguen una distribución $Beta(\alpha, \beta)$ con parámetros

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

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

5.1.3 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, a través de 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 (49,84). 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 para el tratamiento farmacológico y eventos de salud considerados en el modelo.

5.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 18 se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir de 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[6] y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica[7]. 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 19 se presenta el costo del tratamiento farmacológico para la fase de mantenimiento, calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4.

Además, es importante aclarar que, si bien la evaluación económica se va a realizar solo para las comparaciones que cuentan con evidencia, el cálculo del costo del tratamiento farmacológico se realizó para todas las comparaciones definidas en las preguntas de evaluación.

[6] 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.

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

Tabla 18. 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 VMRNT**
Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	Inyectables de liberación convencional	mg	$ 22.368	$ 23.199	$ 23.689	$ 23.983	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
Micofenolato de mofetilo	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	$ 6	$ 6	$ 6	$13	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
Tacrolimus	Inyectables de liberación convencional	mg	$ 94.165	$ 94.165	$ 94.165	NR	$ 183.502	NR
Tacrolimus	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	$ 2.997	$ 3.166	$ 3.449	$ 3.931	NR	NR
Tacrolimus	Sólidas orales de liberación modificada	mg	$ 4.626	$ 5.024	$ 5.366	$ 5.489	NR	$5.477

*Circular 10/2020
**Resolución 3514/2019, NR: No reporta. VMR: Valor Máximo de Recobro/cobro. Todos los costos unitarios son expresados en UMC.
*** 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.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SISMED.

Tabla 19. Costos del tratamiento farmacológico anual por fase de tratamiento

Fase de tratamiento.	Esquema	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Mantenimiento	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroide	$ 11.005.879	$ 11.285.903	$ 11.701.978
	Ciclosporina + Azatioprina + Corticosteroide	$ 7.050.326	$ 7.243.994	$ 7.681.036
	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroide	$ 15.747.707	$ 16.805.313	$ 18.008.981
	Tacrolimus + Azatioprina + Corticosteroide	$ 11.816.015	$ 12.789.951	$ 14.030.059

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SISMED, los precios regulados, valor máximo de Recobro/cobro.

5.1.3.2 Costos de los eventos en salud

Se calculó el costo de los eventos en salud derivados de los esquemas de tratamiento de inmunosupresión para la terapia de mantenimiento, ya que se consideran insumos para el modelo de evaluación económica. Los costos de los eventos en salud se construyeron mediante la metodología de microcosteo. La fuente de la construcción del caso tipo fue la consulta a los expertos clínicos que hicieron parte del grupo desarrollador y presentados a los expertos que participaron en el panel de validación insumos de la evaluación económica. Con esta metodología se definió el costo de tratamiento de algunos eventos en salud clínicamente relevantes y económicamente significativos. En ese sentido, para los eventos de efectividad fue costeado el evento de rechazo agudo y en el caso de los eventos de seguridad fue calculado el costo del tratamiento de cáncer de piel, osteoporosis, dislipidemia, infección por CMV, infección del tracto urinario, falla renal aguda, hipertensión arterial y diabetes mellitus. En la Tabla 20 se presenta el resumen de los costos de los eventos en salud y los eventos adversos mencionados.

Tabla 20. Costo total de los eventos en salud

Evento en salud	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Rechazo agudo	$ 16.185.413	$ 19.660.374	$ 22.424.353
Cáncer de piel	$ 504.019	$ 810.626	$ 1.022.916
Osteoporosis	$ 833.082	$ 914.945	$ 1.382.983
Dislipidemia - Hipercolesterolemia	$ 18.353.612	$ 18.957.700	$ 19.834.923
Infección por CMV	$ 3.564.521	$ 3.968.627	$ 4.947.712
Infección del tracto urinario	$ 1.820.249	$ 3.241.605	$ 6.022.521
Falla renal aguda	$ 7.968.083	$ 15.224.017	$ 20.823.972
Diabetes (Anual)	$ 2.658.693	$ 2.885.302	$ 3.638.871
Hipertensión (Anual)	$ 1.333.851	$ 1.588.390	$ 2.010.543

Fuente: elaboración propia

En el Anexo 12 se presenta el detalle de los recursos necesarios para el tratamiento de cada uno de los eventos.

5.1.4 Probabilidades de transición

La evidencia clínica sintetizada en la sección 4.2, permite analizar la información con la que se cuenta para alimentar el modelo de decisiones. Para asegurar la factibilidad de este modelo, se filtran las intervenciones y comparadores que tienen información de los desenlaces de efectividad como son rechazo agudo y supervivencia del paciente (o en su defecto mortalidad). El análisis económico, se realiza por grupos terapéuticos que cuentan con evidencia, dentro de los cuales se

encuentran los esquemas de tratamiento que se pueden comparar de acuerdo con los estudios identificados en la evidencia y los esquemas definidos en la pregunta de investigación.

Para la fase de tratamiento de terapia de mantenimiento se encontraron 2 grupos de evidencia de diferentes comparaciones que permiten realizar la evaluación económica ya que se tiene evidencia de al menos un desenlace de efectividad que permita realizar la evaluación[8] y algunos de seguridad necesarios para incorporar en el modelo de decisiones. Adicional a los desenlaces de efectividad que se muestran en la Tabla 21, estos estudios reportan algunos desenlaces de seguridad como dislipidemia, infección por CMV, infección del tracto urinario, falla renal aguda, hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteoporosis y cáncer de piel.

Tabla 21.Grupos de evidencia para la evaluación económica

Grupo evidencia	Alternativas terapéuticas	Rechazo Agudo	Mortalidad por todas las causas	Mortalidad por rechazo
GE 1 (68,70)	**Tacrolimus**+azatioprina+corticosteroides (TAC+AZA+Cs)	X		
	Ciclosporina+azatioprina+corticosteroides (CsA+AZA+Cs)	X		
GE 2 (69,72)	**Tacrolimus**+micofenolato de mofetilo+corticosteroides (TAC+MFM+Cs)	X	X	X
	Ciclosporina+micofenolato de mofetilo+corticosteroides (CsA+MFM+Cs)	X	X	X

Fuente: elaboración propia

Las probabilidades obtenidas en la síntesis de la evidencia se presentan en el Anexo 13, sin embargo, debido a que la evidencia se encuentra presentada en diferentes horizontes temporales, se utilizó la siguiente función exponencial con el propósito de transformar las probabilidades y obtener su equivalente en tiempo para incorporar en el modelo de decisiones.

$$1 - (1 - p)^{\lambda}$$

donde $\lambda = \frac{tiempo\ al\ que\ se\ desea\ transformar\ la\ probabilidad}{tiempo\ en\ el\ que\ se\ encuentra\ la\ probabilidad\ actual}$

De esta forma, la Tabla 22 relaciona los grupos de evidencia con los esquemas evaluados en cada caso y las probabilidades después de ser transformadas y que fueron incorporadas en el modelo.

