



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido de riñón

Noviembre 2021

Posicionamiento terapéutico No 5 de 2021 (Informe final)



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud
es de todos

Minsalud



Posicionamiento terapéutico No 5 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. Médica y cirujana. MSc en Neurociencias. MSc en Epidemiología Clínica. Experta en Mejora Continua de la Calidad. PhDc en Salud Pública. PhDc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

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

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

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

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

Orozco Estrada 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

Caicedo Roa Mónica. Enfermera. MSc en epidemiología clínica. PhD(c) Salud Pública-Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Echeverry Coral Sandra Johanna. Bacterióloga. Especialista en Bioquímica Clínica. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Estupiñán Bohórquez Andrés Felipe. Médico. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

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

Porras Ramírez Alexandra. Bacterióloga. Especialista en Epidemiología. MSc en Epidemiología. PhD en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Expertos en evaluación económica

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

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

Sanmartín Daysi Johana. Economista. MSc en Economía (c). 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 Alexandra. Química Farmacéutica. MSc en Farmacología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Profesionales clínicos

García Padilla Paola Karina. Médica Cirujana. Especialista en Medicina Interna. Fellow en Nefrología. Presidente Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos. Jefe Unidad de Trasplante Renal del HUSI.

Profesionales clínicos participantes en los paneles

Montero Cetina Jairo Camilo. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos.

Pinto Ramírez Jessica Liliana. Médica Cirujana. Especialista en Medicina Interna y Nefrología. MSc en Epidemiología Clínica. Experto Independiente.

Torres Serrano Rodolfo Eduardo. Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna y Nefrología. Experto Independiente.

Revisores pares IETS

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

Jaramillo, Paola. Economista. MSc en Economía. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

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

Revisores pares DRBCTAS

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

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

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

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

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

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

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

Entidad que solicita la evaluación

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud (DRBCTAS).

Fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

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

Declaración de independencia editorial

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

Derechos de autor

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

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

Citación

Ávila DF, Caicedo M, Echeverry SJ, Bohórquez AF, García PK, Nova MA, Porras A, Ordóñez A, Orozco LE, Sanmartín DJ, Sierra FA, Tamayo C,. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido riñón. 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.

Tabla de contenido

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido riñón.....	23
1 Introducción	23
1.1 Generalidades de la condición de salud.....	27
2 Alcance	37
2.1 Pregunta de investigación preliminar	37
2.2 Refinamiento de la pregunta	39
2.2.1 Panel de expertos.....	39
2.2.1.1 Objetivo	39
2.2.1.2 Metodología	40
2.2.1.3 Participantes	40
2.2.1.4 Desarrollo del panel	40
2.2.1.5 Temas discutidos en el panel	40
2.2.1.6 Resultados	43
2.3 Pregunta de investigación final.....	46
2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO	46
2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos	48
2.4 Objetivo.....	48
3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características	48
3.1 Generalidades del grupo terapéutico.....	48
3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico	52
3.3 Mecanismo de acción	59
3.4 Esquemas de dosificación.....	61
3.5 Efectos adversos.....	64
3.6 Interacciones medicamentosas.....	74
3.7 Información de vigilancia post – comercialización.....	85
3.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías	85
4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología	86
4.1 Metodología	86
4.1.1 Pregunta de investigación	86
4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud	86
4.1.3 Búsqueda de información	87

4.1.3.1	Criterios de elegibilidad.....	87
4.1.3.2	Fuentes de información	90
4.1.3.3	Estrategias de búsqueda	90
4.1.4	Tamización de referencias y selección de estudios	91
4.1.5	Extracción de información	91
4.1.6	Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios.....	92
4.1.7	Evaluación de la certeza en la evidencia	92
4.1.8	Síntesis de la evidencia y análisis estadístico.....	92
4.2	Resultados.....	92
4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	92
4.2.2	Evaluación de calidad de los estudios	93
4.2.3	Síntesis de la evidencia	94
4.2.3.1	Evaluación de la efectividad y de la seguridad.....	103
5	Evaluación económica.....	286
5.1	Metodología.....	286
5.1.1	Problema de decisión y marco del análisis	286
5.1.1.1	Población objetivo.....	287
5.1.1.2	Alternativas de evaluación.....	288
5.1.1.3	Desenlaces	291
5.1.1.4	Horizonte temporal y tasa de descuento	291
5.1.1.5	Perspectiva	292
5.1.2	Métodos de modelación.....	292
5.1.2.1	Revisión sistemática de literatura económica.....	292
5.1.2.2	Modelo de decisión	296
5.1.3	Identificación, medición y valoración de los costos	300
5.1.3.1	Costos del tratamiento farmacológico	300
5.1.3.2	Costos de los eventos en salud.....	305
5.1.4	Probabilidades de transición.....	305
5.1.5	Desenlaces y valoración.....	312
5.1.6	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	313
5.2	Resultados.....	314
5.2.1	Caso base	314
5.2.2	Análisis de sensibilidad	324
6	Valoración del posicionamiento terapéutico	356

6.1	Metodología	356
6.1.1	Desarrollo del panel.....	356
6.1.2	Conducción del panel de posicionamiento terapeutico	356
6.1.3	Votación	358
6.2	Resultados	362
6.3	Recomendación de posicionamiento terapéutico	364
6.4	Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico	366
7	Referencias bibliográficas	371

Listado de tablas

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica.....	27
Tabla 2. Número de trasplantes por tipo de órgano, Colombia, 2020.....	29
Tabla 3. Criterios de asignación de órganos	30
Tabla 4. Esquemas terapia de mantenimiento en Colombia, año 2020.....	34
Tabla 5. Ejemplo de tratamiento según riesgo inmunológico	35
Tabla 6. Esquema de inmunosupresión con donante de alto riesgo	36
Tabla 7. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO de inmunosupresores empleados en las fases de inducción, mantenimiento y tratamiento de rechazo en pacientes con trasplante de riñón	38
Tabla 8. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO	46
Tabla 9. Principios activos evaluados según clasificación ATC.....	53
Tabla 10. Combinaciones autorizadas según registro sanitario INVIMA	54
Tabla 11. Medicamentos sin indicación aprobada por INVIMA en trasplante de riñón	57
Tabla 12. Esquemas de dosificación en el tratamiento de trasplante de riñón	61
Tabla 13. Efectos adversos de los principios activos evaluados	64
Tabla 14. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados ...	74
Tabla 15. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.....	86
Tabla 16. Clasificación de los desenlaces.....	87
Tabla 17. Tipo de intervenciones empleadas en trasplante renal.....	88
Tabla 18. Tipos de desenlaces evaluados.	89
Tabla 19. Censo de desenlaces evaluados con información recuperada.....	103
Tabla 20. Evaluación Efectividad en Fase de Inducción	105
Tabla 21. Evaluación de Seguridad en Fase de Inducción.....	106

Tabla 22. Evaluación de Efectividad para la Combinación CIC+MFM vs CIC+AZA	110
Tabla 23. Evaluación de Seguridad para la Combinación CIC+MFM vs CIC+AZA	111
Tabla 24. Evaluación de Seguridad para la Combinación CIC+MFM↓ vs CIC+AZA vs CIC+MFM	112
Tabla 25. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+MFM vs CIC+AZA	114
Tabla 26. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+MFM vs CIC+AZA	114
Tabla 27. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+MFM vs CIC+MFM	116
Tabla 28. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+MFM vs CIC+MFM	116
Tabla 29. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC-LI+MFM vs TAC-LE+MFM	118
Tabla 30. Evaluación de seguridad para la Combinación TAC-LI + MFM vs TAC-LE+MFM	119
Tabla 31. Evaluación de Efectividad y seguridad para la Combinación basada en TAC 3 meses+reducción de MFM+CE vs TAC hasta semana 6+MFM (1-2g/día)+CE	119
Tabla 32. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+MFM vs SIR+MFM	120
Tabla 33. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+MFM vs SIR+MFM	121
Tabla 34. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+MFS vs SIR+MFS	121
Tabla 35. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+MFS vs SIR+MFS	122
Tabla 36. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+AZA vs CIC+AZA	123
Tabla 37. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+AZA vs CIC+AZA	124
Tabla 38. Evaluación de Efectividad para la Combinación MFM+TAC vs MFS+TAC	126
Tabla 39. Evaluación de Seguridad para la Combinación MFM+TAC vs MFS+TAC	126
Tabla 40. Evaluación de Efectividad para la Combinación EVE+CIC vs MFS+CIC	128
Tabla 41. Evaluación de Seguridad para la Combinación EVE+CIC vs MFS+CIC	129
Tabla 42. Evaluación de Efectividad para la Combinación EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC ...	132
Tabla 43. Evaluación de Seguridad para la Combinación EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC ...	133
Tabla 44. Evaluación de Efectividad para la Combinación SIR+CIC vs MFS+CIC	134

Tabla 45. Evaluación de Seguridad para la Combinación SIR+CIC vs MFS+CIC	135
Tabla 46. Evaluación de Efectividad para la Combinación SIR+TAC vs MFM+TAC	136
Tabla 47. Evaluación de Seguridad para la Combinación SIR+TAC vs MFM+TAC	137
Tabla 48. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+SIR vs MFM+SIR	140
Tabla 49. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+SIR vs MFM+SIR.....	141
Tabla 50. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+SIR vs CIC+SIR	142
Tabla 51. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+SIR vs CIC+SIR.....	143
Tabla 52. Evaluación de Efectividad para la Combinación SIR+MFM vs CIC+MFM	144
Tabla 53. Evaluación de Seguridad para la Combinación SIR+MFM vs CIC+MFM	145
Tabla 54. Evaluación de Efectividad para la Combinación EVE+MFS vs CIC+MFS	146
Tabla 55. Evaluación de Seguridad para la Combinación EVE+MFS vs CIC+MFS	147
Tabla 56. Evaluación de Efectividad para la Combinación SIR+AZA vs CIC+AZA.....	148
Tabla 57. Evaluación de Seguridad para la Combinación SIR+AZA vs CIC+AZA.....	149
Tabla 58. Evaluación de Efectividad para la Combinación BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM..	150
Tabla 59. Evaluación de Seguridad para la Combinación BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM ...	151
Tabla 60. Evaluación de Efectividad para la Combinación BEL+MFM vs CIC+SIR vs TAC+MFM	153
Tabla 61. Evaluación de Seguridad para la Combinación BEL+MFM vs CIC+SIR vs TAC+MFM	153
Tabla 62. Evaluación de Efectividad para la terapia basada en imTOR vs terapia basada en ICN	155
Tabla 63. Evaluación de Efectividad para la terapia basada en imTOR vs terapia basada en ICN	156
Tabla 64. Evaluación de Efectividad para la terapia basada SIR+TI vs CIC+AntMet	157
Tabla 65. Evaluación de seguridad para la terapia basada SIR+TI vs CIC+AntMet	158
Tabla 66. Evaluación de efectividad para la terapia basada SIR+TI vs TAC+AMF	158

Tabla 67. Evaluación de seguridad para la terapia basada SIR+TI vs TAC+AMF	159
Tabla 68. Evaluación de efectividad para la terapia basada EVE+TI vs CIC+AntMet	159
Tabla 69. Evaluación de seguridad para la terapia basada EVE+TI vs CIC+AntMet.....	160
Tabla 70. Evaluación de efectividad para la terapia basada imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	161
Tabla 71. Evaluación de seguridad para la terapia basada imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	162
Tabla 72. Evaluación de efectividad para terapia con imTOR+ICN vs AntMet+ICN	163
Tabla 73. Evaluación de seguridad para terapia con imTOR+ICN vs AntMet+ICN	166
Tabla 74. Evaluación de efectividad para terapia con EVE +AntMet +CE vs ICN +AntMet +CE	169
Tabla 75. Evaluación de seguridad para terapia con EVE+AntMet+CE vs ICN+AntMet+CE	170
Tabla 76. Evaluación de efectividad para terapia con EVE+ICN±CE vs AMF+ICN±CE .	172
Tabla 77. Evaluación de seguridad para terapia con EVE+ICN+CE vs AMF+ICN+CE ..	173
Tabla 78. Evaluación de efectividad para terapia con SIR + ICN vs ICN + AntMet	176
Tabla 79. Evaluación de seguridad para terapia con SIR + ICN vs ICN + AntMet.....	177
Tabla 80. Evaluación de efectividad para terapia con SIR + CIC vs CIC + AntMet	179
Tabla 81. Evaluación de seguridad para terapia con SIR + CIC vs CIC + AntMet.....	179
Tabla 82. Evaluación de efectividad para terapia con EVE + TAC vs TAC + MFM/AMF	181
Tabla 83. Evaluación de efectividad para terapia con EVE + TAC vs TAC + MFM/AMF	181
Tabla 84. Evaluación de efectividad para terapia con retiro tardío del CE (>14 días) vs Mantenimiento del CE.....	183
Tabla 85. Evaluación de Seguridad para terapia con retiro tardío del CE (>14 días) vs Mantenimiento del CE.....	183
Tabla 86. Evaluación de efectividad para terapia con retiro temprano del CE (<14 días) vs Mantenimiento del CE.....	185

Tabla 87. Evaluación de seguridad para terapia con retiro temprano del CE (<14 días) vs Mantenimiento del CE.....	186
Tabla 88. Evaluación de efectividad para terapia con retiro tardío del CE (>14 días) vs retiro temprano del CE (<14 días).....	187
Tabla 89. Evaluación de seguridad para terapia con retiro tardío del CE (>14 días) vs retiro temprano del CE (<14 días).....	187
Tabla 90. Esquemas de tratamiento utilizados en la terapia con y sin esteroides	189
Tabla 91. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para desenlaces evaluados en terapia de inducción.....	202
Tabla 92. OR e ICr 95% para pérdida del injerto (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos aleatorios.....	204
Tabla 93. OR e ICr 95% para pérdida del injerto (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos fijos.....	205
Tabla 94. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para pérdida del injerto en terapia de mantenimiento	206
Tabla 95. OR e ICr95% para mortalidad (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos aleatorios	207
Tabla 96. OR e ICr95% para mortalidad (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos fijos	208
Tabla 97. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para mortalidad en terapia de mantenimiento.....	209
Tabla 98. OR e ICr95% rechazo agudo (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos aleatorios	211
Tabla 99. OR e ICr 95% para rechazo agudo (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos fijos.....	212
Tabla 100. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para rechazo agudo medido por biopsia en terapia de mantenimiento	213
Tabla 101. Diferencia de medias para TFG (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos aleatorios.....	214

Tabla 102. Diferencia de medias para TFG (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos fijos.....	215
Tabla 103. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para TFG en terapia de mantenimiento	216
Tabla 104. Resumen efectividad y seguridad para terapia de inducción.....	218
Tabla 105. Resumen efectividad y seguridad para ICN+AntMet	221
Tabla 106. Resumen efectividad y seguridad para imTOR + ICN e imTOR + AntMet....	233
Tabla 107. Resumen efectividad y seguridad para bloqueador de coestimulación células T+Antimetabolito o imTOR.....	257
Tabla 108. Resumen de efectividad y seguridad de grupos terapéutico	265
Tabla 109. Resumen de efectividad y seguridad de corticosteroides	282
Tabla 110. Población y fases de tratamiento	288
Tabla 111. Alternativas de evaluación por fases de tratamiento	288
Tabla 112. Grupos de comparación incluidos en la evaluación económica según la evidencia disponible	290
Tabla 113. Horizontes temporales	292
Tabla 114. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación	302
Tabla 115. Costos del tratamiento farmacológico para cada fase de tratamiento.....	303
Tabla 116. Costo total de los eventos en salud.....	305
Tabla 117. Probabilidades de transición utilizadas en el modelo económico	307
Tabla 118. Resultados caso base inducción grupo 1	314
Tabla 119. Resultados caso base mantenimiento grupo 1	315
Tabla 120. Resultados caso base mantenimiento grupo 2.....	315
Tabla 121. Resultados caso base mantenimiento grupo.....	316
Tabla 122. Resultados caso base mantenimiento grupo 4.....	316
Tabla 123. Resultados caso base mantenimiento grupo 5.....	317

Tabla 124. Resultados caso base mantenimiento grupo 6	318
Tabla 125. Resultados caso base mantenimiento grupo 7	318
Tabla 126. Resultados caso base mantenimiento grupo 8	319
Tabla 127. Resultados caso base mantenimiento grupo 9	319
Tabla 128. Resultados caso base mantenimiento grupo 10	320
Tabla 129. Resultados caso base mantenimiento grupo 11	320
Tabla 130. Resultados caso base mantenimiento grupo 12	321
Tabla 131. Resultados caso base mantenimiento grupo 13	321
Tabla 132. Resultados caso base mantenimiento grupo 14	322
Tabla 133. Resumen resultados costo efectividad	322
Tabla 134. Resultado para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de inducción en pacientes adultos con trasplante renal.....	363
Tabla 135. Resultados para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de mantenimiento con ICN+AntMet en pacientes adultos con trasplante renal...	363
Tabla 136. Resultados para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de de mantenimiento con imTOR+ICN ó imTOR+AntMet en pacientes adultos con trasplante renal.....	363
Tabla 137. Resultados para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de de mantenimiento con Bloqueador de células T + AntMet ó imTOR en pacientes adultos con trasplante renal	364
Tabla 138. Resultados para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de mantenimiento con corticosteroides en pacientes adultos con trasplante renal.	364
Tabla 139. Posicionamiento terapéutico de los esquemas de tratamiento para la fase de inducción y de mantenimiento en pacientes adultos con trasplante renal	365

Listado de figuras

Figura 1. Medicamentos con indicación INVIMA en trasplante de riñón pertenecientes al nivel anatómico L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores.....	55
Figura 2. Medicamentos de administración intravenosa y oral pertenecientes al nivel anatómico H: Preparados hormonales sistémicos	56
Figura 3. Esquemas de tratamiento de las terapias inmunosupresoras empleadas para la fase de mantenimiento en pacientes sometidos a trasplante renal	108
Figura 4. Diagrama en red de estudios incluidos para inducción que reportaron pérdida del injerto, mortalidad y rechazo agudo medido por biopsia	199
Figura 5. Diagrama en red de estudios incluidos en inducción que reportaron TFG	200
Figura 6. Diagrama en red de estudios incluidos que usaron terapia de mantenimiento y reportaron pérdida del injerto, mortalidad, rechazo medido por biopsia y TFG.....	203
Figura 7. Resumen efectividad y seguridad para terapia de inducción.....	217
Figura 8. Resumen efectividad y seguridad para ICN+AntMet.....	219
Figura 9. Resumen efectividad y seguridad de imTOR+ICN e imTOR+AntMet.....	232
Figura 10. Resumen efectividad y seguridad de bloqueador de coestimulador de células T + Ant o imTOR.....	256
Figura 11. Resumen de efectividad y seguridad de grupos terapéuticos.....	264
Figura 12. Resumen de efectividad y seguridad de corticosteroides.....	280
Figura 13. Árbol de decisión para pacientes con terapia de inducción	297
Figura 14. Modelo de Markov para pacientes con terapia de mantenimiento.....	298
Figura 15. Análisis de sensibilidad determinístico inducción grupo 1	325
Figura 16. Análisis de sensibilidad probabilístico inducción grupo 1	326
Figura 17. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 1	327
Figura 18. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 1	328
Figura 19. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 2.....	329
Figura 20. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 2	330

Figura 21. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 3	331
Figura 22. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 3	332
Figura 23. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 4	333
Figura 24. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 4	334
Figura 25. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 5	336
Figura 26. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 5	337
Figura 27. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 6	338
Figura 28. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 6	339
Figura 29. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 7	340
Figura 30. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 7	341
Figura 31. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 8	342
Figura 32. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 8	343
Figura 33. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 9	344
Figura 34. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 9	345
Figura 35. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 10	346
Figura 36. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 10	347
Figura 37. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 11	348
Figura 38. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 11	349
Figura 39. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 12	350
Figura 40. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 12	351
Figura 41. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 13	352
Figura 42. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 13	353
Figura 43. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 14	354
Figura 44. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 14	355
Figura 45. Convenciones empleadas en las gráficas de síntesis de la evidencia	357

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Figura 46. Formulario de votación para fase de inducción	358
Figura 47. Formulario de votación fase de mantenimiento combinaciones ICN+AntMet	359
Figura 48. Formulario de votación para fase de mantenimiento combinaciones imTOR+ICN e imTOR+AntMet.....	360
Figura 49. Formulario de votación para fase de mantenimiento combinaciones bloqueador de coestimulador de células T +AntMet ó imTOR	361
Figura 50. Formulario de votación para fase de mantenimiento - Corticosteroides	362

Lista de abreviaturas y siglas

AVAC:	Años de vida ajustados por calidad.
AMF:	Ácido micofenólico.
AntMet:	Anti Metabolitos.
AZA:	Azatioprina.
B:	Bortezomib.
BAm:	Belatacept combinado con Ácido micofenólico.
BAmC:	Belatacept combinado con Ácido micofenólico y Corticoesteroides.
BE:	Belatacept combinado con Everolimus.
BEL:	Belatacept.
BEC:	Belatacept combinado con Everolimus y Corticoesteroides.
BM:	Basiliximab combinado con Metilprednisolona IV.
BS:	Belatacept combinado con Sirolimus.
BSC:	Belatacept combinado con Sirolimus y Corticoesteroides.
C:	Comparador.
CA:	Ciclosporina combinado con Azatioprina.
CAm:	Ciclosporina combinado con Ácido micofenólico.
CAmC:	Ciclosporina combinado con Ácido micofenólico y Corticoesteroides.
CAC:	Ciclosporina combinado con Azatioprina y Corticoesteroides.
CE:	Ciclosporina combinado con Everolimus.
CEC:	Ciclosporina combinado con Everolimus y Corticoesteroides.
CIC:	Ciclosporina.
CMV:	Citomegalovirus.
CS:	Ciclosporina combinado con Sirolimus.
CSC:	Ciclosporina combinado con Sirolimus y Corticoesteroides.
DFG	Delayed Function Graft.
DLP:	Desorden linfoproliferativos.
DM:	Diabetes Mellitus.
DM:	Diferencia de medias
DMP:	Diferencia de media ponderada.
DSA:	Donor Specific Antibodies.

EAm:	Everolimus combinado con Ácido micofenólico.
EAmC:	Everolimus combinado con Ácido micofenólico y Corticoesteroides.
Ec:	Eculizumab.
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorizado.
EE:	Evaluación Económica.
ERC:	Enfermedad Renal Crónica.
EVE:	Everolimus.
FDA:	Food & Drug Administration.
FG:	Filtrado Glomerular.
GPC:	Guía de Práctica Clínica.
I:	Intervención.
IC:	Intervalo de confianza.
ICN:	Inhibidores de Calcineurina.
IE:	Inhibidor esterasa C1.
IGIV:	Inmunoglobulina humana normal (IV).
IL2-RA:	Antagonista del receptor de la Interleuquina 2.
IM:	Inmunoglobulina antitimocítica combinado con Metilprednisolona IV.
ImTOR:	Inhibidor de quinasa mTOR.
INC:	Inhibidor de calceurina.
INS:	Instituto Nacional de Salud.
INVIMA:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
IV:	Intravenosa.
M:	Metilprednisolona IV.
MA:	Metanálisis.
MAR:	Metanálisis en Red.
MFM:	Micofenolato de mofetilo.
MFS:	Micofenolato de sodio.
p.m.p:	por millón de población.
PRA:	Panel Reactive Antibodies.
R:	Rituximab.
rATG:	rabbit Anti Thymocyte Globulin.
RIV:	Rituximab combinado con Inmunoglobulina humana normal.

RMAc:	Rechazo mediado por Anticuerpos.
RMCT:	Rechazo Mediando por Células T.
RSL:	Revisión Sistemática de la Literatura.
SA:	Single Antigen.
SAm:	Sirolimus combinado con Ácido micofenólico.
SAmC:	Sirolimus combinado con Ácido micofenólico y Corticoesteroides.
T:	Tocilizumab.
TA:	Tacrolimus combinado con Azatioprina.
TAC:	Tacrolimus.
TAm:	Tacrolimus combinado con Ácido micofenólico.
TAmC:	Tacrolimus combinado con Ácido micofenólico y Corticoesteroides.
TAC:	Tacrolimus combinado con Azatioprina y Corticoesteroides.
TE:	Tacrolimus combinado con Everolimus.
TEC:	Tacrolimus combinado con Everolimus y Corticoesteroides
TFG:	Tasa de Filtración Glomerular.
TR:	Trasplante de riñón o renal.
TRR:	Terapia de Reemplazo Renal.
TS:	Tacrolimus combinado con Sirolimus.
TSC:	Tacrolimus combinado con Sirolimus y Corticoesteroides.
VO:	Vía Oral.
VI:	Vía intravenosa.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido riñón

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 llevar a cabo el posicionamiento de fármacos inmunosupresores empleados en las fases de inducción, mantenimiento y tratamiento de rechazo en pacientes con trasplante de riñón.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en el tratamiento de pacientes llevados a trasplante de riñón en sus fases de inducción, mantenimiento, así como en el tratamiento del rechazo agudo del injerto mediado por anticuerpos.

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

Enfermedad Renal Crónica

Definición

La enfermedad renal crónica (ERC), es una patología compleja, no trasmisible, prevenible, progresiva, silenciosa, asintomática hasta sus etapas avanzadas y multifactorial, con implicaciones considerables en la sociedad por su alta incidencia, prevalencia, morbi-mortalidad, costos, detrimento en la calidad de vida, carga para el paciente, la familia y el sistema de salud y representa un evento en salud de alto costo (2–7). En el país, las principales causas de ERC las constituyen las enfermedades precursoras como la Hipertensión Arterial (HTA) y otros tipos de enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes mellitus tipo II y la uremia, entre otras enfermedades asociadas con la ERC como lo son las enfermedades autoinmunes, la insuficiencia renal aguda y el VIH (8).

Diagnóstico

La enfermedad renal crónica es el resultado de una suma de multimorbilidades que causan daño al riñón de forma crónica e irreversible cuando se han visto limitadas todas las terapias diagnósticas y de tratamiento de la enfermedad renal primaria. Esta se establece cuando disminuye el filtrado glomerular (FG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o cuando existe daño renal persistente por tres meses diagnosticado de forma directa por biopsia renal, o de manera indirecta con ayuda de la microalbuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas, alteraciones secundarias a patología tubular, anomalías estructurales detectadas por pruebas de imagen o historia de trasplante de riñón (TR) (2–7) .

Clasificación

La ERC se clasifica en cinco categorías o estadios en función del filtrado glomerular (FG) que se ve deteriorado en los tres últimos grados de la enfermedad. La proteinuria es el factor pronóstico modificable más potente de progresión de ERC (9). La ERC podría calificarse según su gravedad, la forma de diagnóstico, según su tratamiento y de acuerdo a su pronóstico (9).

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica

Clasificación por severidad				
Estadio	Descripción	TFG (mL/min/1,73m ²)	Términos relacionados	Clasificación por tratamiento

1	Daño renal con TFG normal o ↑	>90	Albuminuria, proteinuria, hematuria	Receptor de TR
2	Daño renal con TFG leve ↓	60-89	Albuminuria, proteinuria, hematuria	
3	Moderada, TFG leve ↓	30-59	IRC, IRTe	
4	Severa TFG ↓	15-29	IRC, IRTa, Pre-ERT	
5	Fallo renal	<15 (o diálisis)	Falla renal, uremia, ER estadio terminal	

Abreviaturas: TFG: tasa de filtración glomerular; IRC: insuficiencia renal crónica; IRTe: insuficiencia renal temprana; IRTa: insuficiencia renal tardía; ERET: enfermedad renal en estadio terminal; TR: trasplante renal.

Tomado de: (9).

Epidemiología

La ERC es un problema de salud pública que afecta a uno de cada diez adultos en el mundo (10). De acuerdo con el Estudio de Carga Global de la Enfermedad de 2010, la enfermedad pasó al puesto 18 como causa de muerte más frecuente después de haber estado en el puesto 27 en 1990; así mismo, se reportó como la tercera causa que mayor cantidad de años de vida perdidos genera por muerte prematura (11).

En Estados Unidos los casos nuevos de ERC se duplicaron en los mayores de 65 años entre 2000 y 2008. La prevalencia de personas de más de 60 años con ERC pasó de 18,8% en 2003 a 24,5% en 2006, pero se mantuvo por debajo del 0,5% en aquellos de 20 a 39 años (12).

En el Estudio de Carga Global de la Enfermedad de 2017, esta enfermedad pasó al puesto 6 como causa de muerte más frecuente después de haber estado en los puestos 9 en 2007 y 27 en 1990ⁱ; con una diferencia del 47,4% entre 2007 y 2017. En términos de muertes prematuras pasó de la posición 11 en 2007 al lugar 9 en 2017ⁱ y su incremento fue del 29,5% (11).

Según el último informe de la Cuenta de Alto Costo, para el 2020 un total de 152.354 nuevos casos de ERC fueron reportados en Colombia, mostrando una disminución del 14,79% en el número de casos con respecto al año inmediatamente anterior. Una frecuencia de 55,36% fue observada en mujeres y la edad promedio de los

casos incidentes fue de 62,13 años (DE +/- 15,33). El 53,48% de los pacientes con ERC estaban en estadio 1 y 2 y el 37,69% de los casos estaban en estadios 3, 4 y 5, siendo mayor la frecuencia en estadio 3.

El mismo informe, muestra que la prevalencia de la ERC en Colombia es de 1,70 por cada 100 habitantes y es mayor en mujeres que en hombres, aunque ha mostrado una disminución desde el año 2017 en ambas poblaciones. De los 849.874 casos prevalentes el 39,75% se encontraban en estadios 1 y 2, y la mayor frecuencia está en estadio 3 (43,42%) (13).

Tratamiento

El tratamiento de la ERC está enfocado en la nefroprotección, el manejo hidrosalino y de las comorbilidades asociadas como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, acidosis metabólica e hiperuricemia; en las etapas finales es necesaria la Terapia de Reemplazo Renal (TRR) para compensar los daños metabólicos de los pacientes y asegurarles una mayor sobrevida (6,7,9,14–16).

Trasplante de riñón

En Colombia la donación y trasplante de órganos y tejidos se encuentran enmarcados dentro del Decreto 2493 de 2004 (17) por el cual se reglamentan parcialmente las Leyes 9ª de 1979 y 73 de 1988 en relación con los componentes anatómicos y la Ley 1805 de 2016 por medio de la cual se modifican la ley 73 de 1988 y la ley 919 de 2004 en materia de donación de componentes anatómicos y se dictan otras disposiciones (18). En cuanto a órganos sólidos, el marco legal permite el trasplante de corazón, pulmones, hígado, riñones, intestino, páncreas y se permite el trasplante combinado de órganos cuando el receptor así lo requiera.

Los trasplantes por tipo de órganos más frecuentes en el país según el Sistema Nacional de Información en Donación y Trasplantes RedDataINS son los de riñón, hígado, corazón y pulmón que pueden ser obtenidos tanto de donantes cadavéricos como de donantes vivos según el órgano. Para el año 2020 se realizaron en Colombia un total de 517 trasplantes de riñón (TR), de los cuales 397 fueron con donante cadavérico y 120 con donante vivo. Con relación a los trasplantes combinados de riñón con otros órganos, se realizó un trasplante riñón-corazón con donante cadavérico, cinco trasplantes de riñón–hígado, cuatro de ellos con donante cadavérico y cuatro trasplantes de riñón–páncreas, todos realizados con donante cadavérico, Tabla 2 (19).

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

Órgano	Donante Cadavérico	Donante vivo	Total
Riñón	397	120	517
Riñón - Corazón	1	0	1
Riñón - Hígado	4	1	5
Riñón – Hígado - Páncreas	0	0	0
Riñón Páncreas	4	0	4

Total	406	121	527
--------------	------------	------------	------------

Fuente: elaboración propia con información tomada de (3).

El decreto 2493 del 2004, establece que el trasplante es la “*utilización terapéutica de los órganos o tejidos humanos que consiste en la sustitución de un órgano o tejido enfermo, o su función, por otro sano procedente de un donante vivo o de un donante fallecido*” (17). El trasplante de riñón es la opción de tratamiento preferida para muchos pacientes que tienen o están desarrollando una enfermedad renal en etapa terminal y que están (o se someterán) a una terapia de diálisis crónica. Sin embargo, el trasplante no es el mejor tratamiento para todos los pacientes (20).

El procedimiento implica la colocación del aloinjerto de riñón en la fosa ilíaca derecha o izquierda y la anastomosis vascular, entre los vasos sanguíneos renales del donante y, usualmente, los vasos sanguíneos ilíacos externos del receptor. La reconstrucción urinaria es casi siempre llevada a cabo mediante ureteroneocistostomía (uréter del donante a la vejiga receptora), aunque en algunas ocasiones se opta por otros tipos de reconstrucción. La función inicial se ve reforzada por tiempos cortos de isquemia fría, tiempos cortos de recalentamiento (anastomosis) y repleción de volumen intravascular (20).

En Colombia el proceso de trasplante de órganos está liderado por la Coordinación Nacional de la Red de Donación y Trasplantes, creada por el Ministerio de la Protección Social en el año 2004. Está conformada por un conjunto de entidades relacionadas con procesos de donación y trasplante en el país. El Instituto Nacional de Salud (INS) como coordinador nacional de la Red de Donación y Trasplantes, realiza las funciones de la Coordinación Nacional de la Red, que están establecidas por el artículo 5 del Decreto 2493 de agosto de 2004 (21).

La asignación de órganos se realiza con base en los resultados consignados en el documento “Criterios de asignación para trasplante renal en Colombia del año 2018”, Tabla 3 (22) donde se estableció el cumplimiento de las recomendaciones que fueron acogidas por un consenso de expertos e incluye:

Tabla 3. Criterios de asignación de órganos

Condiciones de obligatorio cumplimiento		
1	Tipificación de HLA (locus A, B, C, DR y DQ)	Para donantes y receptores adultos y pediátricos
2	Determinación PRA cualitativo PRA cuantitativo, prueba de Single Antígeno (<i>antígeno aislado</i>).	Realizando determinación de incompatibilidades aceptables de acuerdo a cada paciente.
3	Seguimiento del riesgo inmunológico a receptores activos en lista de espera.	Paciente altamente sensibilizado: PRA cuantitativo o PRA virtual o PRA calculado y antígeno aislado. Paciente sensibilizado: PRA cuantitativo o PRA virtual o PRA calculado y antígeno aislado Paciente no sensibilizado: PRA cualitativo
4	Realizar seguimiento inmunológico al receptor enlistado	Al menos una vez al año durante el tiempo en lista de espera y ante eventos sensibilizantes
5	La categorización de estado compasivo	Se realizará mediante certificado del nefrólogo del grupo de trasplantes y certificado del nefrólogo de la unidad de diálisis. En caso de duda la Coordinación

Nacional o Regional podrá pedir un tercer concepto a un par clínico.

Lista de ítems puntuados para la asignación de riñón

Establecidos de acuerdo al siguiente orden:

1. Nivel geográfico
2. Grupo sanguíneo
3. Compatibilidad HLA
4. Edad
5. Edad receptores pediátricos
6. Estado compasivo
7. Antecedente donante vivo
8. Tiempo en lista de espera

Abreviaturas: HLA: Human Leucocyte Antigen; PRA: Panel Reactive Antibody

Fuente: elaboración propia basada en información reportada en (22)

El trasplante de riñón (TR) es el tratamiento de elección para las personas que padecen enfermedad renal en etapa terminal, dada la mejoría que los pacientes logran en su condición clínica y en la calidad de vida posterior al procedimiento (23,24). Los pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido, como el de riñón, requieren tratamiento inmunosupresor de por vida para prevenir el rechazo del órgano implantado o la pérdida del mismo (24), por ello es importante antes de administrar una terapia inmunosupresora valorar la eficacia y potencial de toxicidad de la misma, así como individualizar en ciertos casos el tratamiento (25).

El manejo de la inmunosupresión en trasplante de órganos no tiene una pauta única y no hay un consenso entre la comunidad científica internacional; sin embargo, si hay una tendencia evidente a combinar fármacos y a establecer protocolos de manejo en los centros hospitalarios y grupos de trasplante, de acuerdo con la evidencia relacionada a incidencia de rechazo y supervivencia (26).

Los principales problemas que deben manejarse en el paciente trasplantado son el rechazo y la infección (23). Para evitar el primero, se realiza una inmunosupresión del paciente, la cual induce una tolerancia donante específica con la cual se quiere lograr el objetivo inmunosupresor sin que se alteren las defensas del huésped ni se aumente la susceptibilidad a las infecciones con cualquier tipo de microorganismo (20), por lo tanto "el grado de inmunosupresión requerido en cada paciente varía considerablemente en función del órgano trasplantado y el tiempo desde el trasplante" (23).

El principal objetivo de la inmunosupresión consiste en controlar una respuesta inmune indeseable, evitando las complicaciones de la inmunodeficiencia (27) y el éxito de la terapia inmunosupresora radica en encontrar un balance en la sobrevida, por tanto, se deben prescribir fármacos a unas dosis lo suficientemente altas para suprimir el rechazo sin poner en peligro la salud del receptor (28).

La inmunosupresión es muy importante durante el período inicial postrasplante cuando hay una alta incidencia de rechazo temprano. En las etapas posteriores, se produce la "adaptación del injerto", lo que resulta en tasas de rechazo muy bajas observadas en los pacientes con terapia de mantenimiento (28).

La terapia de inducción, brinda una inmunosupresión que es administrada en el periodo perioperatorio y post operatorio inmediato y se caracteriza por ser a corto plazo e intensa (26). La terapia de mantenimiento, normalmente emplea varios fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción, pero que tienen un objetivo común que es atenuar la respuesta inmunitaria al aloinjerto en el periodo post operatorio. La elección de los fármacos a ser empleados se realiza en muchos casos de manera individualizada según el tipo de órgano trasplantado y las características del paciente. Con respecto a las dosis empleadas, éstas deben ser ajustadas para evitar el rechazo y los efectos adversos. Es usual, que en la fase temprana posterior al trasplante se empleen mayores dosis, las cuales se van ajustando gradualmente durante el primer año para minimizar la toxicidad de algunos medicamentos empleados en esta terapia (26). Los medicamentos que históricamente se empleaban en la fase de mantenimiento fueron la azatioprina con corticosteroides; éstos fueron reemplazados desde los años 80 por la Ciclosporina y a día de hoy se han incorporado los inhibidores de la calcineurina (ICN) los cuales frecuentemente, son combinados con micofenolato de mofetilo o un inhibidor de mTOR (everolimus o sirolimus), con el objeto de permitir la administración de dosis más bajas (26).

Para el TR los protocolos de inmunosupresión consisten inicialmente en la inducción, con el fin de disminuir la probabilidad de rechazo agudo siguiente al trasplante e implica niveles altos de inmunosupresión, iniciados en el periodo inmediatamente posterior al trasplante, cuando el riesgo de rechazo es mayor (23,29). La terapia de inducción tiene el propósito de agotar o modular la respuesta de células T en el momento de la presentación del antígeno y está orientada a mejorar la eficacia de la inmunosupresión. Para esta fase se emplea un agente biológico ya sea un agente depletor de linfocitos o un antagonista del receptor de Interleuquina 2 (IL2-RA), el cual se administra en el momento del trasplante o inmediatamente después, con el objeto de prevenir el rechazo agudo (30). Algunos medicamentos que pueden usarse en esta fase son los corticoesteroides, Basiliximab, globulina anti timocitos de conejo (rATG) y Alemtuzumab entre otros (23,29,31).

Posterior a la fase de inducción viene una fase de mantenimiento en la cual se emplean medicamentos de larga duración. Al inicio de esta fase, la cual tiene por objetivo asegurar la viabilidad del injerto y prevenir el rechazo agudo, se administran dosis altas de los medicamentos, especialmente en los tres primeros meses post trasplante donde la probabilidad de rechazo agudo es más alta, para posteriormente reducir las dosis (25,30). Los agentes inmunosupresores en esta fase son empleados en combinación para lograr una inmunosupresión suficiente, mientras se minimiza la toxicidad asociada a algunos de los medicamentos empleados en esta fase (30). Clásicamente la terapia de mantenimiento incluye un anticalcineurínico (Ciclosporina A o Tacrolimus) asociado a un fármaco antiproliferativo (derivado de ácido micofenólico o inhibidor de mTOR) y esteroides (25,30), aunque la Azatioprina (23) y el Belatacept (24,28) también han sido empleados.

Dado los efectos secundarios que pueden generar los agentes inmunosupresores (principalmente malignidad e infección) y su relación con las dosis administradas, los protocolos actuales tienen como objetivo reducir esos efectos mediante la implementación de un régimen sinérgico, el cual permite reducir dosis para minimizar los efectos secundarios, pero manteniendo la eficacia debido al efecto sinérgico de los inmunosupresores (28).