Tabla 22. Probabilidades utilizadas en el modelo económico

Grupo evidencia	Alternativas terapéuticas	Parámetro	Valor	Fuente
GE 1	**Tacrolimus**+azatioprina+corticosteroides (TAC+AZA+Cs)	Rechazo agudo	0,788	(68)
		Dislipidemia	0,202	(68)

[8] Puesto que los dos grupos de evidencia tienen información sobre el rechazo agudo, fue el único desenlace de efectividad incorporado en el modelo de decisiones.

Grupo evidencia	Alternativas terapéuticas	Parámetro	Valor	Fuente
		Infección por CMV	0,192	(68)
		Infección en tracto urinario	0,109	(68)
		Falla renal aguda	0,043	(68)
		Cáncer de piel	0,009	(68)
		Hipertensión	0,509	(68)
		Diabetes	0,085	(68)
	Ciclosporina+azatioprina+corticosteroides (CsA+AZA+Cs)	Rechazo agudo	0,887	(68)
		Dislipidemia	0,290	(68)
		Infección por CMV	0,187	(68)
		Infección en tracto urinario	0,082	(68)
		Falla renal aguda	0,034	(68)
		Cáncer de piel	0,000	(68)
		Hipertensión	0,632	(68)
		Diabetes	0,071	(68)
GE 2	**Tacrolimus**+micofenolato de mofetilo+corticosteroides (TAC+MFM+Cs)	Rechazo agudo	0,367	(69)
		Osteoporosis	0,007	(69)
		Cáncer de piel	0,018	(69)
		Diabetes	0,433	(71)
	Ciclosporina+micofenolato de mofetilo+corticosteroides (CsA+MFM+Cs)	Rechazo agudo	0,700	(69)
		Osteoporosis	0,014	(69)
		Cáncer de piel	0,010	(69)
		Diabetes	0,367	(71)

Fuente: elaboración propia

5.1.5 Desenlaces y valoración

La recomendación del manual metodológico (80) es seleccionar los Años de Vida ajustados por Calidad (AVAC) como desenlace, que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada y que permiten incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud.

Dado que la revisión sistemática de evaluaciones económicas solo arrojó 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 las palabras claves *"heart transplantation*" y *"acute rejection".* La búsqueda arrojó 37 resultados de ponderaciones de utilidad.

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 cuatro fuentes primarias. Dado que se tienen algunos eventos comunes en salud con diferentes ponderaciones de utilidad, se realizó una revisión para evaluar algunos criterios de calidad metodológica de validez de los instrumentos empleados, la significancia de los resultados, la proximidad al presente análisis, la racionalidad médica, el tamaño de muestra, tiempo de seguimiento de la cohorte y la población de análisis. De esta forma, se excluyeron tres estudios por tener una población diferente a la del objeto de estudio de la evaluación económica, por presentar inconsistencias en las ponderaciones de utilidad, ser opinión de expertos o no tener claridad sobre la escala o el instrumento usado para la medición de la calidad de vida.

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

Por esta razón, y con base en la discusión con los expertos en el panel realizado el 15 de octubre, se decidió que el desenlace principal en salud a utilizar en esta evaluación económica son los rechazos agudos evitados que se representan como la cantidad de pacientes que evitan el rechazo agudo al órgano trasplantado. Además, de acuerdo con la sección 4.1.2 los rechazos agudos son un desenlace crítico 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 (λ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE < λ (85).

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 realiza 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 (80). 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) (86).

Además de los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. En el primer caso, se realizaron gráficos de tornado a partir de los valores extremos reportados en las secciones anteriores. Y en el segundo caso, se hizo un análisis mediante simulaciones de Monte Carlo y los resultados se presentan en términos del gráfico de dispersión, como se mencionó anteriormente, para el análisis probabilístico se usó la distribución beta para los valores de probabilidades y ponderaciones de utilidad y la distribución triangular para los costos, cuyos parámetros se ilustraron en las secciones anteriores.

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

5.2 Resultados

Los resultados se presentan en dos grandes grupos de evaluación: el primer grupo evalúa el esquema tacrolimus (TAC) + azatioprina (AZA) + corticosteroide (Cs) comparado con Ciclosporina (CsA) + azatioprina (AZA) + corticosteroide (Cs) y el segundo grupo realiza la evaluación de tacrolimus (TAC) + micofenolato de mofetilo (MFM) + corticosteroide (Cs) comparado con ciclosporina (CsA) + micofenolato de mofetilo (MFM) + corticosteroide (Cs). Debido a la heterogeneidad de la evidencia encontrada en estudios y la ausencia de comparaciones directas, no fue posible realizar una evaluación que comparara directamente los cuatro esquemas establecidos en las alternativas.

Estas limitaciones fueron discutidas con el panel de expertos clínicos de presentación de insumos de la evaluación económica el día 15 de octubre de 2021 quienes al conocer el diseño de la evaluación final validaron la utilidad de obtener un resultado concreto para cada grupo de evaluación.

5.2.1 Caso base

Grupo 1: TAC+AZA+Cs comparado con CsA+AZA+Cs

Los resultados del caso base presentados en la Tabla 23 muestran que la alternativa basada en tacrolimus es más costosa y efectiva, debido a que el porcentaje de rechazos es inferior a los de la alternativa de comparación basada en ciclosporina. La RICE de este grupo de comparación indica que un rechazo evitado adicional tiene un costo de $20.417.847, lo cual si se compara con el umbral de costo-efectividad indica que el esquema TAC+AZA+Cs es costo-efectivo respecto al esquema CsA+AZA+Cs, de esta forma, el esquema CsA+AZA+Cs es la alternativa costo-efectiva en este grupo de comparación.

Tabla 23. Resultados caso base grupo 1

Estrategia	Costos esperados	Efecto	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + azatioprina + corticosteroide (CsA+AZA+Cs)	$32.923.365	88,74%					No
Tacrolimus + azatioprina + corticosteroide (TAC+AZA+Cs)	$34.943.958	78,84%	$2.020.594	9,90%	$20.417.955,21	CsA+AZA+Cs	Sí

Fuente: elaboración propia

Grupo 2: TAC+MFM+Cs comparado con CsA+MFM+Cs

Los resultados del caso base del segundo grupo, presentados en la Tabla 24, muestran que la alternativa basada en tacrolimus es menos costosa y más efectiva, en la medida que el porcentaje de rechazos es menor que el comparador basado en ciclosporina. En ese sentido, la alternativa TAC+MFM+Cs es dominante y es costo-efectiva en comparación con CsA+MFM+Cs.

Tabla 24. Resultados caso base grupo 2

Estrategia	Costos esperados	Efecto	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroide (TAC+MFM+Cs)	$25.285.351	36,67%					Si
Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroide (CsA+MFM+Cs)	$26.127.604	70,00%	$842.253	-33,33%	Dominado	TAC+MFM+Cs	No

Fuente: elaboración propia

De acuerdo con los resultados anteriores y los resultados de la búsqueda de literatura económica, no es posible realizar comparaciones con la evidencia disponible en la literatura ya que el estudio realizado por Annemans et al (83) evaluó everolimus combinado con azatioprina comparado con micofenolato de mofetilo combinado con azatioprina, los resultados indican que el everolimus es costo-efectivo para reducir la pérdida de injerto en comparación con el micofenolato durante los primeros seis meses después del trasplante de corazón. De esta forma, se evidencia que las alternativas de evaluación de dicho estudio no son comparables con las alternativas propuestos en este posicionamiento, estos esquemas son poco usados en el contexto colombiano puesto que están indicados para uso en poblaciones muy específicas.