Las estrategias de mantenimiento típicamente comprenden dos o tres agentes en diversas permutaciones. La combinación de tres fármacos es la más ampliamente empleada, seguidos de una terapia doble (32). La mayor cantidad de ensayos clínicos en inmunosupresión de trasplante renal, se ha centrado en el uso óptimo de seis terapias (ICN, azatioprina, ácido micofenólico, inhibidores de mTOR, prednisona y belatacept) en varias combinaciones (32), sin embargo, el régimen inmunosupresor inicial estándar que se recomienda actualmente y que proporciona una excelente efectividad y buena tolerabilidad en la mayoría de los pacientes, consta de la combinación de un ICN (preferiblemente TAC, alternativamente CIC); un ácido micofenólico (ya sea MFM o MFS) y un esteroide (ya sea prednisolona o prednisona) como terapia de mantenimiento. Con respecto a la terapia de inducción, se recomienda preferiblemente BAS en pacientes con riesgo bajo y estándar (moderado), y globulina anti-timocítica en pacientes de alto riesgo (28).

“El régimen con múltiples medicamentos, refleja el estándar actual de atención para la mayoría de receptores en todo el mundo y puede modificarse según las necesidades locales y el riesgo inmunológico del paciente. Este régimen probablemente cambie a medida que se desarrollen nuevos fármacos inmunosupresores y nuevos regímenes de tratamiento. Adicionalmente, cualquier régimen farmacológico deberá adaptarse a las necesidades individuales del paciente según la aparición de efectos secundarios, falta de eficacia o requisitos basados en protocolos” (28).

La asociación Europea de Urología en su guía de trasplante renal del 2020, da la recomendación fuerte a favor de: *“realizar la profilaxis del rechazo inicial con una terapia combinada de un inhibidor de la calcineurina (preferiblemente tacrolimus), micofenolato, esteroides y un agente de inducción (ya sea basiliximab o globulina anti-timocitos)”* (28).

En Colombia, la Cuenta de Alto Costo en su informe sobre ERC del 2020, reporta que la terapia inmunosupresora en receptores de trasplante renal funcional estuvo compuesta por tres medicamentos en el 59,28% de los casos y por dos medicamentos en el 35,58%. Un 2,48% recibió más de cuatro medicamentos. Los medicamentos más empleados fueron el micofenolato (88,26%), el tacrolimus (69,39%) y la prednisona-prednisolona (68,48%). En menor proporción se emplearon medicamentos como la ciclosporina, belatacept, rituximab, basiliximab, everolimus, sirolimus y azatioprina.

El esquema de tratamiento más usado que emplea dos medicamentos fue micofenolato y tacrolimus (53,00%) y el que emplea tres medicamentos fue el micofenolato, tacrolimus y prednisona/prednisolona, (70,57%).

En el 2020, los esquemas con dos o tres medicamentos, más empleados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Esquemas terapia de mantenimiento en Colombia, año 2020.

Número de Medicamentos	Combinación de medicamentos	Frecuencia de uso (%)
3	TAC + MIC + P/MP	92,03%
	BEL + MIC + P/MP	2,75%
	TAC + EVE + P/MP	1,65%
	Otras combinaciones	3,57%
2	MIC + TAC	71,83
	TAC + P/MP	11,97%
	MIC + P-MP	9,15%
	Otras combinaciones	7,04%

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MIC: Micofenolato; P/MP: Prednisona/Metilprednisona; BEL: Belatacept; EVE: Everolimus

Fuente: elaborado a partir de informe CAC.

Finalmente, existe el tratamiento de rechazo, que consiste en una terapia corta y agresiva en el momento de presentarse rechazo agudo (23). Es importante tener en cuenta que el diagnóstico del rechazo agudo se realiza por biopsia de tejido que es el estándar de oro y empleando los criterios de Banff (33), los cuales reconocen dos categorías que son, el rechazo mediado por células T (RMCT) y el rechazo mediado por anticuerpos (RMAc). Dentro del RMCT encontramos el rechazo agudo y crónico, con relación al RMAc, su clasificación no ha sufrido cambios significativos y se identifican tres categorías que son: C4d sin rechazo, RMAc agudo y RMAc crónico (34).

Las estrategias de tratamiento del rechazo difieren de acuerdo al tipo de rechazo y la agresividad de la terapia inmunosupresora dependerá de la severidad de las lesiones diagnosticadas (33). Para el tratamiento del RMCT (agudo), generalmente se emplea como primera línea metilprednisolona IV (28), con dosis entre 250 mg y 1 g (34), especialmente en lesiones Banff I; para lesiones Banff II y III, se requiere terapia para depletar células T y se emplea globulina anti timocítica de conejo a dosis de 1,5 mg/kg (33). En caso de rechazo severo se emplea una intensificación de las dosis de metilprednisolona y para el resistente a corticosteroides se incorpora el uso de globulina antitimocitos de conejo (23,28) y se sugiere hacer recambio de los medicamentos de terapia de mantenimiento de la siguiente forma: Ciclosporina a Tacrolimus y/o Azatioprina a Micofenolato (28).

Por otro lado, para el tratamiento del RMAc (agudo), la guía KDIGO 2009 recomienda el tratamiento con corticosteroides y mantener una adecuada terapia de mantenimiento con Micofenolato y Tacrolimus (28). Otros mencionan que el tratamiento se basa en la eliminación de anticuerpos circulantes, disminución de la formación de estos, y en la reducción de la alorrespuesta y la activación del complemento (34).

En los últimos años, el recambio plasmático terapéutico, ha sido considerado como el tratamiento de elección para el RMAc (agudo) y adicionalmente, en los esquemas de tratamiento se incorpora el uso de inmunoglobulinas como inmunomodulador adyuvante al final de los recambios plasmáticos y el rituximab, el cual, se ha postulado como un medicamento prometedor para el tratamiento de RMAc de tipo agudo (33,34). También se han estudiado medicamentos como el bortezomib, el eculizumab y el inhibidor de la estearasa C1, mostrando resultados en el tratamiento de RMAc (33).

El tratamiento para cada momento de supresión del TR puede variar tanto en función al objetivo planteado por el grupo de trasplante (esquema con esteroides, esquema libre de esteroides) (30), como a las características propias del receptor (edad, riesgo inmunológico, retrasplante, neoplasias, anticuerpos-donante específicos, multimorbilidades) y del injerto obtenido (riñones de donante vivo, riñones de criterios estándar, riñones de criterios expandidos) (25).

Generalmente, la terapia de inmunosupresión se basa en el riesgo inmunológico del receptor del trasplante y en algunos factores del donante. Usualmente, los receptores de bajo riesgo inmunológico reciben terapia inicial con un bloqueador del receptor de IL-2 (basiliximab), un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), micofenolato de mofetilo y esteroides perioperatorios (20). Los receptores de riesgo inmunológico intermedio, reciben terapia cuádruple con un bloqueador del receptor de IL-2 (basiliximab), un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), prednisona y micofenolato de mofetilo (20) y finalmente, los candidatos a trasplante con alto riesgo inmunológico reciben una terapia cuádruple que consiste en una globulina antitimocitos (Thymoglobulin®), un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), prednisona y micofenolato de mofetilo (20).

La Tabla 5 describe de acuerdo a los diferentes tipos de riesgo inmunológico establecidos en trasplante renal, un ejemplo de tratamiento sugerido y basado en la combinación de medicamentos más empleada a nivel mundial, para fase de inducción y de mantenimiento de primera línea. Se debe tener en cuenta que se pueden emplear otras combinaciones de medicamentos de acuerdo a otras características clínicas y condiciones tanto del paciente como del donante que justifican su uso.

Tabla 5. Ejemplo de tratamiento según riesgo inmunológico

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
Esquema sugerido Terapia inicial 1. Inhibidor de interleuquina (Basiliximab)	Esquema sugerido Terapia cuádruple: 1. Inhibidor de IL (Basiliximab) 2. Inhibidor de la calcineurina	Esquema sugerido Terapia cuádruple 1. Inmunosupresor selectivo (globulina anti timocitos de conejo, rATG)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
2. Inhibidor de calcineurina (Ciclosporina o Tacrolimus) 3. Micofenolato de mofetilo 4. Esteroides peri operatorios	(Tacrolimus o Ciclosporina) 3. Prednisona 4. Micofenolato de mofetilo.	2. Inhibidor de calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus) 3. Prednisona 4. Micofenolato de mofetilo.
Terapia sugerida para Fase de Inducción (inmunosupresión intraoperatoria)		
Riesgo bajo Dosis	Riesgo moderado Dosis	Riesgo alto Dosis
1. Basiliximab 20 mg IV día 0 del TR, intra-operatorio. 2. Metilprednisolona 125 mg IV intra-operatorio	1. Basiliximab 20 mg IV día 0 del TR, intra-operatorio. 2. Metilprednisolona 125 mg IV intra-operatorio	1. Globulina anti timocitos de conejo (rATG) 5 mg/kg intra operatoria 2. Metilprednisolona 500 mg IV día 0 con primera dosis de rATG 3. Iniciar Tacrolimus de liberación Inmediata en día 0 tan pronto como el paciente tolera la VO.
Terapia Sugerida Fase de Mantenimiento (inmunosupresión postoperatoria)		
Riesgo bajo Dosis	Riesgo moderado Dosis	Riesgo alto Dosis
1. Basiliximab 20 mg IV en día 4 del trasplante 2. Metilprednisolona 125 mg IV día 1, sin más esteroides. 3. Cuando el paciente tolere la VO, comenzar con tacrolimus de liberación INMEDIATA 0,075 mg / kg / dosis VO dos veces al día. 4. Ajustar para un nivel mínimo de 10 a cg/ mL (ensayo TMS). 5. Si no puede tomar tacrolimus por vía oral, aplicar IV (administrar 1/4 de la dosis por VO).	1. Basiliximab 20 mg IV en día 4 del trasplante 2. Metilprednisolona 125 mg día 1, después prednisona 60 mg día 2, disminuya en 10 mg diarios hasta 20 mg diarios. Disminuya la prednisona según el centro primario de trasplante. 3. Cuando paciente tolere VO, comience tacrolimus de liberación INMEDIATA 0.075 mg/kg/dosis VO dos veces al día. 4. Ajuste para un nivel mínimo de 10 a 12 mcg/mL (ensayo TMS). 5. Si no puede tomar tacrolimus por vía oral, aplicar IV (administrar 1/4 de la dosis por VO).	1. Globulina anti-timocitos (rATG) 1.5 mg/kg x 3 días (Max. 6 mg/kg dosis total). 2. Reevalúe diariamente Metilprednisolona 125 mg día 1, luego prednisona 60 mg día 2, disminuya gradualmente en 10 mg diarios hasta 20 mg diarios. Disminuya la prednisona según el centro de trasplante primario. 3. Cuando paciente tolere VO, comience tacrolimus de liberación INMEDIATA 0.075 mg/kg/dosis VO dos veces al día. 4. Ajuste para un nivel mínimo de 10 a 12 mcg/mL (ensayo TMS). 5. Si no puede tomar tacrolimus por vía oral, aplicar IV (administrar 1/4 de la dosis por VO).
Micofenolato de mofetilo, 1 gramo VO dos veces al día, tan pronto como el paciente pueda tomar medicamentos VO		

Abreviaturas: PRA: Panel Reactive Antibodies. DSA: Donor Specific Antibodies- rATG: (En inglés rabbit anti thymocyte). TMS: Tandem Mass Spectrometry. IV: intravenosa. VO: vía oral. rATG: rabbit Anti thymocyte globulin.

Fuente: elaboración propia con información tomada de (20)

Cuando hay donantes de alto riesgo (donantes con alto riesgo de inducir retraso en la función del injerto), el uso temprano de inhibidores de la calcineurina (ICN) en el receptor de TR puede aumentar el riesgo de función retardada del injerto (DGF: *delayed graft function*), por lo que en estos casos se evita el uso de los ICN y se sugiere una terapia como se ve en la Tabla 6. Los factores de riesgo para catalogar a un donante como donante de alto riesgo, incluyen edad del donante mayor de 60 años, daño renal agudo y tiempo prolongado de isquemia fría del órgano a donar (20).

Tabla 6. Esquema de inmunosupresión con donante de alto riesgo

Donante de alto riesgo (DCE: Donante con criterios expandidos)	
Inmunosupresión intraoperatoria	Globulina anti-timocitos (rATG): 1mg/kg Metilprednisolona 500 mg IV día 0 con la primera dosis de rATG Retardar inicio de Tacrolimus si hay función retardada del injerto

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Immunosupresión postoperatoria	Globulina anti-timocitos (rATG): 1 mg/kg (Max. 3 a 4.5 mg/kg dosis total depende del estado clínico). Evaluar diariamente. Metilprednisolona 125 mg en día 1, después Prednisolona 60 mg en día 2, incrementar 10 mg diarios hasta 20 mg. NOTA: Detenga los esteroides si el paciente tiene más tiempo con riesgo de FRI y bajo riesgo inmunológico Cuando se establezca la función renal, iniciar Tacrolimus de liberación INMEDIATA 0,075 mg / kg / dosis VO dos veces al día. Ajuste para un nivel mínimo de 10 a 12 mcg / mL (ensayo TMS)
--------------------------------	--

Micofenolato de mofetilo, 1 gramo VO dos veces al día, tan pronto como el paciente pueda tomar medicamentos VO.

Abreviaturas: TMS: *Tandem Mass Spectrometry*. IV: intravenosa. VO: vía oral. rATG: *rabbit Anti thymocyte globulin*. FRI: función retardada del injerto o DGF del inglés *delayed graft function*.

Fuente: elaboración propia con información tomada de (20)

Posterior al trasplante, se requiere obtener un equilibrio entre el efecto del medicamento inmunosupresor y la respuesta inmunológica del receptor con el objetivo de evitar la presencia de infecciones, por ello, previo a la administración de la terapia inmunosupresora, es necesario valorar la efectividad y potencial toxicidad de la misma, así como individualizar en ciertos casos el tratamiento. Sin embargo, actualmente no hay un consenso universal sobre el mejor régimen inmunosupresor a utilizar (25).

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, donde se brinda información relacionada con el abordaje terapéutico empleado en las fases de inducción, mantenimiento y rechazo en TR, se construyó el listado preliminar de medicamentos y las combinaciones propuestas para cada una de las fases, con lo cual se formuló la pregunta preliminar (definida con el experto clínico del grupo desarrollador) y se llevó a cabo el proceso de refinamiento a través del primer panel de expertos para definir la pregunta en su versión final. El listado preliminar, incluyó todos los medicamentos (aprobados y no aprobados por el INVIMA) sobre los cuales se encontró evidencia de uso en las tres fases de tratamiento de TR, con el objeto de mostrar una revisión exhaustiva y completa del tema.

2.1 Pregunta de investigación preliminar

A continuación, en la Tabla 7 se presenta la pregunta de investigación preliminar para el posicionamiento de inmunosupresores empleados en las fases de inducción,

mantenimiento y tratamiento de rechazo en pacientes con trasplante de riñón. Esta pregunta de investigación fue formulada con base en la evidencia proveniente de GPC y de literatura que brinda evidencia de los medicamentos que actualmente se están empleando en el tratamiento farmacológico de TR. Sin embargo, se informa que solo harán parte del posicionamiento terapéutico aquellos fármacos que cuenten con indicación y aprobación por parte del INVIMA para ser empleados en el manejo de TR. Los corticosteroides, se exceptúan de lo anterior, dado que actualmente cuentan con aprobación y una indicación generalizada de uso sistémico más no tienen una especificación concreta de uso.

Tabla 7. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO de inmunosupresores empleados en las fases de inducción, mantenimiento y tratamiento de rechazo en pacientes con trasplante de riñón

Población	Pacientes adultos, receptores de trasplante de riñón, con diferente riesgo inmunológico, trasplantados con riñones provenientes de donante vivo o cadavérico o de donante con criterios estándar o criterios expandidos.		
Intervención (Tratamientos)	Terapia de inmunosupresión de:		
	Fase de Inducción	Fase de Mantenimiento	Tratamiento Rechazo Agudo
	Anticuerpo policlonal: - Inmunoglobulina Anti timocítica (conejo) Anticuerpo monoclonal: - Basiliximab - Alemtuzumab Corticosteroides: - Metilprednisolona (IV) Combinaciones Anticuerpo Policlonal + Corticosteroide Anticuerpo Monoclonal + Corticosteroide	Inhibidores de Calcineurina: - Ciclosporina - Tacrolimus Antimetabolitos: - Micofenolato mofetilo - Micofenolato sodio - Azatioprina Inhibidores de quinasa mTOR - Sirolimus - Everolimus Bloqueador selectivo de coestimulación de células T - Belatacept Corticosteroides: - Prednisolona Prednisona Combinaciones - ICN + Antimetabolito con y sin Corticosteroide	Anticuerpo policlonal: - Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) Corticosteroides: - Metilprednisolona Anticuerpo monoclonal: - Rituximab (Inmunoglobulinas): - Inmunoglobulina IV Continuar terapia de mantenimiento Combinaciones por tipo de rechazo Mediado por células T - Corticosteroide - Anticuerpo policlonal - Anticuerpo policlonal + Corticosteroide

		<ul style="list-style-type: none"> - ICN + imTOR con y sin Corticosteroide - imTOR + Antimetabolito con y sin Corticosteroide - Bloqueador coestimulación de Células T + Antimetabolito + Corticosteroide - Bloqueador coestimulación de Células T + Antimetabolito 	<p>Mediado por anticuerpos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticosteroide - Anticuerpo policlonal - Anticuerpo policlonal + Corticosteroide - Inmunoglobulina IV - Anticuerpo policlonal + Inmunoglobulina IV
Comparador(es)	Entre esquemas en cada una de las fases		
Desenlaces	Efectividad	Seguridad	
	<ul style="list-style-type: none"> - Rechazo agudo celular a 1 año - Rechazo agudo mediado por anticuerpos a 1 año - Supervivencia del injerto a 1, 5 y 10 años - Tasa de filtración glomerular (TFG) - Necesidad de cambio de terapia (intolerancia al medicamento) - Trasplante 	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Infección por CMV - Infección por BK virus - Otras infecciones - Neoplasias - Diabetes mellitus - Dislipidemia - Proteinuria - Alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómito) - Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) - Osteopenia - Hipertensión 	

Abreviaturas: IV: intravenosa. imTOR: inhibidores de la quinasa mTOR. ICN: inhibidores de calcineurina. TFG: tasa de filtración glomerular. DM: Diabetes mellitus. TR: trasplante de riñón. CMV: Citomegalovirus. DSA: *Donor Specific Antibodies*.

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 terapéutico de fármacos inmunosupresores empleados en las fases de inducción, mantenimiento y tratamiento de rechazo en pacientes con trasplante de riñón.

2.2.1.2 Metodología

Se realizó un panel virtual de valoración de posicionamiento terapéutico el 23 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 (cuatro médicos internistas con especialidad en nefrología y experiencia en el manejo de pacientes trasplantados), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). En el documento adjunto 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. Específicamente se abordó la inclusión de rechazo agudo mediado por células T, tratamiento de rechazo crónico, inclusión de población pediátrica, inclusión de alemtuzumab, daclizumab y deflazacort. Como conclusión de este proceso deliberativo formal, se llegó a los siguientes acuerdos.

No realizar un ejercicio de posicionamiento para el tratamiento de rechazo agudo mediado por células T (RMCT), dado que el tratamiento de primera línea se realiza con Metilprednisolona IV junto con una adecuada terapia de mantenimiento de base; para el caso de rechazo agudo mediado por células T resistente a esteroides, se emplea una intensificación de la terapia de mantenimiento, aumentar la dosis de corticosteroide y el empleo de agentes depletors de células T (28). Adicionalmente, el uso de medicamentos está indicado según los hallazgos encontrados en la biopsia renal y clasificados según los criterios de Banff, donde está indicado el uso de metilprednisolona IV (28), con dosis entre 250 mg y 1 g (34), especialmente en

lesiones Banff I y para lesiones Banff II y III, una terapia para depletar células T como la globulina anti timocítica de conejo a dosis de 1,5 mg/kg (33). Teniendo en cuenta lo anterior, cada uno de los medicamentos (Metilprednisolona IV y globulina antitimocítica de conejo) empleados para manejo de rechazo agudo mediado por células T (RMCT) tiene una indicación clara de uso, la cual no da lugar a posicionar estos dos medicamentos.

Tampoco realizar posicionamiento para el tratamiento de rechazo crónico dado que las recomendaciones dadas por las guías no contemplan un esquema terapéutico definido, sino medidas que incluyen un monitoreo clínico y pruebas de laboratorio permanente y guiado por expertos clínicos, cambios en los estilos de vida del paciente y mejora en la adherencia al tratamiento de mantenimiento (28); por otro lado, de acuerdo con el juicio de los expertos clínicos del grupo desarrollador y asistentes al panel de definición de alcance, algún tratamiento farmacológico en esta fase puede ser de más riesgo para el paciente que el mismo rechazo crónico en sí.

La población no incluirá pacientes pediátricos, por varias razones. Una de ellas es que aunque los resultados de los ensayos de evaluación de medicamentos en trasplante renal de adulto se emplean para ayudar a guiar el tratamiento en pacientes pediátricos, las terapias inmunosupresoras deben modificarse debido a los requisitos de dosis únicas ajustadas al peso corporal del paciente y a los efectos clínicos de estos agentes en la población infantil, tales como el impacto en el crecimiento y desarrollo, especialmente dado por el uso de corticosteroides (35).

Por otro lado, el metabolismo pediátrico genera una capacidad de metabolismo diferente por lo cual la dosificación de medicamentos inmunosupresores debe ser diferente; en este sentido, los estudios de farmacocinética han sido valiosos para ajustar las dosis de inmunosupresión en niños (36).

Teniendo en cuenta lo anterior, hay una distinción importante entre el tratamiento inmunosupresor en niños dado por esas diferencias metabólicas de los medicamentos, el cual puede variar significativamente, siendo diferente al de los adultos, en especial en niños menores de 2 años. Por otro lado, la farmacocinética de algunos medicamentos es de especial atención en adolescentes y jóvenes puesto que esta cambia con la edad y presenta diferencias con la del adulto, lo que lleva a que se requieran cambios en las dosis y en la frecuencia de suministro de inmunosupresores en estas poblaciones (37).

Adicionalmente, dado el objetivo del tratamiento inmunosupresor, las características únicas del sistema inmunológico pediátrico también deben ser tenidas en cuenta y por ello se han abordado en estudios mecanicistas (36).

Balani et al en una publicación del 2021 sobre los avances y controversias en la terapia de inmunosupresión para trasplante renal en el paciente pediátrico, revisó las indicaciones, mecanismos de acción, eficacia, dosis y perfiles de efectos secundarios de los agentes inmunosupresores disponibles para el trasplante renal pediátrico, y concluyó que se requieren más estudios para definir combinaciones óptimas de agentes inmunosupresores para el trasplante de riñón pediátrico (38).

Teniendo en cuenta las razones previamente expuestas, 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. La opinión de los expertos es que el tema de posicionamiento de medicamentos inmunosupresores en trasplante renal pediátrico debe ser abordado desde un racional y escenario diferente al de adultos y debe ser acompañado de expertos en trasplante renal pediátrico dada las condiciones especiales de la población, por lo que esta población no hará parte de este ejercicio.

Finalmente, los medicamentos alemtuzumab, daclizumab y deflazacort no serán incorporados en este posicionamiento. En Colombia, el alemtuzumab actualmente cuenta con un registro sanitario en trámite de renovación con indicación aprobada para el "Tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico". Aunque hay evidencia de que este fármaco ha sido empleado en algunos estudios como terapia de inducción en trasplante renal, no cuenta con indicación INVIMA y la *Food & Drug Administration* (FDA) (39) tampoco lo ha aprobado para esta indicación; por otro lado, la *European Medicines Agency* (EMA) tampoco tiene aprobado su uso en TR y adicionalmente para la marca Lemtrada (alemtuzumab) (40) aunque está autorizada para esclerosis múltiple, tiene una notificación de seguridad del paciente y ha recomendado restringir su uso en pacientes con esclerosis múltiple, debido a informes de efectos secundarios raros pero graves, incluida la muerte. La marca MabCampth (alemtuzumab) (41) actualmente está retirada del uso en la Unión Europea. Por su lado, el daclizumab, no hará parte del posicionamiento dado que no se encuentra disponible en el país y no cuenta con indicación de uso en TR.

El deflazacort, aunque está disponible en el país y tiene registro INVIMA, tiene una indicación para uso como terapia corticosteroide sistémica, y según la opinión de expertos no es de uso en adultos y se emplea más en población pediátrica, en donde el uso de corticosteroides, que ha sido una terapia fundamental en el trasplante renal de adultos y de niños, está asociado en esta población con una morbilidad significativa especialmente por la desfiguración corporal y el retraso de crecimiento, casi de manera general, en niños. Teniendo en cuenta lo anterior, el uso de varias estrategias se han empleado para minimizar o evitar los efectos adversos de estos medicamentos y una de ellas es el uso del deflazacort (42).

El deflazacort, un análogo de la oxazolona de prednisolona, presenta menos efectos secundarios sobre los huesos y el metabolismo de la glucosa. Estudios realizados previamente han demostrado que sustituir la metilprednisona por el deflazacort resulta en una mejora significativa en el crecimiento, en la inmunosupresión y en la dislipoproteinemia observada en niños después de un trasplante renal (43). Schärer, et al. 2000 (44), mencionan en su estudio que el deflazacort es un medicamento seguro y bien tolerado en pacientes pediátricos después de TR y ha mostrado mejora relativa de la obesidad y mineralización ósea.

Los datos reportados por Ferraris et al. 2002(43), sugieren que la sustitución de deflazacort por metilprednisona en la fase de mantenimiento en niños que han recibido un TR, podría prevenir la pérdida de altura, la pérdida excesiva de hueso y la acumulación de grasa; así como llevar a una mejoría en los niveles de lipoproteínas de estos niños (43).

Adicionalmente a la opinión de los expertos con relación al uso del deflazacort, las GPC y los documentos de evidencia relacionados con tratamiento en TR que fueron consultados previo a la formulación de la pregunta PICO, no mencionan, indican o sugieren el uso de deflazacort en pacientes adultos y aunque se propuso al panel de expertos incluirlo en las combinaciones de medicamentos presentadas en el prime panel esta no fue aceptada por todas las razones expuestas previamente.

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.

La población objetivo del posicionamiento en TR estará conformada por adultos (hombres y mujeres mayores de 18 años de edad) con diferentes niveles de riesgo inmunológico (alto, moderado y bajo), trasplantados (denominados receptores) con riñones provenientes de donante vivo o cadavérico o de donante con criterios estándar o expandidos.

El decreto 2493 de 2004 (17) establece que:

- **Receptor:** *“Es la persona en cuyo cuerpo se trasplantan o implantan componentes anatómicos”, y*
- **Donante:** *“Es la persona a la que durante su vida o después de su muerte, por su expresa voluntad o por la de sus deudos, se le extraen componentes anatómicos con el fin de utilizarlos para trasplante o implante en otra persona, con objetivos terapéuticos. La voluntad de donación expresada en vida por una persona, solo puede ser revocada por ella misma y no podrá ser sustituida después de su muerte por sus deudos”*

El manejo de la inmunosupresión en trasplante renal no es una práctica única para todos y muchos factores influyen la selección de un determinado esquema de tratamiento, en donde el principal objetivo debe ser mantener un equilibrio que permita prevenir el rechazo y evitar la sobre inmunosupresión; la elección de un esquema de tratamiento debe ser guiado por factores como la eficacia global, sumado al riesgo individual de tipo inmunológico y médico de los pacientes (32).

También es importante tener en cuenta que un paciente candidato a trasplante renal puede sensibilizarse hacia su donante cuando éste ha tenido una previa exposición a antígenos humanos leucocitarios (HLA, del inglés *Human Lekocyte Antigen*) no propios, principalmente mediante circunstancias tales como el embarazo, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes previos (45). Por lo tanto, existen

diferentes grados de sensibilización en este grupo de pacientes, que se catalogan como riesgo inmunológico en el paciente candidato a TR.

A continuación se describen las características relacionadas con los diferentes niveles de riesgo inmunológico de los pacientes (receptores) que reciben un trasplante de riñón, así como la clasificación de los de diferentes tipos de donantes, las cuales permitirán definir más claramente la población que hace parte de este posicionamiento.

Las guías KDIGO (del inglés: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) estratifican a los receptores como de riesgo inmunológico alto o bajo, según el riesgo de rechazo que estos tengan. Un receptor de alto riesgo es aquel paciente que está típicamente sensibilizado (ha desarrollado anticuerpos contra antígenos específicos del sistema HLA) y por ende debe recibir un tratamiento más potente que le disminuya el riesgo de rechazar el órgano trasplantado, por otro lado, el paciente de bajo riesgo, no presenta sensibilización o tiene un grado muy bajo de ella (32).

La guía clínica para trasplante renal del BD *Transplant* (20), 2021 define a los receptores según su riesgo inmunológico como:

Bajo riesgo inmunológico: receptores de primer trasplante, con anticuerpos reactivos al panel PRA <20% y ningún anticuerpo específico de donante. También incluye receptores de trasplantes que no han rechazado enérgicamente un trasplante anterior (no durante el primer año) y que tienen menos de 20% de anticuerpos reactivos al panel y sin anticuerpos específicos del donante (20).

Riesgo inmunológico intermedio: receptores de trasplantes con PRA entre 20% y el 80% y sin anticuerpos específicos del donante (20).

Alto riesgo inmunológico: receptores de trasplantes que han rechazado uno o más trasplantes de forma agresiva (durante el primer año posterior al trasplante), o cualquier receptor con un PRA > 80% (20).

Los donantes de órganos se clasifican en donantes vivos o donantes fallecidos. Según el decreto 2493 de 2004 (17) un donante vivo se define como: *“Es aquella persona que conoce con certeza la totalidad de los riesgos que puedan generarse dentro del procedimiento y que cumpliendo los requisitos establecidos en el presente decreto efectúa la donación en vida de aquellos órganos o parte de ellos, cuya función es compensada por su organismo de forma adecuada y segura”*. Por otro lado, un donante fallecido *“Es aquel que ha fallecido bien sea por muerte encefálica o por cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias y a quien se le pretende extraer componentes anatómicos con fines de trasplantes o implantes”*.

La primera clasificación codificada de donantes de riñón, se implementó en octubre de 2002 e incluyó dos grupos que pretendían reflejar la calidad del órgano. Bajo este esquema los riñones provenientes de donantes fallecidos se clasificaron en dos grupos: donante de criterios estándar y donante de criterios expandidos (46,47).

Un donante de criterios estándar clásico, es por ejemplo un paciente de sexo masculino de 35 años de edad sin antecedente de hipertensión o diabetes y para quien la causa de muerte fue un accidente en vehículo motorizado. En la práctica clínica, aquellos donantes que no cumplan los criterios para donante de criterios expandidos y de quien la donación se produjo después de la muerte cerebral es llamado donante de criterios estándar (46).

La red de obtención y trasplante de órganos (OPTN del inglés *Organ Procurement and Transplantation Network*) estableció una definición formalizada para un riñón “marginal” en el año 2002 e introdujo el término de donante con criterios expandidos (48), o también llamado de criterios ampliados y se define como aquel que, en el momento de la muerte, tiene entre 50 a 59 años o > de 60 años y tiene dos de los siguientes tres criterios (46):

- (1) La causa de la muerte fue un accidente cerebrovascular;
- (2) historia preexistente de hipertensión sistémica; y
- (3) creatinina sérica terminal 1,5 mg / dl.

Los criterios para definición de un donante con criterios expandidos se basó en la presencia de variables que aumentaban el riesgo de falla del injerto en un 70% (Índice de Riesgo Relativo:1,70) en comparación con un donante con criterios estándar (48).

El trasplante con donante vivo ha surgido dada la escasez de órganos que existe, por lo tanto el uso de órganos se ha extendido más allá del uso con órganos provenientes de parientes biológico (48).

Este posicionamiento terapéutico abarcará los grupos farmacológicos de anticuerpos policlonales (Inmunoglobulina anti timocitos de conejo), inhibidores de interleuquina (Basiliximab), bloqueadores selectivos de coestimulación de células T (Belatacept), antimetabolitos (Micofenolato de mofetilo, Micofenolato de sodio, y Azatioprina), inhibidores de quinasa mTOR (Sirolimus y Everolimus), inhibidores de calcineurina (Ciclosporina y Tacrolimus), bloqueador selectivo de la coestimulación de células T (Belatacept) ya sea en combinación con o sin glucocorticoides (Metilprednisolona, Prednisolona y Prednisona); empleados en el manejo de fase de inducción y fase de mantenimiento. Por tanto, se incluirán medicamentos, que cuentan con registro sanitario vigente para su comercialización en Colombia y con indicación INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos) aprobados para uso en trasplante de órganos sólidos. La fase de tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos (RMACs) no hará parte del posicionamiento terapéutico debido a que los medicamentos para los cuales se encontró evidencia y que fueron propuestos en la pregunta PICO preliminar, no cuentan con indicación INVIMA para uso en TR, pese a que algunos de ellos cuentan con registro sanitario, sin embargo dado a que su uso se ha demostrado en varias publicaciones científicas se realizará un ejercicio de síntesis de evidencia en tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos, donde se incluirán medicamentos que estén disponibles en el país y que cuenten con registro INVIMA, pero sin indicación específica para uso en trasplante renal y que tengan resultados

en trasplante renal basados en evidencia científica, tales como el Rituximab (otros agentes anineoplásicos-anticuerpos monoclonales), Bortezomib, (Otros agentes antineoplásicos-inhibidores del proteasoma), Eculizumab (Inhibidores selectivos-inhibidor del complemento), Tocilizumab (Inhibidores de interleuquina), Inmunoglobulina humana IV (Anti-infecciosos de uso sistémico-inmunoglobulinas) y el inhibidor de la estearasa C1 (otros agentes hematológicos-fármacos usados en angioderma hereditario). Si bien estos últimos no hacen parte del ejercicio de posicionamiento terapéutico, puesto que este está restringido a intervenciones con indicación aprobada para la condición en estudio, sí son un sustrato importante para lograr la recuperación de evidencia sobre efectividad y seguridad de las intervenciones incluidas y con aprobación INVIMA, ya que median las comparaciones indirectas de interés para este informe.

2.3 Pregunta de investigación final

La pregunta de investigación, a partir 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 del tratamiento farmacológico en la fase de inducción, fase de mantenimiento y terapia de rechazo en receptores adultos de trasplante de órgano sólido riñón?

2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en la Tabla 8 en el formato PICOT.

Tabla 8. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO

Población	Pacientes adultos, receptores de trasplante de riñón, con diferente riesgo inmunológico (alto, moderado, bajo), trasplantados con riñones provenientes de donante vivo o cadavérico o de donante con criterios estándar o criterios expandidos.		
Intervención (Tratamientos)	Terapia de inmunosupresión de:		
	Fase de Inducción	Fase de Mantenimiento	Tratamiento Rechazo Agudo mediado por anticuerpos*
	Anticuerpo policlonal: - Inmunoglobulina Anti timocítica (conejo) Anticuerpo monoclonal: - Basiliximab	Inhibidores de Calcineurina: - Ciclosporina - Tacrolimus Antimetabolitos: - Micofenolato de mofetilo	Anticuerpo monoclonal: - Rituximab Anti infecciosos de uso sistémico (Inmunoglobulinas): - Inmunoglobulina IV

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

	<p>Corticosteroides: - Metilprednisolona (IV)</p> <p>Combinaciones Anticuerpo Policlonal + Corticosteroide Anticuerpo Monoclonal + Corticosteroide</p>	<p>- Micofenolato de sodio - Azatioprina</p> <p>Inhibidores de quinasa mTOR - Sirolimus - Everolimus</p> <p>Bloqueador selectivo de coestimulación de células T - Belatacept</p> <p>Corticosteroides: - Prednisolona o Prednisona</p> <p>Combinaciones - ICN + Antimetabolito con y sin Corticosteroide - ICN + imTOR con y sin Corticosteroide - imTOR + Antimetabolito con y sin Corticosteroide - Bloqueador coestim Células T + Antimetabolito + Corticosteroide - Bloqueador coestimulación de Células T + imTOR con y sin corticosteroide</p>	<p>Otros: - Bortezomib - Eculizumab - Tocilizumab - Inhibidor de esterasa C1</p> <p>Continuar terapia de mantenimiento</p> <p>Combinaciones Rechazo mediado por anticuerpos - Anticuerpo policlonal - Inmunoglobulina IV - Otros</p>
Comparador(es)	Entre esquemas en cada una de las fases.		
Desenlaces	Efectividad		Seguridad
	<p>Críticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rechazo agudo celular a 1 año - Rechazo agudo mediado por anticuerpos a 1 año - Supervivencia del injerto a 1, 5 y 10 años - Tasa de filtración glomerular (TFG) a 1, 3, 5 y 7 años - Calidad de vida - Supervivencia del pacientes a 1, 5 y 10 años 	<p>Críticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Infección por CMV - Infección por BK virus - Otras infecciones - Otras neoplasias - Diabetes mellitus (DM) por TR - Dislipidemias post TR - Proteinuria significativa (mayor a 1 g) - Alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómito) - Desenlaces cardiovasculares mayores 	

		<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de cambio de terapia (intolerancia al medicamento) - Fracturas
	Importantes	Importantes
	<ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de pacientes que desarrollan de novo DSA post TR 	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) - Necrosis avascular - Hipertensión arterial post TR

Abreviaturas: IV: intravenosa. imTOR: inhibidores de la quinasa mTOR. ICN: inhibidores de calcineurina. TFG: tasa de filtración glomerular. DM: Diabetes mellitus. TR: trasplante de riñón. CMV: Citomegalovirus. DSA: Donor Specific Antibodies.

Nota: * Se deja incluida la fase de rechazo mediado por anticuerpos para orientar la búsqueda de información de evidencia en esta fase que hace parte del manejo terapéutico en TR, aunque no se posicionaron los medicamentos debido a que no cuentan con indicación INVIMA de uso en TR.

Fuente: elaboración propia

2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos

- Tratamiento de rechazo agudo mediado por células T (RMCT)
- Tratamiento de rechazo crónico
- Pacientes pediátricos
- Alemtuzumab, daclizumab y deflazacort

2.4 Objetivo

Desarrollar el posicionamiento terapéutico de fármacos inmunosupresores empleados en las fases de inducción, mantenimiento y tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos en pacientes con trasplante de riñón, mediante un proceso que incluye evaluación de efectividad, seguridad, evaluación de costo-efectividad y las valoraciones y preferencias de los prescriptores.

3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características

En esta sección se incluye la información relacionada con todos los principios activos que cuentan con indicación aprobada por INVIMA en trasplante de riñón. Las opciones que hacen parte del ejercicio de posicionamiento terapéutico final fueron definidas en las secciones anteriores y se hacen explícitas en la sección 2.3.1 pregunta de investigación en formato PICO.

3.1 Generalidades del grupo terapéutico

La prolongación de la supervivencia del órgano trasplantado es una prioridad clínica (49). 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 (50).

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 (51). Actualmente, la inmunosupresión farmacológica es refinada, pero persiste el riesgo de promover infecciones y tumores malignos (52).

Los grupos de fármacos más importantes que se utilizan en trasplante de órgano sólido – riñón son (51,53):

- Inhibidores de calcineurina: ciclosporina y tacrolimus.
- Antimetabolitos: azatioprina y ácido micofenólico.
- Inhibidores de mTOR: sirolimus y everolimus.
- Agentes biológicos: anticuerpo policlonal (como inmunoglobulina antitimocítica de conejo), anticuerpo monoclonal (como basiliximab), proteína de fusión (belatacept).
- 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* (51,52). 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 (51). La nefrotoxicidad supone un problema de tratamiento grave (52).
- 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 (51–53). 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 (51).

Tanto la ciclosporina como el tacrolimus se administran por vía oral o por infusión intravenosa. Debido al riesgo de anafilaxia, la administración intravenosa de estos fármacos debe reservarse para pacientes que no toleran la administración oral o en quienes esta vía está contraindicada (53). Las concentraciones

mínimas de tacrolimus o ciclosporina en sangre total se controlan de forma rutinaria entre los receptores de trasplante de riñón para lograr la dosificación adecuada y evitar la sobreinmunosupresión y la toxicidad del fármaco (54).