5.2.2 Análisis de sensibilidad

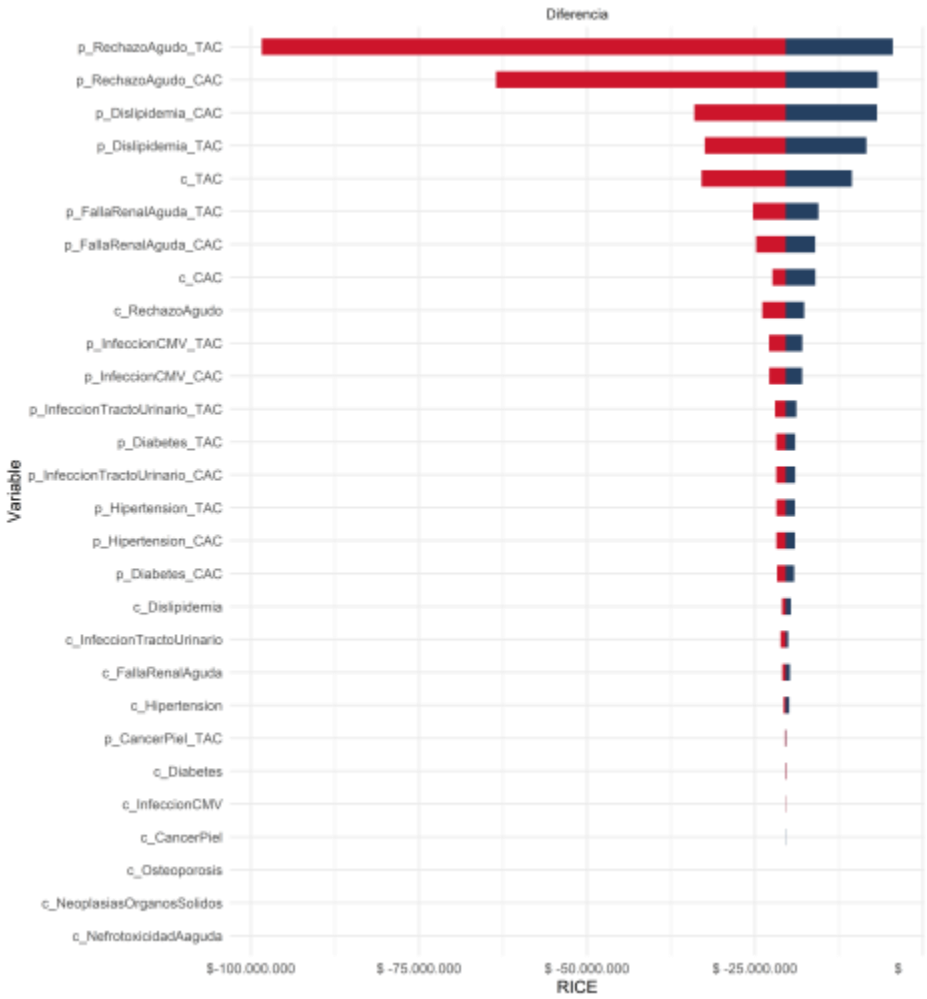
A continuación, se presentan los resultados del análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, los cuales permiten evaluar la incertidumbre de los parámetros usados en el modelo de decisiones. En el primer caso, se presenta un gráfico de tornado que tiene como objetivo identificar las variables con mayor aporte a la incertidumbre de los resultados, y en el segundo caso, se presenta el gráfico de dispersión que permite visualizar los resultados de las simulaciones en un plano cartesiano para poder identificar las tecnologías con mayor efectividad y menor costo.

Grupo 1: TAC+AZA+Cs comparado con CsA+AZA+Cs

La Figura 5 muestra los resultados del análisis de sensibilidad determinístico para el primer grupo de comparación. Se observa que las variables con mayor aporte a la incertidumbre de los resultados son la probabilidad de rechazo agudo en el esquema TAC+AZA+Cs, la probabilidad de rechazo agudo en el esquema CsA+AZA+Cs, y en menor medida las probabilidades de sufrir un evento de dislipidemia en ambos esquemas de tratamiento.

En esta comparación se evidencia que el costo de tratamiento farmacológico no tiene un gran impacto en la RICE del modelo, sin embargo, es más visible la variación de la RICE ante cambios en el costo del esquema basado en TAC que en el esquema basado en CsA.

Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico grupo 1



Nota: En el gráfico TAC hace referencia a TAC+AZA+Cs, y CAC hace referencia a CsA+AZA+Cs.

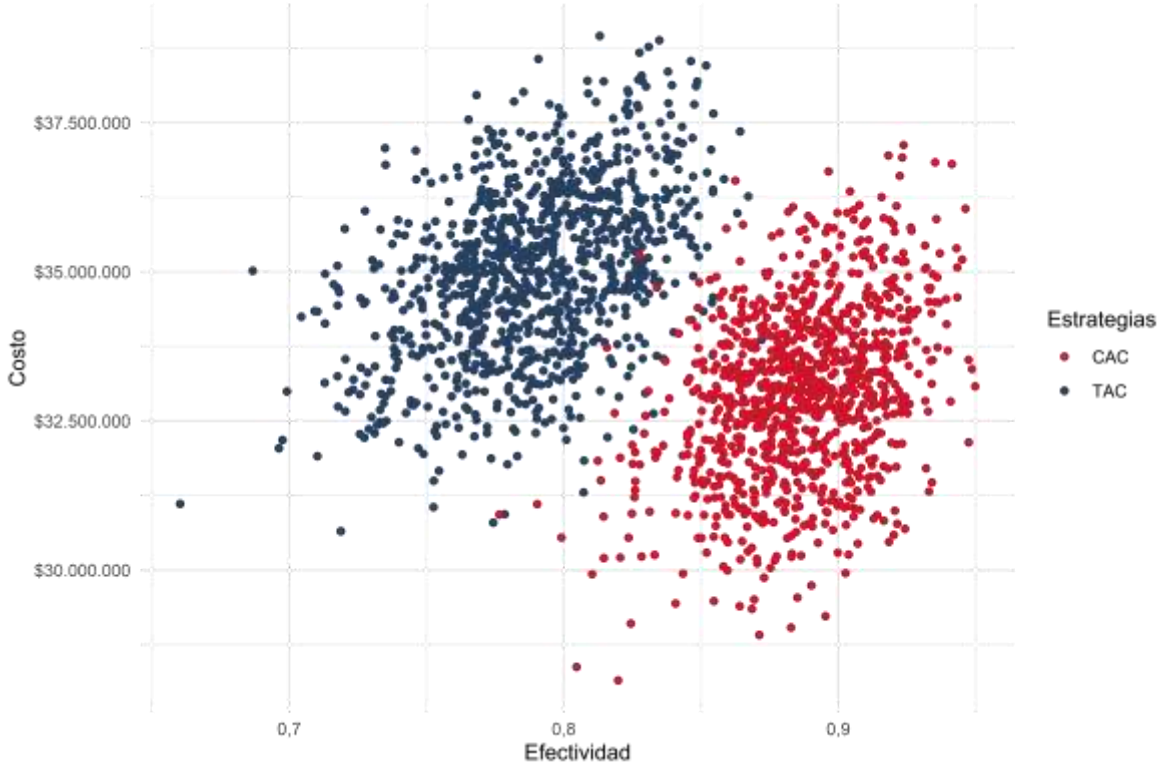
Fuente: elaboración propia

Por su parte, el análisis probabilístico se basa en los valores medios de costos y efectividad generados a partir de una simulación Monte Carlo con 1000 simulaciones. De esta forma, cuando hay una alta dispersión de los puntos, se observa una importante variación en los costos y en los rechazos generados para los esquemas individuales representando cada una de las simulaciones, lo que refleja la incertidumbre y heterogeneidad en torno a los datos de eficacia.