Antimetabolitos:

- La azatioprina es un antimetabolito purínico derivado de la 6-mercaptopurina. En 1961 se utilizó por primera vez como inmunosupresor, e hizo posible la práctica de alotrasplante de riñón (51). La dosis se reduce en caso de leucopenia y ocasionalmente por trombocitopenia (52).
- 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* (52). El micofenolato de mofetilo y el micofenolato de sodio se utilizan como agentes inmunosupresores. El micofenolato de mofetilo es un profármaco que se hidroliza completamente en el hígado a ácido micofenólico, su metabolito farmacológicamente activo. Las tabletas de micofenolato de sodio de liberación retardada liberan la fracción activa, el ácido micofenólico, en el intestino delgado (53).

Inhibidores de mTOR:

- El sirolimus, llamado antiguamente rapamicina, es un macrólido fúngico producido por *Streptomyces hygroscopicus* con mecanismo de acción diferente a tacrolimus. Es necesario medir cuidadosamente sus niveles sanguíneos (51,52).
- 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 (51). Este fármaco tiene propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas (53).

Glucocorticoides:

- Los glucocorticoides son coadyuvantes útiles en el tratamiento inmunosupresor. Estos fármacos se introdujeron como inmunosupresores en la década de 1960 y se suelen combinar con otros inmunosupresores para prevenir y tratar el rechazo de trasplantes. Los efectos secundarios de los glucocorticoides, en especial la cicatrización deficiente y la predisposición a las infecciones, obligan a reducir la dosis lo más rápidamente posible. En el tratamiento del rechazo agudo se administra metilprednisolona por vía intravenosa en pulsos inmediatamente después de diagnosticar los signos iniciales de rechazo. Esta estrategia no es eficaz en el rechazo crónico (51,52). La prednisona y prednisolona se administran por vía oral. La prednisona es una molécula inactiva que se metaboliza en el hígado a prednisolona (51,53).

Agentes biológicos:

- Los anticuerpos policlonales y monoclonales contra antígenos de superficie de linfocitos se han usado de forma generalizada para evitar y combatir el rechazo de un órgano trasplantado. La inmunoglobulina antitimocítica de conejo es una globulina y purificada obtenida del suero de conejos inmunizados con timocitos de seres humanos. Cuando el suero de animales que se han hecho inmunes a los

linfocitos del hospedador se inyecta en el receptor, se suprime la inmunidad celular contra el injerto. Otro tratamiento más selectivo es el basiliximab, este fármaco se dirige contra la cadena alfa del receptor de IL-2, que solo se expresa en las células T recién activadas (51,52).

- El belatacept es una proteína de fusión soluble formada por un dominio extracelular modificado del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano (CTLA-4) unido a una porción (región bisagra en los dominios CH2-CH3) del fragmento Fc de un anticuerpo inmunoglobulina G1 humana. Este agente inmunosupresor es un bloqueador selectivo de la coestimulación de células T (53,55).

Al inicio del trasplante o para tratar el rechazo establecido se necesita una mayor inmunosupresión que durante el tratamiento a largo plazo (51).

La terapia inmunosupresora se puede dividir en regímenes de inducción y mantenimiento. La terapia de inducción se administra en el momento del trasplante o alrededor del procedimiento; su objetivo es prevenir el rechazo agudo y minimizar los agentes inmunosupresores de mantenimiento, así como su toxicidad asociada. Generalmente, la terapia de inducción consiste en anticuerpos biológicos (inmunoglobulina antitimocítica de conejo, basiliximab) y glucocorticoides en dosis altas. La terapia de mantenimiento se suele iniciar en el momento del trasplante y se continúa a largo plazo. Los regímenes de mantenimiento en trasplante renal pueden incluir glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina (ICN), agentes antimetabolitos, inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR), o bloqueadores selectivos de la coestimulación de células T (belatacept). En algunos casos se intentan reducir los glucocorticoides o utilizar protocolos sin glucocorticoides entre los pacientes que han recibido terapia de inducción. Sin embargo, los protocolos sin glucocorticoides pueden aumentar el riesgo de rechazo crónico y en la mayoría de los pacientes se continúa indefinidamente con glucocorticoides en dosis bajas. Después de 6 a 12 meses del trasplante, los regímenes de inmunosupresión generalmente se mantienen estables, excepto si existe una razón específica para su modificación, como infección, neoplasia maligna o toxicidad por fármacos o efectos adversos (54).

El rechazo mediado por anticuerpos es la causa más común de falla del aloinjerto. La prevención y el tratamiento de la lesión mediada por anticuerpos requieren una combinación de estrategias para inhibir el desarrollo, la maduración y la actividad de las células B. Uno de los objetivos principales del tratamiento es eliminar los anticuerpos específicos del donante. El tratamiento óptimo del rechazo agudo mediado por anticuerpos no es claro. Los pacientes con rechazo agudo mixto (mediado por células T y por anticuerpos) deben recibir tratamiento para las dos condiciones. Por lo tanto, se puede adicionar inmunoglobulina antitimocítica de conejo al régimen de tratamiento del rechazo agudo mediado por anticuerpos (56).

La mayor parte de los adelantos en trasplante pueden atribuirse a fármacos concebidos para inhibir las respuestas de los linfocitos T. En consecuencia, el rechazo agudo mediado por los linfocitos T ocasiona cada vez menos problemas, en tanto que las respuestas mediadas por linfocitos B, como el rechazo mediado por anticuerpos, se han vuelto más evidentes. Por eso, en la actualidad se están

considerando varios fármacos, tanto biológicos como de síntesis química con efectos específicos en los linfocitos B, para utilizarse en el trasplante (51).

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) (57) para los siguientes grupos:

- Inmunosupresores selectivos (ver Figura 1).
- Inhibidores de interleuquina (ver Figura 1).
- Inhibidores de calcineurina (ver Figura 1).
- Otros inmunosupresores (ver Figura 1).
- Glucocorticoides (Corticosteroides de uso sistémico, monoterapia) (ver Figura 2).

Adicionalmente, se realizó la verificación en la base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (58) de los medicamentos con indicación aprobada en Colombia en trasplante de riñón.

Los requisitos para incluir una tecnología en el posicionamiento terapéutico de trasplante renal 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.

Algunos de los medicamentos inmunosupresores identificados en la revisión ATC no se incluyeron en el posicionamiento terapéutico debido a que, si bien se comercializaron en Colombia con indicación aprobada por el INVIMA en trasplante renal o trasplante de órgano sólido, actualmente no están disponibles en el país. Este es el caso de muromonab-CD3, inmunoglobulina antitimocítica (equina) y daclizumab, ya que sus registros sanitarios se encuentran vencidos (58).

En el grupo de inmunosupresores selectivos (L04AA) se identificaron los siguientes medicamentos disponibles en Colombia con indicación aprobada en trasplante de riñón: inmunoglobulina antitimocítica (conejo), ácido micofenólico (tanto micofenolato de mofetilo como micofenolato de sodio), sirolimus, everolimus, y belatacept. En cuanto a everolimus, la indicación en trasplante de riñón se restringe a “pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado” (58). En el grupo de inhibidores de interleuquina (L04AC) se identificó el medicamento basiliximab, que se encuentra disponible en el país con indicación aprobada en trasplante renal de novo. El grupo de inhibidores de calcineurina (L04AD) está formado por tres medicamentos, dos de ellos disponibles en el país con indicación aprobada por INVIMA para trasplante de riñón: ciclosporina y tacrolimus. El grupo de otros inmunosupresores (L04AX) incluye ocho 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 riñón, la literatura recomienda la administración intravenosa de dosis altas de glucocorticoides (p. ej. metilprednisolona) en la fase de inducción (59) y rechazo agudo mediado por células T (60), así como la administración oral de glucocorticoides en la fase de mantenimiento (p. ej. prednisona) (61). Por lo tanto, los glucocorticoides de administración intramuscular 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” (58), lo que permitiría usarlos en esta condición de salud.

En la Tabla 9 se presentan en detalle los medicamentos que conforman los grupos terapéuticos empleados en el tratamiento de trasplante de riñón con indicación aprobada por INVIMA.

Tabla 9. Principios activos evaluados según clasificación ATC

Grupo terapéutico	Principio Activo	Código ATC
Inmunosupresores selectivos (L04AA)	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	L04AA04
	Ácido micofenólico ¹	L04AA06
	Sirolimus	L04AA10
	Everolimus	L04AA18
	Belatacept	L04AA28
Inhibidores de interleuquina (L04AC)	Basiliximab	L04AC02
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 (57).

¹ En el principio activo ácido micofenólico se agrupan los medicamentos micofenolato de mofetilo y micofenolato de sodio.

Si bien el deflazacort fue identificado dentro de los glucocorticoides disponibles en Colombia con indicación INVIMA general (terapia corticosteroide), 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 no incluida 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 algunos (prednisona o prednisolona, y metilprednisolona) tienen evidencia de uso en esta indicación específica; otras alternativas como betametasona, dexametasona, deflazacort, hidrocortisona o glucocorticoides de administración intramuscular no cuentan con estudios específicos en esta condición. Posteriormente, dichos hallazgos fueron validados con expertos clínicos quienes aseguran que estas otras moléculas no se usan en la práctica diaria. Por tal razón, en adelante se presenta la información para los glucocorticoides con evidencia en trasplante de riñón, 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 en trasplante de riñón, como se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. 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.
Micofenolato de sodio	L04AA06	En asociación con ciclosporina y corticoides.
Sirolimus	L04AA10	<ul style="list-style-type: none"> En un esquema con ciclosporina y corticosteroides. El retiro de ciclosporina puede ser considerado 2 a 4 meses después del trasplante en pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado. Pacientes con alto riesgo inmunológico: se recomienda que sirolimus se utilice en combinación con tacrolimus y corticoesteroides o ciclosporina y corticoesteroides para el primer año después del trasplante.
Everolimus	L04AA18	Debe utilizarse en asociación con ciclosporina en microemulsión y con corticosteroides.
Belatacept	L04AA28	En combinación con inducción con basiliximab, micofenolato mofetilo y corticosteroides.
Basiliximab	L04AC02	Debe utilizarse concomitantemente con inmunosupresión basada en ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de registros sanitarios del INVIMA (58).

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

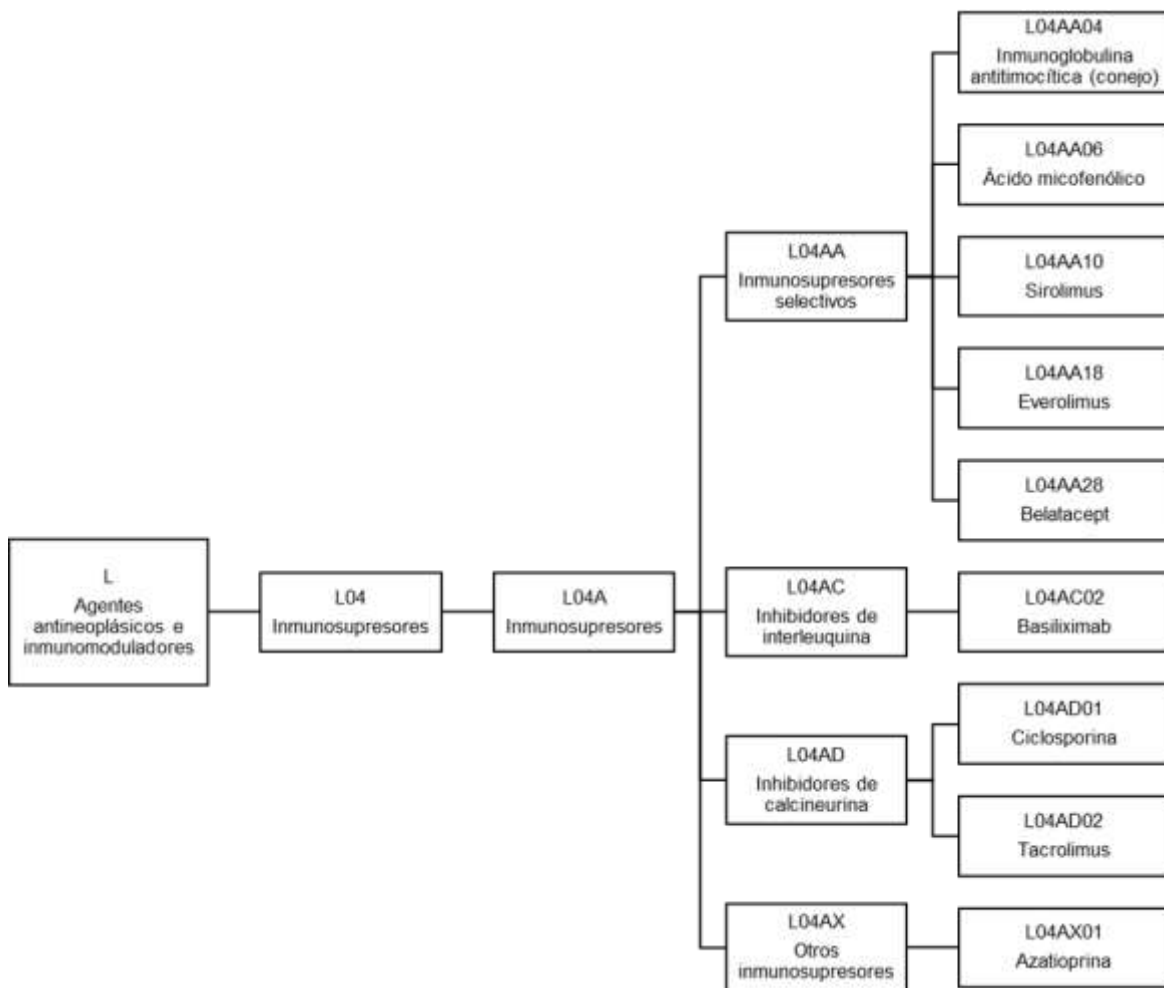
- Anticuerpos policlonales:
 - Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

- Bloqueador selectivo de la coestimulación de células T:
 - Belatacept
- Antimetabolitos:
 - Ácido micofenólico
 - Azatioprina
- Inhibidores de quinasa mTOR:
 - Sirolimus
 - Everolimus

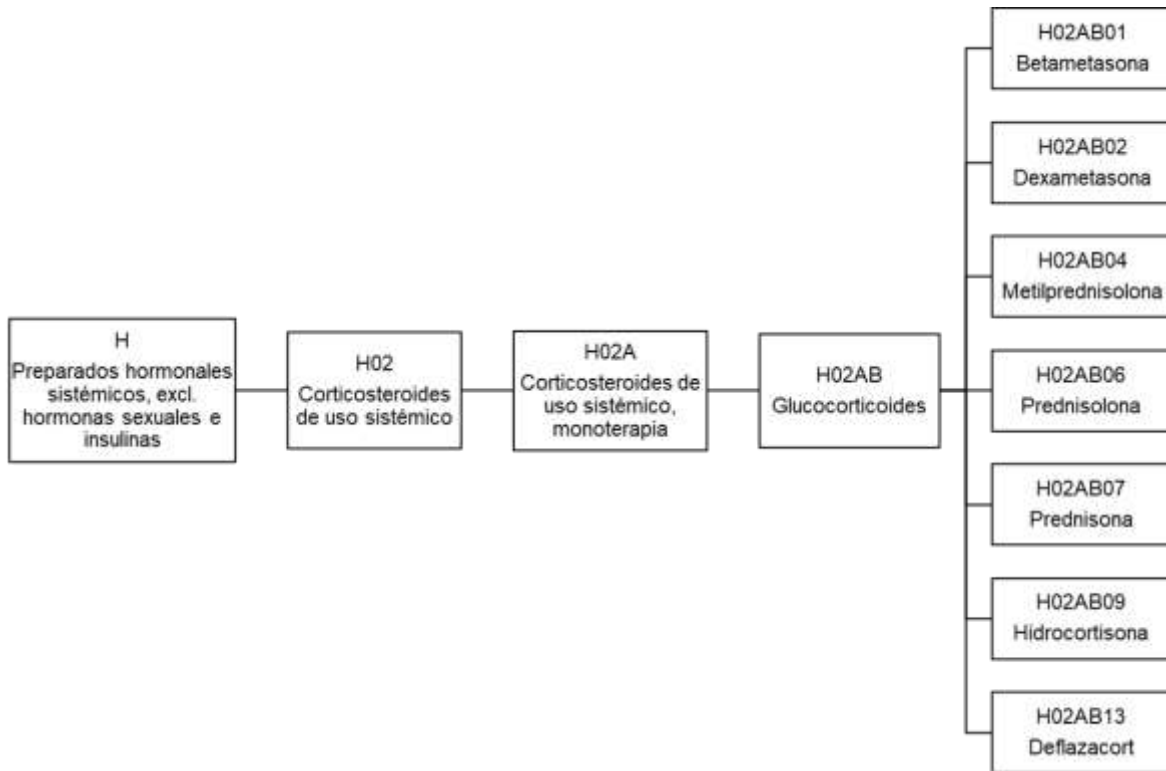
En la Figura 1y Figura 2 se presenta la clasificación ATC de los principios activos empleados en el tratamiento de trasplante de riñón con indicación aprobada por INVIMA. En el caso de los glucocorticoides se presentan los principios activos de administración intravenosa y oral disponibles en Colombia.

Figura 1. Medicamentos con indicación INVIMA en trasplante de riñón 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 (57).

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



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Norwegian Institute of Public Health (57).

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 riñón ni son incluidos en el ejercicio de posicionamiento, se consideran de interés clínico; por lo que se describen brevemente en la Tabla 11. Cabe aclarar que la mención de estas tecnologías no es una recomendación del uso de las mismas en la práctica clínica.

Tabla 11. Medicamentos sin indicación aprobada por INVIMA en trasplante de riñón

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

Principio Activo	ATC OMS	Indicación INVIMA armonizada
Bortezomib	L01XG01	<p>Mieloma múltiple:</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia combinada para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Tratamiento de mieloma múltiple en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. <p>Linfoma de células del manto:</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia combinada para el tratamiento con linfoma de células del manto en pacientes que previamente no han recibido tratamiento. Bortezomib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Tratamiento de linfoma de células del manto en pacientes que han recibido cuando menos una terapia previa. Tratamiento con linfoma de células del manto en pacientes con recidiva.
Eculizumab	L04AA25	<p>Eculizumab está indicado para el tratamiento de los pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUA).
Tocilizumab	L04AC07	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato. Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX). Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con metotrexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.
Inhibidor de la esterasa C1	B06AC01	Tratamiento ataques agudos de angioedema hereditario (AEH), tipos I y II

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de registros sanitarios del INVIMA (58).

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 (55,62). 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 (55).

Basiliximab:

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) que actúa contra la cadena- α del receptor de interleuquina-2 (antígeno CD25); este receptor se expresa sobre la superficie de los linfocitos T activados como respuesta a estímulos antigénicos. El basiliximab se une específicamente y con gran afinidad al antígeno CD25 de los linfocitos T activados impidiendo la unión de la interleuquina-2 al receptor, que es una vía crítica para la proliferación de las células T en la respuesta inmune celular implicada en el rechazo de órganos. El bloqueo completo y consistente del receptor de interleuquina-2 se mantiene normalmente hasta 4 a 6 semanas después de la administración (53,55).

Belatacept:

Este fármaco se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno, bloqueando así la posterior coestimulación de los linfocitos T mediada por los CD28 (55). La interacción mediada por CD28 entre las células presentadoras de antígeno y las células T es necesaria para activar los linfocitos T. La estimulación de las células T da como resultado la producción y proliferación de citoquinas, mediadores del rechazo inmunológico asociado con el trasplante de riñón (53).

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 (51). En consecuencia, estos fármacos inhiben la activación de los linfocitos T (53).

Antimetabolitos:

La azatioprina es un antimetabolito purínico (51). 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 (55):

- 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 guanosa de novo, sin incorporación al ADN (53,55). 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 (51).

Inhibidores de quinasa mTOR:

Estos fármacos forman un complejo al unirse con la misma inmunofilina (FKBP-12) que el tacrolimus. Sin embargo, el complejo formado con FKBP-12 no afecta la actividad de la calcineurina, sino que se une a la proteína quinasa denominada blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR) y la inhibe. La proteína mTOR es una enzima fundamental en la progresión del ciclo celular. Los fármacos de este grupo inhiben la transducción de señales mediadas por interleuquina 2, lo que resulta en el bloqueo de la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. El sirolimus y el everolimus inhiben la activación y la proliferación de los linfocitos T y B por las citoquinas (51,62,63).

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 (51). 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 (64). 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 (53). 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 (51).

Los glucocorticoides se pueden clasificar según la duración de acción y la potencia antiinflamatoria. La prednisona, prednisolona y metilprednisolona son fármacos con duración de acción intermedia (12 a 36 horas). La potencia antiinflamatoria con respecto a hidrocortisona es 4 para prednisona y prednisolona y 5 para metilprednisolona (65).

3.4 Esquemas de dosificación

En la Tabla 12, se presentan los esquemas de dosificación en trasplante de riñón de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos de anticuerpos policlonales, inhibidores de interleuquina, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR, bloqueador selectivo de la coestimulación de células T, y glucocorticoides (50,53):

Tabla 12. Esquemas de dosificación en el tratamiento de trasplante de riñón

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación ²
Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	L04AA04	Inducción: <ul style="list-style-type: none"> • IV: 1,5 mg/kg/día durante 4 a 7 días; la primera dosis debe administrarse antes de la reperusión del riñón del donante. • Dosis acumulada: 3 a 6 mg/kg en dosis divididas según protocolo institucional (dosis sugerida por experto clínico).
Ácido micofenólico	L04AA06	<i>Micofenolato de mofetilo:</i> Mantenimiento: Oral: 1 g (rango: 500 mg a 1 g) dos veces al día como parte de un régimen de combinación apropiado. Dosis sugerida por experto clínico (vía oral): <ul style="list-style-type: none"> • En combinación con ciclosporina: 1500 a 2000 mg/día. • En combinación con tacrolimus: 1000 a 1500 mg/día.
		<i>Micofenolato de sodio:</i> Mantenimiento: Oral: 720 mg (rango: 360 a 720 mg) dos veces al día como parte de un régimen de combinación apropiado. Dosis sugerida por experto clínico (vía oral): <ul style="list-style-type: none"> • En combinación con ciclosporina: 1080 a 1440 mg/día. • En combinación con tacrolimus: 720 a 1080 mg/día.
Sirolimus	L04AA10	Mantenimiento: <ul style="list-style-type: none"> • Dosis inicial: 6 a 15 mg por vía oral en el día 1 posttrasplante.

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 (179).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación ²
		<ul style="list-style-type: none"> Dosis de mantenimiento: 2 a 5 mg por vía oral una vez al día a partir del día 2 postrasplante. Ajuste de dosis: en trasplante renal la dosis de sirolimus debe ajustarse en incrementos pequeños para mantener las concentraciones mínimas de 24 horas dentro del rango deseado según el riesgo y la terapia concomitante. La dosis debe ajustarse a intervalos de 7 a 14 días para tener en cuenta la vida media prolongada de sirolimus. Las concentraciones en sangre total no deben usarse como única base para el ajuste de la dosis (vigile los signos/síntomas clínicos, la biopsia de tejido y los parámetros de laboratorio). <p>Dosis de mantenimiento sugerida por experto clínico: 3 a 5 mg/día por vía oral.</p>
Everolimus	L04AA18	<p>Mantenimiento: Oral: Dosis inicial: 0,75 mg dos veces al día (en combinación con ciclosporina [dosis reducida] y un corticosteroide). Ajustar la dosis de mantenimiento si es necesario en un intervalo de 4 a 5 días en función de las concentraciones séricas, la tolerabilidad y la respuesta. Dosis sugerida por experto clínico (vía oral):</p> <ul style="list-style-type: none"> En combinación con ciclosporina: 0,75 mg c/12 horas. En combinación con tacrolimus: 1,5 mg c/12 horas.
Belatacept ³	L04AA28	<p>Mantenimiento: IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fase inicial: 10 mg/kg el día 1 (día del trasplante, antes de la implantación) y el día 5 (~ 96 horas después de la dosis del día 1), seguido de 10 mg/kg al final de la semana 2, semana 4, semana 8 y semana 12 después del trasplante. Fase de mantenimiento: 5 mg/kg cada 4 semanas (más o menos 3 días) comenzando al final de la semana 16 después del trasplante.
Basiliximab	L04AC02	<p>Inducción: IV: 20 mg en las 2 horas previas a la cirugía de trasplante, seguido de una segunda dosis de 20 mg 4 días después del trasplante.</p>
Ciclosporina	L04AD01	<p>Mantenimiento: Ajustar la dosis para lograr la concentración plasmática deseada.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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: 5 a 6 mg/kg/día o un tercio de la dosis oral como dosis única, infundida durante 2 a 6 horas. También se puede administrar como infusión dividida en 2 dosis diarias o como infusión continua (24 horas); las dosis varían de 3 a 7,5 mg/kg/día. Oral: Ciclosporina (modificada): 9 ± 3 mg/kg/día en 2 dosis divididas. Dosis usual de mantenimiento por vía oral (sugerida por experto clínico): 4 mg/kg/día en 2 dosis divididas. En combinación con imTOR: 2 mg/kg/día (dosis reducida).
Tacrolimus	L04AD02	<p>Mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> IV: Dosis inicial: 0,03 a 0,05 mg/kg/día como infusión continua. Oral:

³ La dosis de mantenimiento de belatacept a partir del segundo año es 5 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas. Esta dosis se usará para el cálculo de los costos de tratamiento.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Principios Activos	Código ATC	Esquema de dosificación ²
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Liberación inmediata: Dosis inicial: 0,2 mg/kg/día en combinación con azatioprina o 0,1 mg/kg/día en combinación con micofenolato de mofetilo; valorar hasta alcanzar las concentraciones en sangre mínimas objetivo. Administrar en 2 dosis divididas, cada 12 horas. ○ Liberación prolongada: Conversión de liberación inmediata a liberación prolongada: iniciar el tratamiento con liberación prolongada en una proporción de 1:1 (mg:mg) utilizando la dosis diaria total de liberación inmediata previamente establecida. Administrar una vez al día. ● Dosis usual de mantenimiento por vía oral (sugerida por experto clínico): 5 mg/día. En combinación con imTOR: 3 a 4 mg/día (dosis reducida).
Azatioprina	L04AX01	<p>Mantenimiento: Oral: 1 a 3 mg/kg (dosis habitual: 50 a 150 mg/día) una vez al día o 100 mg una vez al día (para pacientes <75 kg) o 150 mg (para pacientes ≥75 kg) una vez al día o 2 mg/kg/día con dosis ajustadas según la seguridad/tolerabilidad.</p>
Metilprednisolona ⁴	H02AB04	<p>Dosificación general: Terapia intensiva: 30 mg/kg por vía IV durante al menos 30 minutos y repetir cada 4 a 6 horas hasta un máximo de 72 horas.</p> <p>Inducción: Dosis usual: día 1: 500 mg, día 2: 250 mg, día 3: 125 mg (dosis sugerida por experto clínico).</p>
Prednisolona	H02AB06	<p>Dosificación general: Dosis usuales: 5 a 60 mg por día por vía oral.</p> <p>Mantenimiento (dosis sugerida por experto clínico): Dosis inicial: 30 mg/día por vía oral iniciando en día 4 postrasplante al finalizar administración de metilprednisolona IV. Luego reducir la dosis progresivamente así: semana 3: 20 mg/día, semana 4: 15 mg/día, semana 8: 10 mg/día, semana 12: 5 mg/día y continuar el tratamiento con esta dosis.</p>
Prednisona	H02AB07	<p>Mantenimiento: Como parte de un régimen inmunosupresor triple, se administra: Prednisona oral: 1 mg/kg/día (dosis máxima de 80 mg) durante los primeros tres días posteriores al trasplante, luego se reduce a 20 mg/día durante la primera semana, y se continúa la reducción de la dosis cada semana en 5 mg, lo que resulta en 15 mg/día durante una semana, 10 mg/día durante una semana y luego 5 mg/día (61).</p> <p>Dosis sugerida por experto clínico: Dosis inicial: 30 mg/día por vía oral iniciando en día 4 postrasplante al finalizar administración de metilprednisolona IV. Luego reducir la dosis progresivamente así: semana 3: 20 mg/día, semana 4: 15 mg/día, semana 8: 10 mg/día, semana 12: 5 mg/día y continuar el tratamiento con esta dosis.</p>

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Medicamentos a un clic, Lexicomp (50,53), y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

⁴ Se presenta la información para los glucocorticoides con evidencia para trasplante de riñón. 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 trasplante de riñón, ni tampoco hacen parte de la práctica clínica. Adicionalmente, tanto en Lexicomp como en Medicamentos a un clic (50,53) 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.

3.5 Efectos adversos

En la Tabla 13 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 interleuquina, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR, bloqueador selectivo de la coestimulación de células T y glucocorticoides (50,53,55).

Tabla 13. 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%).
	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 interleuquina		
Basiliximab	Muy frecuentes	Cardiovascular: edema periférico, hipertensión. Dermatológico: acné.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		<p>Endocrino y metabólico: hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipopotasemia, hipofosfatemia.</p> <p>Gastrointestinal: diarrea, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómito.</p> <p>Genitourinario: infección del tracto urinario.</p> <p>Hematológico y oncológico: anemia.</p> <p>Infeccioso: infección viral.</p> <p>Musculoesquelético: temblor.</p> <p>Respiratorio: disnea, infección de las vías respiratorias superiores.</p> <p>Sistema nervioso central: cefalea, dolor, insomnio.</p> <p>Varios: complicación posoperatoria de la herida, fiebre.</p>
	Frecuentes	<p>Cardiovascular: angina de pecho, arritmia cardíaca, dolor de pecho, fibrilación auricular, hipotensión, insuficiencia cardíaca, ruidos cardíacos anormales, taquicardia, trombosis.</p> <p>Dermatológico: enfermedad dermatológica, erupción cutánea, hipertricosis, prurito, úlcera dérmica.</p> <p>Endocrino y metabólico: acidosis, albuminuria, anasarca, aumento de glucocorticoides séricos, aumento de nitrógeno no proteico, aumento de peso, deshidratación, diabetes mellitus, hipercalcemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia.</p> <p>Gastrointestinal: agrandamiento del abdomen, candidiasis gastrointestinal, esofagitis, estomatitis, flatulencia, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, hiperplasia gingival, hernia, melena.</p> <p>Genitourinario: disfunción vesical, disuria, edema genital (masculino), enfermedad ureteral, hematuria, impotencia, oliguria, retención urinaria.</p> <p>Hematológicos y oncológicos: hematoma, hemorragia, hipoproteinemia, leucopenia, policitemia, púrpura, trombocitopenia.</p> <p>Infeccioso: enfermedad por citomegalovirus, infección por virus del herpes (simple y zóster), infección, sepsis.</p> <p>Musculoesquelético: artralgia, artropatía, calambres musculares, debilidad, dolor de espalda, dolor en las piernas, fractura ósea, mialgia, neuropatía, parestesia.</p> <p>Oftálmico: alteraciones visuales, cataratas, conjuntivitis.</p> <p>Renal: insuficiencia renal, necrosis tubular renal.</p> <p>Respiratorio: bronquitis, broncoespasmo, edema pulmonar, faringitis, neumonía, rinitis, sinusitis, tos.</p> <p>Sistema nervioso central: agitación, ansiedad, depresión, fatiga, hipoestesia, malestar, mareos, rigidez.</p> <p>Varios: lesiones accidentales, quiste.</p>
	Poco frecuentes	<p>Endocrino-metabólico: aumento de la glucosa plasmática en ayunas, diabetes (de nueva aparición), intolerancia a la glucosa.</p> <p>Hematológico y oncológico: síndrome de extravasación capilar, trastorno linfoproliferativo.</p> <p>Hipersensibilidad: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad (incluye broncoespasmo, disnea, edema pulmonar, erupción cutánea, estornudos, hipotensión, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, prurito, taquicardia, urticaria), síndrome de liberación de citocinas.</p>
Bloqueador selectivo de la coestimulación de células T		
Belatacept	Muy frecuentes	<p>Cardiovascular: edema periférico (34%), hipertensión (32%), hipotensión (18%).</p> <p>Endocrino y metabólico: hipopotasemia (21%), hiperpotasemia (20%), hipofosfatemia (19%), hiperglucemia (16%), hipocalcemia (13%), hipercolesterolemia (11%), trastorno del metabolismo de los lípidos (19%).</p> <p>Gastrointestinal: diarrea (39%), dolor abdominal (19%), estreñimiento (33%), náuseas (24%), vómito (22%).</p> <p>Genitourinario: disuria (11%), infección del tracto urinario (37%).</p> <p>Hematológicos y oncológicos: anemia (45%), leucopenia (20%).</p>

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		<p>Infecioso: enfermedad por citomegalovirus (11% a 13%), infección (72% a 82%, infección grave 24% a 36%), infección por hongos (18%), infección por virus del herpes (7% a 14%), influenza (11 %).</p> <p>Musculoesquelético: artralgia (17%), dolor de espalda (13%).</p> <p>Renal: aumento de creatinina sérica (15%), complicaciones del injerto (renal: 25%), hematuria (16%), proteinuria (16%).</p> <p>Respiratorio: disnea (12%), infección del tracto respiratorio superior (15%), nasofaringitis (13%), tos (24%).</p> <p>Sistema nervioso central: cefalea (21%), insomnio (15%).</p> <p>Varios: fiebre (28%).</p>
	Frecuentes	<p>Cardiovascular: complicación en el lugar de la fístula arteriovenosa (trombosis, <10%), fibrilación auricular (<10%).</p> <p>Dermatológico: acné (8%), alopecia (<10%), hiperhidrosis (<10%).</p> <p>Endocrino y metabólico: diabetes mellitus (de nueva aparición, 5% a 8%), hipomagnesemia (7%), hiperuricemia (5%).</p> <p>Gastrointestinal: dolor abdominal superior (9%), estomatitis (<10%; incluida estomatitis aftosa).</p> <p>Genitourinario: incontinencia urinaria (<10%).</p> <p>Hematológicos y oncológicos: hematoma (<10%), linfocela (<10%), neutropenia (<10%), neoplasia maligna (4%), neoplasia maligna de piel (no melanoma, 2%).</p> <p>Inmunológico: desarrollo de anticuerpos (2%).</p> <p>Infecioso: infección por poliomavirus (3% a 4%).</p> <p>Musculoesquelético: dolor musculoesquelético (<10%), temblor (8%).</p> <p>Renal: disfunción del trasplante de riñón (nefropatía crónica del injerto: <10%), enfermedad renal (estenosis de la arteria renal: <10%), hidronefrosis (<10%), insuficiencia renal aguda (<10%), insuficiencia renal (<10%), necrosis tubular renal (9%).</p> <p>Respiratorio: bronquitis (10%), tuberculosis (1% a 2%).</p> <p>Sistema nervioso central: ansiedad (10%), mareo (9%), síndrome de Guillain-Barré (<10%).</p> <p>Varios: reacción relacionada con la infusión (5%).</p>
	Poco frecuentes	<p>Hematológico y oncológico: trastorno linfoproliferativo (postrasplante; la incidencia es 9 veces mayor en pacientes seronegativos para el virus Epstein-Barr).</p> <p>Hipersensibilidad: anafilaxia.</p> <p>Infecioso: aspergilosis (cerebral; régimen de dosificación más alto), encefalitis (Chagas, Nilo occidental; régimen de dosificación más alto), leucoencefalopatía multifocal progresiva (régimen de dosificación más alto), meningitis (criptocócica), nefropatía asociada a poliomavirus BK.</p>
Inhibidores de calcineurina		
Ciclosporina	Muy frecuentes	<p>Cardiovascular: edema (5% a 14%), hipertensión (8% a 53%).</p> <p>Sistema nervioso central: cefalea (2% a 25%), parestesia (1% a 11%).</p> <p>Dermatológico: hipertrichosis (5% a 19%).</p> <p>Endocrino y metabólico: aumento de triglicéridos séricos (15%), enfermedad del tracto genital femenino (9% a 11%), hirsutismo (21% a 45%).</p> <p>Gastrointestinal: diarrea (3% a 13%), dispepsia (2% a 12%), hiperplasia gingival (2% a 16%), malestar abdominal (<1% a 15%), náuseas (2% a 23%).</p> <p>Genitourinario: infección del tracto urinario (trasplante de riñón: 21%).</p> <p>Infección: infección viral (trasplante de riñón: 16%), mayor susceptibilidad a la infección (3% a 25%).</p> <p>Musculoesquelético: calambres en las piernas (2% a 12%), temblor (7% a 55%).</p> <p>Renal: aumento de la creatinina sérica (16% a ≥50%), insuficiencia renal (10% a 38%).</p> <p>Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior (1% a 14%).</p>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
	Frecuentes	<p>Solo trasplante de riñón, hígado y corazón ($\leq 2\%$ a menos que se indique lo contrario):</p> <p>Cardiovascular: dolor de pecho ($\leq 4\%$), enrojecimiento ($<1\%$ a 4%), infarto de miocardio, trombosis de los capilares glomerulares.</p> <p>Dermatológico: infección de la piel (7%), acné (1% a 6%), enfermedad de las uñas (uñas quebradizas), prurito, rotura del cabello, sudores nocturnos.</p> <p>Endocrino y metabólico: ginecomastia ($<1\%$ a 4%), hiperglucemia, hipomagnesemia, pérdida de peso.</p> <p>Gastrointestinal: anorexia, disfagia, estomatitis aftosa, estreñimiento, gastritis, hipo, pancreatitis, vómito (2% a 10%).</p> <p>Genitourinario: hematuria.</p> <p>Hematológico y oncológico: hemorragia gastrointestinal superior, leucopenia ($<1\%$ a 6%), linfoma ($<1\%$ a 6%).</p> <p>Hepático: hepatotoxicidad ($<1\%$ a 7%).</p> <p>Infeccioso: absceso (4%), infección fúngica localizada (8%), infección fúngica sistémica (2%), enfermedad por citomegalovirus (5%), septicemia (5%).</p> <p>Musculoesquelético: artralgia, debilidad, mialgia.</p> <p>Oftálmico: conjuntivitis.</p> <p>Ótico: pérdida de audición, tinnitus.</p> <p>Respiratorio: neumonía (6%), sinusitis ($<1\%$ a 7%).</p> <p>Sistema nervioso central: ansiedad, convulsiones (1% a 5%), letargo, sensación de hormigueo.</p> <p>Varios: fiebre.</p>
	Poco frecuentes	<p>Hematológico y oncológico: anemia, trombocitopenia.</p> <p>Dermatológico: erupción cutánea alérgica.</p> <p>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.</p> <p>Varios: aumento de peso.</p>
Tacrolimus	Muy frecuentes	<p>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 ortostática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardiorrespiratoria aguda, síncope, taquicardia, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, trombosis, vasodilatación.</p> <p>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.</p> <p>Endocrino y metabólico: acidosis, acidosis metabólica, albuminuria, alcalosis, anasarca, aumento de peso, aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento de lactato deshidrogenasa, deshidratación, disminución del bicarbonato sérico, disminución del hierro sérico, diabetes mellitus (incluyendo de nueva aparición), gota, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperfosfatemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperpotasemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipervolemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipopotasemia, hirsutismo, síndrome de Cushing.</p> <p>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,</p>