En la Figura 6 se observa que se mantiene el comportamiento de los resultados del caso base, donde el esquema basado en TAC continua con menor probabilidad de eventos de rechazo que su comparador en una mayoría visible de las diferentes simulaciones. Sin embargo, en término de costos, la incertidumbre permite una cantidad significativa de simulaciones en donde los costos son equiparables e incluso inferiores para el esquema basado en TAC que para el basado en CsA. Esto indica múltiples escenarios en donde el esquema basado en TAC es dominante, y mantiene su preferencia en el resultado del modelo. El gráfico de dispersión

probabilístico encuentra un número significativo de simulaciones en el mismo cuadrante del plano de costo-efectividad, lo que indica un bajo grado de incertidumbre asociado a la estimación.

Figura 6. Análisis probabilístico grupo 1



Nota: En el gráfico TAC hace referencia a TAC+AZA+Cs, y CAC hace referencia a CsA+AZA+Cs.

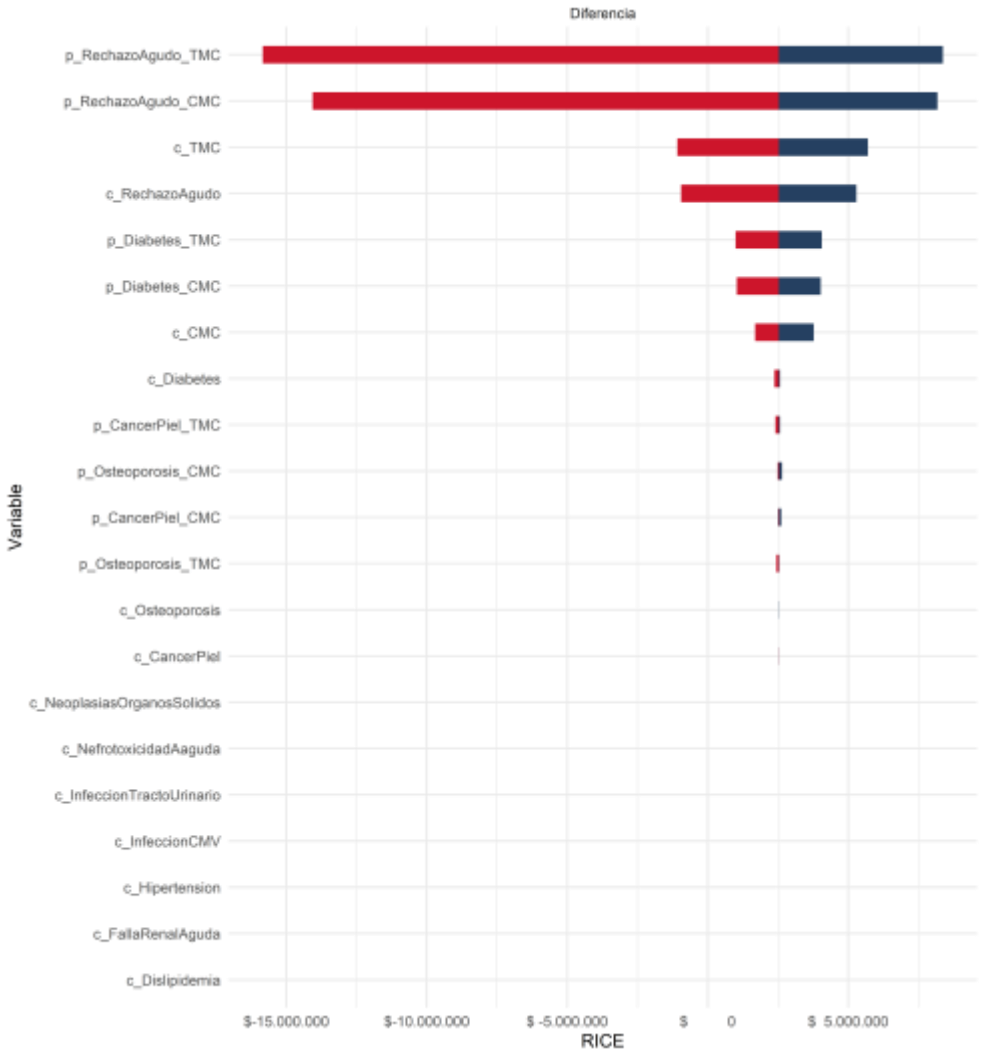
Fuente: elaboración propia

Con base en los resultados obtenidos en los dos escenarios, el determinístico y el probabilístico, para el caso del primer grupo se puede inferir que: *i)* la diferencia en la RICE entre las dos alternativas se ve impactada en mayor medida por la diferencia en costos de tratamiento, sin embargo, las variaciones de estos entre sus valores mínimos y máximos actuales tendría poco impacto en este resultado; y *ii)* la alternativa CsA+AZA+Cs se mantiene costo-efectiva incluso bajo umbrales de tres veces PIB per cápita en el contexto colombiano.

Grupo 2: TAC+MFM+Cs comparado con CsA+MFM+Cs

En el segundo grupo la Figura 7 muestra los resultados del análisis de sensibilidad determinístico, se puede observar que las variables con mayor aporte al cambio en la RICE son: la probabilidad de rechazo agudo en el esquema TAC+MFM+Cs, la probabilidad de rechazo agudo en el esquema CsA+MFM+Cs, y en menor medida el costo del evento de rechazo agudo y el costo del tratamiento farmacológico con TAC+MFM+Cs.