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		<p>obstrucción intestinal, perforación gastrointestinal, peritonitis, pseudoquiste pancreático, reflujo gastroesofágico, vómito.</p> <p>Genitourinario: anuria, cistitis, disuria, espasmo vesical, hematuria, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario, nefrosis tóxica, nicturia, oliguria, piuria, proteinuria, retención urinaria, urgencia urinaria, vaginitis.</p> <p>Hematológicos y oncológicos: anemia, anemia hemolítica, anemia hipocrómica, aumento del hematocrito, disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de plaquetas, hemorragia, hipoproteïnemia, hipoprotrombinemia, leucocitosis, leucopenia, microangiopatía trombótica, neoplasias benignas de la piel, neutropenia, policitemia, sarcoma de Kaposi, trastorno de los componentes hemostáticos de la sangre, trombocitopenia.</p> <p>Hepático: ascitis, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la alanina aminotransferasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la aspartato aminotransferasa sérica, hepatitis granulomatosa, hepatitis (aguda y crónica), hepatotoxicidad, hiperbilirrubinemia, ictericia, ictericia colestásica, pruebas de función hepática anormales.</p> <p>Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad.</p> <p>Inmunológico: complicaciones del injerto.</p> <p>Infecioso: 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.</p> <p>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, hipertonia, hipoestesia, insomnio, intolerancia a la temperatura, labilidad emocional, mareos, miastenia, mioclonos, movilidad reducida, neuropatía periférica, nerviosismo, neuralgia, neuropatía, neurotoxicidad, parálisis (monoparesia, cuadriparesia, cuádruplejía), parálisis flácida, parestesia, pesadillas, psicosis, somnolencia, sueños anormales, trastorno de la voz, trastornos del pensamiento, vértigo.</p> <p>Musculoesquelético: artralgia, astenia, calambres en las extremidades inferiores, calambres musculares, dolor de espalda, espasmo muscular, mialgia, osteoporosis, temblor.</p> <p>Oftálmico: alteración visual, ambliopía, conjuntivitis, visión borrosa.</p> <p>Otíco: otalgia, otitis media, tinnitus.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Varios: cicatrización anormal, complicación posoperatoria de la herida, dolor posoperatorio, fiebre, lesiones accidentales, llanto, úlcera.</p> <p>Gastrointestinal: infección gastrointestinal.</p> <p>Infecioso: infección por hongos.</p> <p>Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior.</p> <p>Cardiovascular: arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares y paro cardíaco, cardiomiopatías, hipertrofia ventricular, infarto, palpitaciones, shock.</p> <p>Endocrino y metabólico: amilasa elevada, disminución de peso.</p> <p>Gastrointestinal: ileo paralítico, pancreatitis aguda y crónica.</p>
	Frecuentes	
	Poco frecuentes	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
Antimetabolitos		
Ácido micofenólico	Muy frecuentes	<p>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.</p> <p>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 (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%), hipertonia (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%).</p>
	Frecuentes	<p>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%).</p>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		<p>Hematológico y oncológico: linfocite (<10%), linfoma maligno (1%), neoplasia maligna ($\leq 2\%$), neutropenia grave (2% a 4%).</p> <p>Hepático: pruebas de función hepática anormales (<10%).</p> <p>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%).</p> <p>Musculoesquelético: calambres musculares (<10%), mialgia (<10%).</p> <p>Oftálmico: visión borrosa (<10%).</p> <p>Renal: insuficiencia renal (<10%), necrosis tubular renal (<10%).</p> <p>Respiratorio: disnea de esfuerzo (<10%), infección del tracto respiratorio superior (<10%), nasofaringitis (<10%), neumonía (<10%), sinusitis (<10%).</p> <p>Sistema nervioso: ansiedad (<10%), dolor periférico (<10%), fatiga (<10%).</p>
	Poco frecuentes	<p>Cardiovascular: extrasístole ventricular.</p> <p>Dermatológico: alopecia.</p> <p>Infeccioso: infecciones protozoarias, osteomielitis.</p> <p>Endocrino y metabólico: anorexia.</p> <p>Gastrointestinal: boca seca, decoloración de la lengua, eructos, halitosis, íleo o subíleo, obstrucción del conducto parotídeo, pancreatitis, peritonitis, sensibilidad abdominal al tacto, ulceración labial.</p> <p>Genitourinario: impotencia.</p> <p>Hematológico y oncológico: aplasia pura de células rojas, fallo de la médula ósea, linfadenopatía, linfopenia, pseudolinfoma, sarcoma de Kaposi, trastorno linfoproliferativo ($\leq 1\%$).</p> <p>Hepático: ictericia.</p> <p>Inmunológico: hipersensibilidad, hipogammaglobulinemia.</p> <p>Musculoesquelético: artritis, debilidad, dolor lumbar, espasmos musculares.</p> <p>Oftálmico: conjuntivitis.</p> <p>Renal: estenosis uretral.</p> <p>Respiratorio: bronquiectasias, congestión pulmonar, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, respiración jadeante.</p> <p>Sistema nervioso: agitación, disgeusia, pensamiento anormal, percepción delirante, sueños anormales.</p> <p>Varios: contusión, sed, síndrome inflamatorio agudo asociado a inhibidores de la síntesis de purina de novo.</p>
Azatioprina	Muy frecuentes	<p>Hematológicos y oncológicos: depresión de la médula ósea, leucopenia (trasplante renal: > 50%).</p> <p>Infeccioso: infecciones asociadas a neutropenia, mayor susceptibilidad a la infección (trasplante renal: 20%; incluye infecciones bacterianas, micóticas, protozoarias, virales, oportunistas y reactivación de infecciones latentes).</p>
	Frecuentes	<p>Gastrointestinal: anorexia, náuseas, vómito.</p> <p>Hematológicos y oncológicos: neoplasia (trasplante renal: 3% [distinto del linfoma]), trombocitopenia.</p>
	Poco frecuentes	<p>Gastrointestinal: pancreatitis.</p> <p>Hematológicos y oncológicos: anemia, neoplasia (trasplante renal: 0.5% [linfoma]).</p> <p>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.</p> <p>Inmunológico: hipersensibilidad.</p>
Inhibidores de quinasas mTOR		
Everolimus	Muy frecuentes	<p>Cardiovascular: edema periférico (trasplante de riñón: 45%; trasplante de hígado: 18% a 20%), hipertensión (17% a 30%).</p>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		<p>Endocrino y metabólico: diabetes mellitus (nueva aparición: trasplante de hígado: 32%, trasplante de riñón: 9%), hipercolesterolemia (9% a 17%), hiperglucemia (trasplante de riñón: 12%), hiperpotasemia (trasplante de riñón: 18%), hipofosfatemia (trasplante de riñón: 13%), hipomagnesemia (trasplante de riñón: 14%), hipopotasemia (trasplante de riñón: 12%).</p> <p>Gastrointestinal: diarrea (19% a 24%), dolor abdominal (13% a 15%), estreñimiento (trasplante de riñón: 38%), náuseas (trasplante de riñón: 29%; trasplante de hígado: 14% a 15%), vómito (trasplante de riñón: 15%).</p> <p>Genitourinario: disuria (trasplante de riñón: 11%), hematuria (trasplante de riñón: 12%), infección del tracto urinario (trasplante de riñón: 22%).</p> <p>Hematológico y oncológico: anemia (trasplante de riñón: 26%), leucopenia (3% a 13%).</p> <p>Infeccioso: hepatitis C (trasplante de hígado: 11% a 14%), infección (trasplante de riñón: 62% a 64%; trasplante de hígado: 50%), infección bacteriana (trasplante de hígado: 16%), infección viral (trasplante de hígado: 17%; trasplante de riñón: 10%).</p> <p>Musculoesquelético: dolor de espalda (trasplante de riñón: 11%), dolor de extremidades (trasplante de riñón: 12%).</p> <p>Renal: aumento de la creatinina sérica (trasplante de riñón: 18%).</p> <p>Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior (trasplante de riñón: 16%).</p> <p>Sistema nervioso: dolor de cabeza (18% a 22%), fatiga (9% a 11%), insomnio (trasplante de riñón: 17%; trasplante de hígado: 6% a 7%).</p> <p>Varios: fiebre (13% a 19%), retraso en la cicatrización de heridas (trasplante de riñón: 35%; trasplante de hígado: 11%; incluye dehiscencia, hernia incisional, linfocele, seroma).</p>
	Frecuentes	<p>Cardiovascular: angina de pecho, crisis hipertensiva, dolor torácico, edema, embolia pulmonar, fibrilación auricular, flebitis, hipotensión, insuficiencia cardíaca, malestar torácico, palpitaciones, síncope, taquicardia, tromboembolismo venoso, trombosis de la arteria renal, trombosis venosa profunda.</p> <p>Dermatológico: acné, alopecia, erupción acneiforme, erupción cutánea, celulitis, diaforesis, equimosis, foliculitis, hipertrichosis, onicomycosis, prurito, sudores nocturnos, tinea pedis.</p> <p>Endocrino y metabólico: acidosis, amenorrea, apariencia cushingoide, deficiencia de vitamina B12, deshidratación, gota, hirsutismo, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipoglucemia, hiponatremia, hipotiroidismo, deficiencia de hierro, quiste ovárico, retención de líquidos.</p> <p>Gastrointestinal: anorexia, candidiasis oral, colangitis, colestasis, derrame peritoneal, disminución del apetito, disfagia, dispepsia (trasplante de riñón: 4%), distensión abdominal, dolor abdominal superior (trasplante de riñón: 3%), enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis (trasplante de riñón: 8%), flatulencia, gastritis, gastroenteritis, hematemesis, hemorroides, hernia de cavidad abdominal, hernia inguinal, hiperplasia gingival, infección oral por herpes simple, malestar epigástrico, obstrucción biliar, obstrucción intestinal, peritonitis, úlcera de la mucosa oral.</p> <p>Genitourinario: absceso perirrenal, disfunción eréctil (trasplante de riñón: 5%), edema escrotal, espasmo de vejiga, hematoma perirrenal, hipertrofia prostática benigna, nicturia, piuria, polaquiuria, proteinuria, retención urinaria, uretritis, urgencia urinaria.</p> <p>Hematológico y oncológico: leucocitosis, linfadenopatía, linforrea, neoplasia benigna ($\leq 4\%$), neoplasia maligna ($\leq 4\%$), neutropenia, pancitopenia, trombocitemia, trombocitopenia.</p> <p>Hepático: ascitis (trasplante de hígado: 4%), aumento de enzimas hepáticas, aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de bilirrubina sérica, hepatitis (no infecciosa), pruebas de función hepática anormales (trasplante de hígado: 7% a 8%).</p>

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		<p>Infeccioso: bacteriemia, candidiasis, enfermedad por citomegalovirus (1%), infección de heridas, infección por hongos (trasplante de hígado: 2%), infección por virus del herpes, influenza, sepsis, virus BK (trasplante de riñón: 1%).</p> <p>Musculoesquelético: artralgia, astenia, dolor musculoesquelético, espasmo muscular, espondilitis, hinchazón de las articulaciones, mialgia, osteoartritis, osteomielitis, osteonecrosis, osteoporosis, temblor (8% a 10%).</p> <p>Oftálmico: cataratas, conjuntivitis, visión borrosa.</p> <p>Renal: aumento de nitrógeno ureico en sangre, hidronefrosis, insuficiencia renal, necrosis tubular renal, nefritis intersticial, pielonefritis, poliuria, síndrome de insuficiencia renal (5% a 10%; puede ser aguda).</p> <p>Respiratorio: atelectasia, bronquitis, congestión nasal, congestión del seno paranasal, derrame pleural (trasplante de hígado: 5%), disnea, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, epistaxis, infección del tracto respiratorio inferior, nasofaringitis, neumonía, rinorrea, sibilancias, sinusitis, tos (trasplante de riñón: 7%).</p> <p>Sistema nervioso: agitación, alucinaciones, ansiedad, depresión, dolor, escalofríos, hemiparesia, hipoestesia, letargo, malestar general, mareos, miastenia, migraña, neuralgia, parestesia, somnolencia.</p>
	Poco frecuentes	<p>Cardiovascular: derrame pericárdico.</p> <p>Endocrino y metabólico: hipogonadismo masculino (disminución de la testosterona, aumento de la LH y FSH).</p> <p>Gastrointestinal: pancreatitis.</p> <p>Hematológico y oncológico: microangiopatía trombótica, linfomas, neoplasia hepatocelular, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico, trastorno linfoproliferativo.</p> <p>Hepático: ictericia.</p> <p>Hipersensibilidad: angioedema.</p> <p>Respiratorio: enfermedad pulmonar intersticial.</p>
Sirolimus	Muy frecuentes	<p>Cardiovascular: edema periférico ($\geq 20\%$ a 58%, trasplante renal), edema (18% a 20%), hipertensión (49%), linfocite, taquicardia.</p> <p>Dermatológico: acné ($\geq 20\%$ a 22%, trasplante renal), erupción cutánea (10% a 20%).</p> <p>Endocrino y metabólico: aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, diabetes mellitus, hipercolesterolemia ($\geq 20\%$ a 46%, trasplante renal), hiperglucemia, hipertrigliceridemia (45% a 57%), hipofosfatemia, hipopotasemia.</p> <p>Gastrointestinal: diarrea ($\geq 20\%$ a 35%, trasplante renal), dolor abdominal ($\geq 20\%$ a 36%, trasplante renal), estreñimiento (36% a 38%), náuseas ($\geq 20\%$ a 31%, trasplante renal).</p> <p>Genitourinario: infección del tracto urinario (33%), trastornos menstruales (incluyendo amenorrea y menorragia).</p> <p>Hematológico y oncológico: anemia (23% a 33%), leucopenia, trombocitopenia (14% a 30%).</p> <p>Hepático: pruebas de función hepática anormales (incluyendo aumento de la alanina aminotransferasa y aumento de aspartato aminotransferasa).</p> <p>Infeccioso: infección bacteriana, infección fúngica, infección viral, infección por herpes simple, neumonía.</p> <p>Musculoesquelético: artralgia (25% a 31%).</p> <p>Renal: aumento de la creatinina sérica (39% a 40%), proteinuria.</p> <p>Sistema nervioso: cefalea ($\geq 20\%$ a 34%, trasplante renal), dolor (29% a 33%).</p> <p>Varios: pirexia, retraso en la cicatrización de heridas.</p>
	Frecuentes	<p>Cardiovascular: derrame pericárdico, embolia pulmonar, trombosis venosa (incluyendo trombosis venosa profunda).</p> <p>Gastrointestinal: ascitis, estomatitis (3% a > 20%), pancreatitis.</p> <p>Genitourinario: quistes ováricos.</p>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
		Hematológico y oncológico: carcinoma de piel ($\leq 3\%$; incluye carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma), neutropenia, síndrome hemolítico urémico. Inmunológico: hipersensibilidad (incluyendo angioedema, reacción anafiláctica y reacción anafilactoide). Infeccioso: herpes zóster causado por el virus de la varicela-zóster, infección por citomegalovirus, pielonefritis, sepsis. Musculoesquelético: osteonecrosis. Respiratorio: derrame pleural, epistaxis, neumonía.
	Poco frecuentes	Cardiovascular: linfedema. Dermatológico: dermatitis exfoliativa. Hematológico y oncológico: linfoma, melanoma maligno, pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, trastorno linfoproliferativo postrasplante. Hepático: fallo hepático. Infeccioso: colitis por <i>Clostridium difficile</i> , infección por micobacterias (incluyendo tuberculosis), infección por virus de Epstein-Barr. Renal: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, síndrome nefrótico. Respiratorio: hemorragia pulmonar.
Glucocorticoides⁵		
	Muy frecuentes	Sin información disponible.
Metilprednisolona	Frecuentes	Cardiovascular: hipertensión. Dermatológico: equimosis, atrofia de la piel, acné. Endocrino y metabólico: apariencia cushingoide, potasio disminuido en sangre, retención de sodio, retención de líquidos. Gastrointestinal: úlcera péptica (con posible perforación y hemorragia). Infeccioso: mayor susceptibilidad a la infección. Musculoesquelético: debilidad muscular, osteoporosis, retraso en el crecimiento. Oftálmico: catarata. Sistema nervioso: cambios del estado de ánimo, comportamiento anormal, insomnio, irritabilidad, trastorno afectivo (incluyendo estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico). Varios: alteración de la cicatrización.
	Poco frecuentes	Cardiovascular: trombosis venosa.
	Muy frecuentes	Sin información disponible.
Prednisolona	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.

⁵ Los datos de los efectos adversos frecuentes del grupo de glucocorticoides fueron tomados de Medicamentos a un clic (50), donde se clasifican como efectos adversos comunes; sin embargo, no se reporta la frecuencia de ocurrencia.

Principios activos	Frecuencia	Efectos adversos
	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) (50,53,55).

3.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 14 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 interleuquina, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR, bloqueador selectivo de la coestimulación de células T y glucocorticoides. La información fue obtenida de las bases de datos de UpToDate y Lexicomp (53,65).

Tabla 14. 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

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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 interleuquina			
Basiliximab			
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
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
Bloqueador selectivo de la coestimulación de células T			
Belatacept			
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Cladribina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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
Inmunoglobulina antitimocítica (conejo)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
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
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

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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
Bosentan	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, eplerenona, espironolactona)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Doxorubicina (convencional)	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Dronedarona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Elbasvir/Grazoprevir	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Lovastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Excelente
Mifepristona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Pazopanib	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Secnidazol	X: Evitar combinación	Menor	Regular
Simvastatina	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Tacrolimus (sistémico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
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

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Afatinib	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Agentes antifúngicos sistémicos (itraconazol; ketoconazol; posaconazol; voriconazol)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Ambrisentan	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Andrógenos	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Antiinflamatorios no esteroideos	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Excelente
Caspofungina	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Claritromicina	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Cloramfenicol (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Colchicina	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Derivados del ácido fibríco (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
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

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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
Cloramfenicol (sistémico)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Dronedarona	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Fluconazol	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Inductores fuertes de CYP3A4 (apalutamida; carbamazepina; enzalutamida; fenobarbital; fenitoína; primidona; rifampicina)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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 (Ácido micofenólico, Azatioprina)			
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
Vacuna contra la rabia	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Regular
Vacunas (inactivadas)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Ácido micofenólico			
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
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
Inhibidores de quinasa mTOR			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (Everolimus, Sirolimus)			
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Cladribina	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Dipirona	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Natalizumab	X: Evitar combinación	Mayor	Regular

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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
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	Regular
Vacunas contra el virus de la influenza	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Everolimus			
Hierba de San Juan	X: Evitar combinación	Mayor	Regular: reportado en la información de prescripción
Inhibidores de CYP3A4 (fuertes) y de glicoproteína P (claritromicina, cobicistat, itraconazol, ketoconazol (sistémico), ritonavir)	X: Evitar combinación	Moderada	Buena
Ciclosporina (sistémica)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inductores de CYP3A4 (fuertes) y de glicoproteína P (apalutamida; carbamazepina; fenitoína; rifampicina)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inductores fuertes de CYP3A4 (enzalutamida; fenobarbital; primidona)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular
Inhibidores de CYP3A4 (moderados) y de glicoproteína P (dronedarona; eritromicina; verapamilo)	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Inhibidores fuertes de CYP3A4	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Lomitapida	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Sirolimus			
Posaconazol	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Tacrolimus (sistémico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Voriconazol	X: Evitar combinación	Mayor	Buena
Ciclosporina (sistémica)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
Eritromicina (sistémica)	D: Considerar modificación de la terapia	Mayor	Buena
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	Mayor	Buena
Inhibidores de la glicoproteína P/ABCB1	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Buena
Inhibidores fuertes de CYP3A4	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Inhibidores moderados de CYP3A4	D: Considerar modificación de la terapia	Moderada	Excelente
Glucocorticoides			
Interacciones comunes a todos los fármacos de este grupo (Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona)			
BCG (intravesical)	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Cladribina	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Desmopresina	X: Evitar combinación	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Mifamurtida	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Mifepristona	X: Evitar combinación	Moderada	Regular: reportado en la información de prescripción
Natalizumab	X: Evitar combinación	Moderada	Regular
Tacrolimus (tópico)	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de la varicela	X: Evitar combinación	Mayor	Regular
Vacuna contra el virus de sarampión, rubeola y paperas	X: Evitar combinación	Mayor	Regular

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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
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

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
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 (53,65).

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 interleuquina, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR, bloqueador selectivo de la coestimulación de células T, 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 interleuquina, inhibidores de calcineurina, antimetabolitos, inhibidores de quinasa mTOR, bloqueador selectivo de la coestimulación de células T, 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 (58).

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 renal con el fin de presentar como insumo al panel de valoración del posicionamiento terapéutico. Seis (6) intervenciones no aprobadas por INVIMA para tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos (Rituximab, Eculizumab, Tocilizumab, Bortezomib, Inmunoglobulina IV (Iglv), Inhibidor de la estearasa C1), así como dos (2) medicamentos empleados en la fase de inducción (Daclizumab y alemtuzumab) en trasplante renal pero que hacen parte de los grupos terapéuticos evaluados en el posicionamiento fueron consideradas para la evaluación de efectividad y seguridad como insumo para los análisis de evidencia y efecto de las moléculas de interés para este posicionamiento, sin embargo, como se indicó en la introducción y otras secciones previas en este documento, no serán incluidas en el ejercicio final de posicionamiento terapéutico.

4.1.1 Pregunta de investigación

La pregunta de investigación y su estructura en formato PICO se describe en el apartado 2.3.1.

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

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

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

Tabla 15. 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)		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

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

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

El detalle de la calificación realizada por cada integrante y la clasificación final de cada desenlace se presenta en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** en el anexo 2.

De acuerdo con las GPC y la consulta a expertos, se identificaron los siguientes desenlaces como relevantes para responder en esta pregunta.

Tabla 16. Clasificación de los desenlaces.