Figura 7. Análisis de sensibilidad determinístico grupo 2

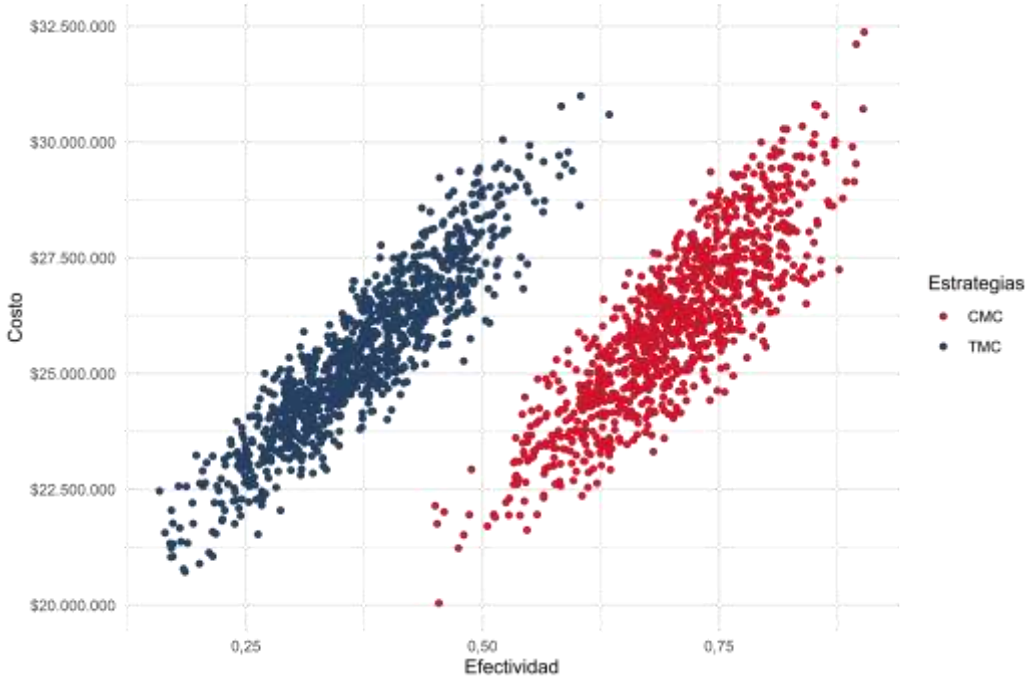


Nota: En el gráfico TMC hace referencia a TAC+MFM+Cs, y CMC hace referencia a CsA+MFM+Cs.

Fuente: elaboración propia

En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico, la Figura 8 muestra una mayor robustez en el comportamiento inicialmente identificado con el esquema TAC+MFM+Cs teniendo menor probabilidad de eventos de rechazo y mayores costos que su comparador en las diferentes simulaciones. De esta forma, se observa que los resultados son consistentes ante la incertidumbre, dado que, en todas las simulaciones, ambas alternativas continúan en el mismo cuadrante del plano de costo-efectividad.

Figura 8. Análisis probabilístico grupo 2



Nota: En el gráfico TMC hace referencia a TAC+MFM+Cs, y CMC hace referencia a CsA+MFM+Cs.

Fuente: elaboración propia

De acuerdo con los resultados obtenidos en los dos escenarios, el determinístico y el probabilístico, para el caso del segundo grupo de comparación se puede inferir que: *i)* la diferencia en costos sigue siendo un factor relevante, sin embargo, al ser tan notable la diferencia en efectividad encontrada en la evidencia, la alternativa basada en tacrolimus es costo-efectiva en la mayoría de casos entre un umbral de 1 a 3 PIB per cápita en el contexto colombiano; y *ii)* la menor cantidad de evidencia encontrada para eventos adversos contribuye a que la variabilidad del resultado dependa de menos variables y, por lo tanto, el resultado sea más consistente en los análisis de sensibilidad.

6 Valoración del posicionamiento terapéutico

6.1 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 9 de noviembre del 2021 a través de la plataforma zoom. Los participantes recibieron previamente la síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión durante la cual se aclararon, además, dudas con respecto a estos datos.

6.1.1 Participantes

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

6.1.2 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

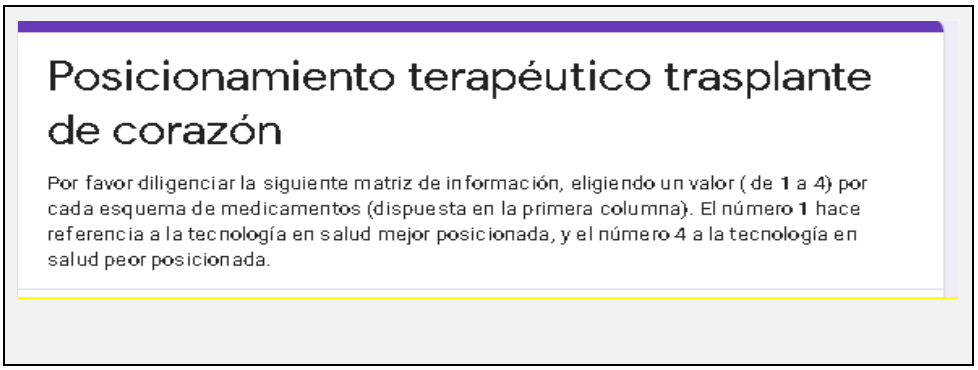
1. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
2. Presentación de alertas sanitarias.
3. Costos de tratamientos farmacológicos
4. Resultados de la evidencia económica
5. Explicación de la metodología de la votación
6. Votación posicionamiento terapéutico
7. Revisión de los resultados de la votación.
8. Análisis de consideraciones adicionales.

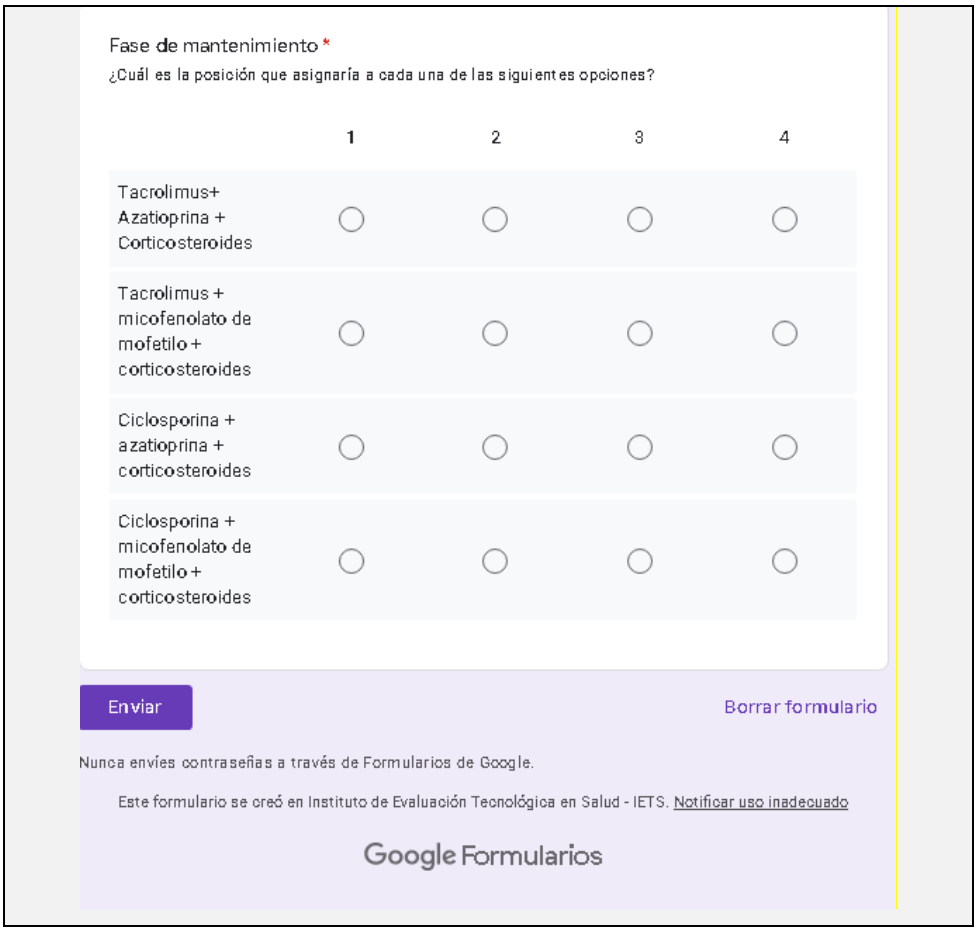
La información correspondiente a los puntos 1 a 4 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 4 y 5).

6.1.3 Votación

Para realizar este ejercicio, los expertos recibieron un enlace a un formulario en google docs en el que se asignó la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la figura 8 se presenta el formulario enviado a los expertos.

Figura 8. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.





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

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (87). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (88), Saari (89), Dummett (90), García y Martínez (91,92), entre otros.

6.2 Resultados

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

Tabla 25. Votación del posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano solido-corazón de la fase de mantenimiento en adultos ≥ 18 años

Experto	Tacrolimus + azatioprina + corticosteroides	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides
AM	Posición 2	Posición 1	Posición 4	Posición 3
ARF	Posición 2	Posición 1	Posición 4	Posición 3
FM	Posición 2	Posición 1	Posición 4	Posición 3
JC	Posición 3	Posición 1	Posición 2	Posición 4
Posición final (Regla de Borda)	**Posición 2**	**Posición 1**	**Posición 4**	**Posición 3**

Fuente: elaboración propia

6.3 Recomendación de posicionamiento terapéutico

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

Tabla 26. Posicionamiento terapéutico de las intervenciones para el tratamiento farmacológico en el trasplante de órgano solido-corazón de la fase de mantenimiento en adultos ≥ 18 años

Esquema de tratamiento	Tecnologías	Posición
Primer esquema	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroide	Posición 1
Segundo esquema	Tacrolimus + azatioprina + corticosteroide	Posición 2
Terce esquema	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroide	Posición 3
Cuarto esquema	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroide	Posición 4

Fuente: elaboración propia

6.3.1. Otros resultados del informe de posicionamiento

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

Para la fase de inducción no se encontraron estudios que compararan el uso de los diferentes corticosteroides intravenosos, no obstante, hubo reporte de estudios que compararon la inmunoglobulina antimocitica (conejo) frente a basiliximab, pero, esta última molécula no se encuentra aprobada para ser usada en TC, por lo que los estudios que incluyeron este comparador se usaron como referencia para las medidas de efectividad y seguridad de la intervención de interés. Estas limitaciones impidieron el proceso de posicionamiento para la fase de inducción.

Para la fase de mantenimiento, en la evaluación de riesgo de sesgos, todos los desenlaces evaluados se clasificaron con algunas preocupaciones o sesgo de riesgo alto; en consecuencia, la certeza en la evidencia para los desenlaces críticos se ubicó entre una certeza baja y muy baja. A pesar de estos hallazgos la evidencia disponible indica que para la terapia de mantenimiento cuando se comparó tacrolimus versus ciclosporina, se observó en general que, para los desenlaces analizados de efectividad como seguridad, hubo mejores resultados para los pacientes que recibieron tacrolimus excepto para los desenlaces de diabetes y trastornos gastrointestinales, algunos estudios reportaron menor riesgo para los pacientes que recibieron ciclosporina (Anexo 14).

En cuanto a la comparación de micofenolato de mofetilo versus azatioprina, hubo mejores resultados para los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo en lo relacionado a los desenlaces de malignidad, leucopenia y mortalidad global de los pacientes (Anexo 14). Sin embargo, para los desenlaces de infecciones y trastornos gastrointestinales los pacientes que recibieron azatioprina presentaron mejores resultados (Anexo 14). Para la comparación de micofenolato de sodio versus micofenolato de mofetilo no hubo diferencias en los desenlaces evaluados (Anexo 14).

Por otra parte, es necesario resaltar que todavía la investigación en este tema es incipiente y que se requieren de ECAs de mayor calidad metodológica por lo que se demandan esfuerzos colaborativos en esta área que contribuyan a fortalecer la información en cuanto a la efectividad y seguridad de los diferentes regímenes de tratamiento inmunosupresor en pacientes con TC, bajo una variedad de circunstancias y características clínicas de los pacientes. Disponer de este tipo de información es fundamental para la toma de decisiones, y responder así a las necesidades de nuestra población, priorizando las acciones y los recursos disponibles.

Otras cosas que se concluyen de aquí es que la evidencia y tratamientos en población pediátrica requiere investigación para comprender mejor los desenlaces

clínicos de efectividad y seguridad y la variabilidad de las intervenciones en esta población.

La terapia de rechazo es altamente variable puesto que las mismas están definidas de acuerdo con las razones del rechazo, respuesta del paciente a terapias previas, comorbilidades y otros factores individualizados, que al menos hasta el momento de este ejercicio, dificultan la estandarización de una terapia o terapias basados exclusivamente en su perfil de efectividad, seguridad y costo efectividad.

Por otro lado, los inhibidores de mTOR, específicamente el everolimus se usan en la terapia de inmunosupresión para TC de acuerdo con situaciones clínicas específicas de cada paciente, y se considera la única terapia alternativa en caso de: riesgo o presencia de enfermedad vascular del injerto, enfermedad renal o enfermedad renal inducida por el uso de inhibidores de la calcineurina, neoplasias, entre otras (26). En general, la introducción de everolimus (en combinación con Inhibidores de calcineurina -dosis bajas o nulas- o antimetabolitos) debe evaluarse de forma individualizada en pacientes específicos a mediano y largo plazo, incluyendo cuidadosas consideraciones del historial de rechazo agudo y presencia/ausencia de EVI(93,94). Por ejemplo, en cuanto a su indicación para la prevención de la progresión de EVI establecida, se requiere una valoración rigurosa y confirmatoria a través de criterios clínicos, resultados reportados por ecografía intravascular y biopsia endomiocárdica (28). De acuerdo con lo anterior, se evidencia que, para la práctica clínica, un ordenamiento estándar de este régimen de tratamiento no se beneficiaría, ya que la selección de la terapia es individualizada y depende de las características de los pacientes y especialmente, de la respuesta terapéutica que demuestre el paciente durante su seguimiento.

6.4 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

Los resultados de este posicionamiento terapéutico indican que el esquema tacrolimus más micofenolato de mofetilo y corticosteroide (posición 1) es más costo-efectivo comparado con el esquema ciclosporina más micofenolato de mofetilo y corticosteroide como tratamiento de inmunosupresión en la fase de mantenimiento para los pacientes receptores de trasplante de corazón. Esto es consistente con la práctica clínica, dado que muchos centros consideran el uso de tacrolimus como la molécula de primera elección (20), debido principalmente, a una disminución en la tasa de rechazo agudo, especialmente, cuando se encuentra combinado con micofenolato de mofetilo y corticosteroide, con un perfil de toxicidad similar entre las tecnologías, aunque tacrolimus este asociado con mayor riesgo de diabetes, pero con menor riesgo de hipertensión y dislipidemia, lo que fue documentado en los resultados de efectividad y seguridad reportados en este posicionamiento (69,71,72). En cuanto al esquema tacrolimus más azatioprina y corticosteroide fue posicionado en segundo lugar, la cual mostró ser una alternativa costo efectiva cuando se comparó con el esquema ciclosporina más azatioprina y corticosteroide.

Para la evaluación económica, se realizó un análisis costo efectividad para un grupo de alternativas de la fase de mantenimiento con la información disponible. Se encontró que en la comparación de ciclosporina combinada con azatioprina y corticosteroides versus tacrolimus combinado con azatioprina más corticosteroides, la opción costo-efectiva es esta última. Por su parte, en la comparación de tacrolimus versus ciclosporina, ambos combinados con micofenolato de mofetilo más corticosteroides, la alternativa con tacrolimus es la opción costo-efectiva. De esta forma, se tiene que estos resultados son consistentes con los resultados del posicionamiento, ya que los dos esquemas costo-efectivos en el análisis económico, están ubicados en las primeras posiciones.

No obstante, adicional a las limitaciones mencionadas sobre las fases de tratamiento para las que no fue posible hacer la evaluación económica, se encontraron otras dos limitaciones en el desarrollo del análisis económico para la fase de mantenimiento. La primera limitación corresponde a que no fue posible hacer un análisis donde se compararan todos los esquemas entre sí, puesto que la evidencia estaba presentada en grupos de comparación por lo que el análisis se hizo para dos grupos de comparación. La segunda limitación está relacionada con la medida de desenlaces en salud usada, ya que no fue posible realizar el análisis en términos de AVG porque no se encontró información de supervivencia o mortalidad para todos los esquemas de tratamiento evaluados; sin embargo, el desenlace utilizado fue valorado en el panel de expertos como pertinente para el desarrollo de la evaluación.

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 explicita 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. Bogota D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.

2. Ubilla M, Mastrobuoni S, Martín Arnau A, Cordero A, Alegría E, Gavira JJ, et al. Trasplante cardíaco . Vol. 29, Anales del Sistema Sanitario de Navarra . scieloes ; 2006. p. 63–78.

3. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. J Thorac Dis. agosto de 2014;6(8):1120–8.

4. Moayedi Y, Fan CPS, Cherikh WS, Stehlik J, Teuteberg JJ, Ross HJ, et al. Survival Outcomes After Heart Transplantation. Circ Hear Fail. octubre de 2019;12(10):e006218.

5. Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation--Introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant. octubre de 2012;31(10):1045–51.

6. Rossano JW, Dipchand AI, Edwards LB, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey Rn BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant. octubre de 2016;35(10):1185–95.

7. Instituto Nacional de Salud. Marco legal, documentos tecnicos y estadísticas.

8. Instituto Nacional de Salud. Informe Ejecutivo. Red de Donación y Trasplantes. 2020.

9. Lázaro RJB, Pocovi SR, Cabeza PM, Fernández JL, Mejuto EC, García SS-F, et al. Trasplante cardíaco. Cirugía Cardiovasc. 2011;18(2):91–102.

10. Alonso-Pulpón L, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones. Rev Española Cardiol. 1999;52(10):821–39.

11. Hornick P, Smith J, Pomerance A, Mitchell A, Banner N, Rose M, et al. Influence of acute rejection episodes, HLA matching, and donor/recipient phenotype on the development of “early” transplant-associated coronary artery disease. Circulation. noviembre de 1997;96(9 Suppl):II-148–53.

12. Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. Curr Opin Cardiol. marzo de 2004;19(2):166–9.

13. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. J Heart Transplant. 1990;9(6):587–93.

14. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management. Circulation. mayo de 2015;131(18):1608–39.

15. Fernández Hernández M. Pautas de inmunosupresión en el trasplante

cardíaco a medio y largo plazo. TDR (Tesis Dr en Red). 2016;

16. Kim IC, Youn JC, Kobashigawa JA. The Past, Present and Future of Heart Transplantation. Korean Circ J. julio de 2018;48(7):565–90.
17. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes Jr D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant. 2019/08/10. octubre de 2019;38(10):1056–66.
18. Chang DH, Youn J-C, Dilibero D, Patel JK, Kobashigawa JA. Heart Transplant Immunosuppression Strategies at Cedars-Sinai Medical Center. Int J Hear Fail. enero de 2021;3(1):15–30.
19. Olymbios M, Kobashigawa JA. Crossing low-level donor-specific antibodies in heart transplantation. Curr Opin Organ Transplant. junio de 2019;24(3):227–32.
20. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient. Circulation. diciembre de 2004;110(24):3734–40.
21. Nottingham University Hospitals NHS Trust. Clinical Guidelines. Guideline for Adult Nebuliser. 2013.
22. Enderby C, Keller CA. An overview of immunosuppression in solid organ transplantation. Am J Manag Care. enero de 2015;21(1 Suppl):s12-23.
23. Olivari MT, Jessen ME, Baldwin BJ, Horn VP, Yancy CW, Ring WS, et al. Triple-drug immunosuppression with steroid discontinuation by six months after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 1995;14(1 Pt 1):127–35.
24. Kobashigawa JA, Stevenson LW, Brownfield ED, Gleeson MP, Moriguchi JD, Kawata N, et al. Corticosteroid weaning late after heart transplantation: relation to HLA-DR mismatching and long-term metabolic benefits. J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant. 1995;14(5):963–7.
25. Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. Steroid-free and steroid withdrawal protocols in heart transplantation: the review of literature. Transpl Int. 2014/04/12. junio de 2014;27(6):515–29.
26. Chih S, McDonald M, Dipchand A, Kim D, Ducharme A, Kaan A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Cardiac Transplant Network Position Statement on Heart Transplantation: Patient Eligibility, Selection, and Post-Transplantation Care. Can J Cardiol. 2020;36(3):335–56.
27. Sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular. Guías Colombianas de Transplante Cardíaco.
28. Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the

care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. agosto de 2010;29(8):914–56.

29. Instituto Nacional de Salud. INFORME ACTIVIDADES DE PROMOCIÓN A LA DONACIÓN DE ÓRGANOS Y TEJIDOS 2019. 2019.

30. Coordinación Nacional Red de Donación y Trasplantes. Informe anual Red de Donación y Trasplantes 2018. 2018;8:104.

31. Pediatrico TC. Trasplante cardiaco pediatrico. 1985;1–12.

32. del Mar Fernández de Gatta M, Santos-Buelga D, Domínguez-Gil A, García MJ. Immunosuppressive Therapy for Paediatric Transplant Patients. Clin Pharmacokinet. 2002;41(2):115–35.

33. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF IMMUNOSUPPRESSANTS FOR SOLID ORGAN TRANSPLANTATION. 2008;(July 2008):1–15.

34. Haasova M, Snowsill T, Jones-Hughes T, Crathorne L, Cooper C, Varley-Campbell J, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in children and adolescents: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. agosto de 2016;20(61):1–324.

35. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-Term Medical Management of the Pediatric Patient After Liver Transplantation: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation.

36. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with Mycophenolate Mofetil (MMF) or Sirolimus vs. Cyclosporine with MMF in Cardiac Transplant Patients: 1-Year Report. Am J Transplant. junio de 2006;6(6):1377–86.

37. Furiasse N, Kobashigawa JA. Immunosuppression and adult heart transplantation: emerging therapies and opportunities. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017;15(1):59–69.

38. Sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular. Guías colombianas de cardiologia - Trasplante cardíaco. Rev Colomb Cardiol. 2009;16(2):20–69.

39. Hammond EH, Yowell RL, Nunoda S, Menlove RL, Renlund DG, Bristow MR, et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation: pathologic observations and clinical implications. J Heart Transplant. 1989;8(6):430–43.

40. Kirklin JK, Bourge RC, McGiffin DC. Recurrent or persistent cardiac allograft rejection: therapeutic options and recommendations. Transplant Proc. diciembre de 1997;29(8A):40S-44S.

41. Sepúlveda L, Castro P, Rossel V, Aránguiz E, Villavicencio M, Becker P, et al. Guías Clinicas Sociedad Chilena de Transplante. 1990;413–46.

42. Briasoulis A, Inampudi C, Pala M, Asleh R, Alvarez P, Bhama J. Induction

immunosuppressive therapy in cardiac transplantation: a systematic review and meta-analysis. Hear Fail Rev. 2018/03/14. 2018;23(5):641–9.

43. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. 2021. Disponible en: http://medicamentosaunclic.gov.co/

44. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. McGraw-Hill Interamericana; 2019.

45. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20a ed. McGraw Hill Medical; 2018.

46. Wolters Kluwer. Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp [Internet]. 2021. Disponible en: https://online.lexi.com/

47. Pham MX. Heart transplantation in adults: Induction and maintenance of immunosuppressive therapy [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 11 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com

48. 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/

49. 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

50. Eisen HJ. Heart transplantation in adults: Treatment of acute allograft rejection [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 11 de agosto de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com

51. 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

52. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS DI Essentials - Lexicomp [Internet]. 2021. Disponible en: https://online.lexi.com/

53. Chatham WW. Glucocorticoid effects on the immune system [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/

54. Nieman LK. Pharmacologic use of glucocorticoids [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com

55. Wolters Kluwer. UpToDate [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/

56. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G OA. from guidelinedevelopment. org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group.

2013.

57. 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.

58. 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.

59. McMaster University. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation. 2016.

60. 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.

61. 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 Gesundhwes. abril de 2020;150–152:124–33.

62. Cochrane. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2019.

63. 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.

64. Chung EYM, Palmer SC, Strippoli GFM. Interventions to prevent nonmelanoma skin cancers in recipients of a solid organ transplant: systematic review of randomized controlled trials. Transplantation. 2019;103(6):1206–15.

65. Hirunsatitpron P, Hanprasertpong N, Noppakun K, Pruksakorn D, Teekachunhatean S, Koonrungsesomboon N. Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. julio de 2021;

66. Zwart ES, Yüksel E, Pannekoek A, de Vries R, Mebius RE, Kazemier G. De Novo Carcinoma after Solid Organ Transplantation to Give Insight into Carcinogenesis in General—A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2021;13(5):1122.

67. Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R, et al. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant. mayo de 2005;24(5):517–25.

68. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. junio de 2006;6(6):1387–97.

69. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. Transplantation. 2013;95(4):629–34.

70. Kobashigawa JA, Patel J, Furukawa H, Moriguchi JD, Yeatman L, Takemoto S, et al. Five-year results of a randomized, single-center study of tacrolimus vs microemulsion cyclosporine in heart transplant patients. J Hear lung Transplant. 2006;25(4):434–9.

71. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Prasad AK, Scott RL. A randomized comparison of an immunosuppressive strategy using tacrolimus and cyclosporine in black heart transplant recipients. Transplant Proc. 2001;33(1–2):1606–7.

72. Meiser BM, Groetzner J, Kaczmarek I, Landwehr P, Müller M, Jung S, et al. Tacrolimus or cyclosporine: which is the better partner for mycophenolate mofetil in heart transplant recipients? Transplantation. agosto de 2004;78(4):591–8.

73. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar L, Martínez-Dolz L, Buendía-Fuentes F, Agüero J, Navarro-Manchón J, et al. A prospective randomized study comparing cyclosporine versus tacrolimus combined with daclizumab, mycophenolate mofetil, and steroids in heart transplantation. Clin Transplant. julio de 2011;25(4):606–13.

74. Wang CH, Ko WJ, Chou NK, Wang SS. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine microemulsion in primary cardiac transplant recipients: 6-month results in Taiwan. Transplant Proc. octubre de 2004;36(8):2384–5.

75. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, et al. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. J Hear lung Transplant Off Publ Int Soc Hear Transplant. agosto de 2006;25(8):935–41.

76. Moro JA, Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L, Raso R, Sánchez-Lázaro I, Agüero J, et al. Randomized prospective study of the evolution of renal function depending on the anticalcineurin used. Transplant Proc. noviembre de 2008;40(9):2906–8.

77. IETS. Manual metodológico para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. 2014. p. 1–28.

78. Global Observatory on Donation and Transplantation. Global Observatory on

Donation and Transplantation.

79. Dandel M, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R. Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation. Transpl Immunol. julio de 2010;23(3):93–103.

80. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.

81. Jaramillo JC, Villegas A, Fernández D, Ramírez A, Durán MA, Montoya M, et al. Risk function for survival in patients with heart transplant. Rev Colomb Cardiol Enero/Febrero. 2007;14(1):33–42.

82. ISHLT: Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón - HF / HTX.

83. Annemans L, Lemkuhl H, Tenderich G, Schulz U, Yang XL, Ricci JF, et al. Economic Evaluation of Everolimus and Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine in De Novo Heart Transplantation. Transplant Proc. 2007;39(10):3306–12.

84. SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Pages - SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos.

85. 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.

86. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.

87. Borda J. Mémoire sur les élections au scrutin. París: Historie de l'Academie Royale des Sciences; 1784.

88. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. Public Choice. 1981;36(1):153–8.

89. Saari D. Basic geometry of voting. Berlín: Springer-Verlag; 1995.

90. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. Soc Choice Welfare. 1998;15:289–296.

91. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. Public Choice. julio de 2002;112(1/2):167–84.

92. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.

93. 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.

94. Hirt SW, Bara C, Barten MJ, Deuse T, Doesch AO, Kaczmarek I, et al. Everolimus in Heart Transplantation: An Update. Thervet E, editor. J Transplant. 2013;2013:683964.

95. Tocaruncho LH. Búsqueda, consolidación y cálculo de pesos corporales para modelamiento económico de medicamentos en pacientes colombianos por grupo de edad. Ministerio de Salud y Protección Social. 2015.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

www.iets.org.co

@ietscolombia

ietscolombia

IETSColombia

ietscolombia

contacto@iets.org.co

InstitutodeEvaluaciónTecnológicaenSalud