Desenlace	Relevancia
Rechazo agudo celular a 1 año	Crítico
Rechazo agudo mediado por anticuerpos a 1 año	Crítico
Supervivencia del injerto 1, 5 y 10 años	Crítico
Tasa de Filtración Glomerular (TFG) 1, 3, 5, 7 años	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Supervivencia del paciente 1, 5 y 10 años	Crítico
Mortalidad	Crítico
Infección por CMV	Crítico
Infección por Bk virus	Crítico
Otras infecciones	Crítico
Neoplasias	Crítico
Diabetes mellitus (DM) post trasplante de riñón	Crítico
Proteinuria significativa (mayor a 1 g)	Crítico
Alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómito)	Crítico
Desenlaces cardiovasculares mayores	Crítico
Porcentaje de pacientes que desarrollan de novo DSA post trasplante	Importante
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	Importante
Necrosis avascular	Importante
Hipertensión post trasplante	Importante
Fracturas	Importante
Cambio de terapia inmunosupresora (por intolerancia al medicamento)	Importante
Dislipidemias	Importante

Abreviaturas: TFG: tasa de filtración glomerular. DM: Diabetes mellitus. CMV: Citomegalovirus. DSA: Donor Specific Antibodies.

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, de cualquier sexo, con cualquier nivel de riesgo inmunológico alto, moderado o bajo, que hayan recibido trasplante de riñón proveniente de donante vivo o cadavérico y de donante con criterios estándar o expandidos.

Tipo de intervención

Se incluyeron medicamentos empleados en fase de inducción y fase de mantenimiento, y para tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos (ver nota al pie de página en la tabla de pregunta PICO y en la Tabla 17, empleando las combinaciones de medicamentos especificadas en la Tabla 17.

Tabla 17. Tipo de intervenciones empleadas en trasplante renal.

Fase	Grupo farmacológico	Terapia con esteroides	Terapia libre de esteroides
		Principio activo	Principio activo
INDUCCIÓN	Anticuerpo policlonal + Corticosteroide	Inmunoglobulina anti timocítica (conejo) + Metilprednisolona IV	NA
	Anticuerpo monoclonal + Corticosteroide	Basiliximab + Metilprednisolona IV	NA
MANTENIMIENTO	ICN + Antimetabolito	Ciclosporina + Ac. Micofenólico (Micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio) + Prednisolona o Prednisona	Ciclosporina + Ac. Micofenólico (Micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio)
		Ciclosporina + Azatioprina + Prednisolona o Prednisona	Ciclosporina + Azatioprina
		Tacrolimus + Ac. Micofenólico (Micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio) + Prednisolona o Prednisona	Tacrolimus + Ac. Micofenólico (Micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio)
		Tacrolimus + Azatioprina + Prednisolona o Prednisona	Tacrolimus + Azatioprina
	ICN + imTOR	Ciclosporina + Sirolimus + Prednisolona o Prednisona	Ciclosporina + Sirolimus
		Ciclosporina + Everolimus + Prednisolona o Prednisona	Ciclosporina + Everolimus
		Tacrolimus + Sirolimus + Prednisolona o Prednisona	Tacrolimus + Sirolimus
		Tacrolimus + Everolimus + Prednisolona o Prednisona	Tacrolimus + Everolimus
	imTOR + Antimetabolito	Sirolimus + Ac. Micofenólico (Micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio) + Prednisolona o Prednisona	Sirolimus + Ac. Micofenólico (Micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio)
		Everolimus + Ac. Micofenólico (Micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio) + Prednisolona o Prednisona	Everolimus + Ac. Micofenólico (Micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio)
	Bloqueador coestimulación células T + Antimetabolito + Corticosteroide	Belatacept + Ac. Micofenólico (Micofenolato de mofetilo o micofenolato de sodio) + Prednisolona o Prednisona	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Grupo farmacológico	Terapia con esteroides	Terapia libre de esteroides
		Principio activo	Principio activo
		Belatacept + everolimus + prednisolona o Prednisona	Belatacept + sirolimus
		Belatacept + sirolimus + Prednisolona o Prednisona	Belatacept + everolimus
RECHAZO (mediado por anticuerpos) *	Anti infecciosos de uso sistémico (Inmunoglobulinas)		Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) + plasmaféresis *
	Otros agentes antineoplásicos (Anticuerpo monoclonal) + Inmunoglobulinas		Rituximab + Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) + plasmaféresis *
	Otros agentes antineoplásicos (Anticuerpo monoclonal)		Rituximab
	Otros agentes antineoplásicos (Inhibidor del proteasoma)		Bortezomib
	Inmunosupresor selectivo (Inhibidor del complemento)		Eculizumab
	Otros agentes hematológicos (Fármacos usados en angioderma hereditario)		Inhibidor esterasa C1
	Inhibidor de interleuquina		Tocilizumab

Abreviaturas: ICN: inhibidor de calcineurina. imTOR: inhibidor de quinasa mTOR. NA: No aplica

*No hace parte del posicionamiento, pero se incluye dado que usualmente acompaña a los medicamentos en mención.

Nota: * Se deja incluida la fase de rechazo mediado por anticuerpos para orientar la búsqueda de información de evidencia en esta fase que hace parte del manejo terapéutico en TR, aunque no se posicionaran los medicamentos debido a que no cuentan con indicación INVIMA de uso en TR.

Fuente: elaboración propia

Comparador

Dado que el ejercicio implica la comparación entre tratamientos se incluyeron estudios que hicieran las evaluaciones entre los mismos tratamientos activos propuestos en la intervención.

Tipos de desenlaces

Se tuvieron en cuenta eventos de efectividad y seguridad calificados por expertos clínicos como críticos e importantes, según se describió previamente y que se describen a continuación:

1. Eventos de efectividad, críticos e importantes, Tabla 18.
2. Eventos adversos de seguridad, críticos e importantes, Tabla 18.

Tabla 18. Tipos de desenlaces evaluados.

Efectividad – Críticos	Seguridad – Críticos
<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo celular a 1 año • Rechazo agudo mediado por anticuerpos a 1 año • Supervivencia del injerto 1, 5 y 10 años • Tasa de Filtración Glomerular (TFG) 1, 3, 5, 7 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Infección por CMV • Infección por BK virus • Otras infecciones • Neoplasias

<ul style="list-style-type: none"> • Calidad de vida • Supervivencia del paciente 1, 5 y 10 años 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus (DM) post trasplante de riñón • Dislipidemia post trasplante • Proteinuria significativa (mayor a 1 g) • Alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómito) • Desenlaces cardiovasculares mayores
Efectividad – Importantes	Seguridad – Importantes
<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de pacientes que desarrollan de novo DSA post trasplante 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) • Necrosis avascular • Hipertensión post trasplante

Abreviaturas: TFG: tasa de filtración glomerular. DM: Diabetes mellitus. CMV: Citomegalovirus. DSA: Donor Specific Antibodies.

Fuente: elaboración propia

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 metanálisis en red (MER).

Criterios de exclusión

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

4.1.3.2 Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (68). 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 (69) de alta especificidad para RSL.

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 (SJEC y AFEB); 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 (SJEC y AFEB). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (70).

4.1.5 Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (SJEC y MCR), por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado tras la extracción piloto realizada en uno de los artículos. Se extrajo la información priorizando RSL, 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
- Número de estudios, tipo de estudios y pacientes incluidos
- Población
- Intervención (dosis, frecuencia, combinaciones)

- Comparador (dosis, frecuencia, combinaciones)
- Desenlaces críticos (tiempo de seguimiento según aplique)
- Resultado de la estimación del efecto
- Fuente de financiación

4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta IQWiG (71) para RSL con metanálisis en red y el uso de la herramienta ROBIS para las RSL (72). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (SJEC y AFEB), 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 (73,74). Para algunos desenlaces se adoptaron las evaluaciones reportadas por las RSL y MA incluidas en la evaluación, previa revisión de las mismas. Para llevar a cabo all valoración de la certeza de la evidencia de cada uno de los desenlaces reportados para las diferentes combinaciones, se empleó la valoración que los autores de las RSL y MA reportaron para cada uno de los estudios.

4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico

La síntesis de la evidencia de los estudios incluidos se realizó de manera narrativa, adicionalmente, se elaboraron tablas de síntesis para la evaluación de efectividad y seguridad para las combinaciones o grupos terapéuticos para los que se encontró evidencia. Se reportó información que incluyó el tiempo o los tiempos al que fueron medidos cada uno de los desenlaces, la medida del efecto y frecuencia del evento, la calificación GRADE, así como el autor del estudio, año de publicación, número de pacientes evaluados y eventos tanto en el brazo de intervención como en el del comparador. Cada tabla de síntesis de evidencia va acompañada de una descripción narrativa de los hallazgos de los resultados para cada desenlace de efectividad y seguridad reportados; si las RSL incluyeron metanálisis, se reportaron los datos agrupados reportados y se calificó la certeza de la evidencia de acuerdo con los perfiles de evidencia GRADE.

Para los desenlaces de seguridad reportados por el estudio de Jones-Hughes et al, 2016, se calcularon los OR para cada uno de ellos con su respectivo intervalo de confianza y valor p, dado que el estudio solo reportó el número de eventos del total de pacientes en lo brazos de intervención y comparador. Para aquellos desenlaces en los que más de un estudio aportó evidencia, se realizó el reporte de la información proveniente de los estudios.

4.2 Resultados

4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

La búsqueda en bases de datos arrojó un total de 1.696 registros, tras remover 596 duplicados se tamizaron 1.100 referencias mediante revisión de título y resumen; luego de este proceso se revisó el texto completo de 67 estudios que fueron seleccionados y se incluyeron 31 estudios para la evaluación de riesgo de sesgo y 12 estudios fueron seleccionados para la síntesis cualitativa y cuantitativa. En el anexo 4 se presenta el diagrama PRISMA del proceso llevado a cabo en la selección de estudios. En el anexo 5 se muestra la lista de los estudios incluidos **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, donde también se especifica el tipo de estudio así como la lista de estudios excluidos **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** con las razones de exclusión.

Los estudios incluidos en la evaluación de riesgo de sesgo correspondieron a 8 RSL (75–82), 7 metanálisis (MA) (83–89), 3 metanálisis en red (MAR) (90–92), 9 RSL con MA (93–101), 1 RSL con MA y MAR (24), 2 MA con evaluación económica (EE) (102,103), una actualización de RSL con MA (104).

En total se excluyeron 36 artículos, la principal razón de exclusión correspondió a comparador inadecuado, en esta categoría se encontraron 11 artículos que usaron comparación contra placebo, contra no dar tratamiento (para los casos de estudios que evaluaron medicamentos en la fase de inducción) o estudios que compararon dosis de un mismo medicamento o estrategias de minimización de algún grupo farmacéutico que no estaban contempladas en la pregunta PICO planteada en este ejercicio de posicionamiento.

Otra de las principales razones de exclusión fue la no disponibilidad de textos completos, con un total de nueve referencias, lo anterior debido a que correspondían a resúmenes de trabajos presentados en eventos científicos que no fueron publicados como artículos. Se excluyeron 7 referencias por tipo de estudio, dos estudios reportaban factores de riesgo y uno frecuencia de eventos adversos asociados a TR, pero no brindaban información con respeto a su relación con terapia inmunosupresora; dos fueron estudios de cohorte, un estudio prospectivo aleatorizado y una reflexión crítica. Con relación al motivo de exclusión denominado tipo de publicación, estos correspondieron a resúmenes. De los cuatro resúmenes excluidos se obtuvo, sin embargo, la publicación completa de dos de ellos, aunque con una ligera variación en el título. Las demás exclusiones correspondieron a año de publicación, idioma (mandarín) y un estudio duplicado.

4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios

De los 31 estudios evaluados con la herramienta ROBIS un total de 14 estudios (75) no presentó preocupación de riesgo de sesgo; 11 tuvieron un riesgo de sesgo poco claro y 6 fueron calificados como RSL con alto riesgo de sesgo. En el anexo 6, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, se observa la calificación de cada uno de los dominios y del estudio y se dan las justificaciones para cada una de las valoraciones realizadas.

En general las preocupaciones relacionadas con el riesgo de sesgo estuvieron basadas en la falta de procesos pareados en las fases de identificación de estudios, evaluación de calidad y extracción de datos, así como también en la no entrega de evidencia de que algunos de estos procesos se hubieran realizado tal y como lo declararon en la metodología. En algunos estudios también se evidenció la falta de entrega adecuada de información relacionada con las características de los estudios incluidos, así como de los análisis de resultados realizados. Finalmente, algunos estudios no discutieron las limitaciones que tuvieron y no justificaron la no entrega de resultados previstos en sus estudios.

Se evaluaron 4 MAR empleando la herramienta IQWiG (71), los resultados de esta evaluación, así como los argumentos para dicha calificación se pueden observar en anexo 6, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Dos estudios (24,92) presentaron una calidad alta, un estudio (90) calidad moderada y uno (91) baja calidad.

El estudio de Shao et al. 2017 (90), presentó una calidad moderada, debido a falta de claridad en la pregunta, a que no se entregó el código de programación, la descripción de la geometría de la red se realizó de manera muy general, los resultados se entregaron con un análisis muy básico y las limitaciones no se analizaron con profundidad.

El MAR de Hwang et al. 2018 (91), presentó una baja calidad debido a que el estudio no planteó una pregunta de investigación clara, no se realizó una descripción clara de la geometría de la red, no presentó un análisis robusto de los resultados y no entregó soporte de las estrategias empleadas para la ejecución del mismo. Por otro lado, la discusión de los resultados no dio cuenta a profundidad y con rigor de las limitaciones y desviaciones que tuvo el estudio, por lo cual se reduce la confianza en la información entregada en este estudio.

El estudio de Song et al. 2020 (88) aunque tuvo una alta calidad comparó una timoglobulina derivada de conejos inmunizados con timocitos humanos frescos contra la ATG Fresenius, la cual es producida a partir de la línea de células linfoblásticas Jurkat T. No se incluye este estudio dado que los medicamentos empleados en el estudio no guardan similitud con los aprobados en Colombia.

4.2.3 Síntesis de la evidencia

En el anexo 7 se presentan las características de los estudios que no tuvieron riesgo de sesgo, buena calidad metodológica y que fueron incluidos en la síntesis de la evidencia. Se aclara que los estudios de Song et al. 2020 (88) y Ali et al. 2020 finalmente no fueron incluidos dado que el primero empleó en la comparación de timoglobulinas que no cumplen con las especificaciones de las aprobadas en Colombia y el segundo finalmente no entregó medidas separadas para los inhibidores de IL-2 por lo cual no se pudieron obtener datos tal y como estaban previstos en esta RSL, de modo que solo un total de 12 estudios fueron incluidos. Uno de ellos evaluó la efectividad y seguridad para la terapia de inducción y mantenimiento, 8 lo hicieron para terapia de mantenimiento, uno evaluó el uso de

terapias con y sin esteroides y 2 evaluaron la terapia de tratamiento de rechazo medido por anticuerpos.

A continuación se describe una breve síntesis narrativa de cada uno de los estudios incluidos y posteriormente se entrega la evidencia cuantitativa extraída de los estudios para cada uno de los desenlaces de efectividad y seguridad previstos y que se encontraron reportados. Para los eventos adversos tales como diabetes, infecciones, infección por CMV y malignidad incluido desorden linfoproliferativo (DLP), se calcularon las frecuencias y los OR de novo, dado que solo se encontró en la literatura (estudio de Jones-Hughes et al. 2016) el número de eventos y el total de pacientes para los brazos de intervención y comparación.

Mallat et al. (75) publicaron una RSL en el 2017, la cual incluyó 28 ECA de grupos paralelos con 6211 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de un régimen de terapia de mantenimiento basado en imTOR (Everolimus y Sirolimus) comparadas con un régimen basado en inhibidores de calcineurina (Tacrolimus o ciclosporina), empleando diferentes dosis y combinaciones, usando como desenlaces la evaluación de infección por CMV, infección por virus BK, otras infecciones, pérdida del injerto, rechazo agudo, proteinuria, TFG y eventos adversos serios en pacientes adultos con TR que tuvieron un riesgo inmunológico bajo o moderado y fueron trasplantados con órgano proveniente de donante vivo o donante cadavérico. El riesgo de infección por CMV y BK arrojó un RR de 0,54, IC95%: 0,41-0,72 y de 0,71, IC95%: 0,40-1,25 respectivamente, favoreciendo a los imTOR. El RR para infecciones en general fue de 1,08, IC95%: 1,02-1,15; la pérdida del injerto tuvo un de RR: 1,10, IC95%: 0,74-1,65; la proteinuria un RR de 2,35, IC95%: 1,52-3,64), y la TFG presentó una DM de 4,07 ml/min por 1,73 m² (1,34-6,8). Las comparaciones cuando se realizaron empleando dosis más bajas de ICN vs dosis estándar mostraron valores similares a los observados, excepto para proteinuria y TFG los cuales mejoraron cuando se redujo la dosis de ICN.

Liu et al (84), en un metanálisis publicado en el 2017 que incluyó 11 ECA con 1693 pacientes, evaluaron la conversión (temprana y tardía) de ICN a EVE (Everolimus) en pacientes adultos que recibían terapia de mantenimiento post TR. Se midieron como desenlaces, la función renal estimada por TFG, el rechazo agudo, la pérdida del injerto, la sobrevida del paciente y eventos adversos a uno, tres y cinco años post TR. Los pacientes que pasaron a recibir EVE tuvieron una mejor función renal al año de TR, con una DM en la TFG de 5,36; IC95%: 2,32-8,39; I²: 51%, que los pacientes que recibían ICN. La función renal a los 3 y 5 años fue similar cuando se hizo la conversión temprana y un poco mejor cuando la conversión se hizo después de los tres meses post TR (DM: 9,42; IC95%: 6,13-12,70; I²: 0%). La conversión a EVE sugiere un riesgo para rechazo agudo al año (RR: 1,82; IC95%: 1,1-2,99; P=0,02, I²: 51%); valores similares se observaron a los tres y cinco años. La conversión temprana a EVE tuvo al parecer un mayor riesgo de rechazo (RR: 1,77; IC95%: 0,96-3,28; p=0,07; I²: 56%) que la conversión tardía, aunque la diferencia no fue significativa. Con relación a la pérdida del injerto, el riesgo es similar en ambos grupos (RR: 1,43; IC95%: 0,44-4,68; p=0,55, I²:37%) y no hubo diferencias en el riesgo de mortalidad entre los grupos (RR: 0,70; IC95%: 0,22-2,18; p=0,54, I²: 0%). Aunque se reportaron más eventos adversos en los pacientes que convirtieron

a EVE (94,05%; RR: 1.04; IC95%: 1.00-1.08; I²: 0%) que en los que continuaron con ICN (90,77%; RR: 1.07; IC95%: 0.96-1.21; I²: 8%), pero no hubo diferencia en riesgo y se observó un mayor riesgo para eventos como infecciones, alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitosis), alteraciones gastrointestinales (diarrea), alteraciones metabólicas (hipercolesterolemia e hiperlipidemia) e hipertensión.

He et al (95), publicaron una RSL y metanálisis en el 2018, la cual incluyó 11 ECA con un total de 2238 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad del uso de EVE + ICN (baja dosis) comparado con MFM + ICN (dosis estándar) y midieron como desenlaces la función renal estimada por TFG, rechazo agudo, pérdida del injerto, sobrevida del paciente y eventos adversos un año después del TR en adultos que recibieron un riñón proveniente de un donante vivo o fallecido. Los autores reportaron que no hubo una diferencia significativa en la TFG (DME: 0,16; IC95%: -0,03 - 0,35; p=0,09, I²: 73%) entre los pacientes que emplearon EVE + ICN (baja dosis) comparado con MFM + ICN (dosis estándar). Tampoco se observó diferencia en la pérdida del injerto (RR: 0,89; IC95%: 0,63-1,24; p=0,49, I²:0%) ni en la mortalidad (RR: 1,19; IC95%: 0,69-2,08; p=0,53, I²:0%) y el riesgo de rechazo agudo fue similar en ambos grupos (RR: 1,16; IC95%: 0,96-1,42; p=0,13, I²:0%). Por otro lado, el uso EVE + ICN (baja dosis) está asociado con bajo riesgo de infección por CMV (RR: 0,35; IC95%: 0,21-0,57; p=<0,0001, I²:58%) y otras infecciones (RR: 0,88; IC95%: 0,85-0,96; p=0,003, I²:42%), un efecto opuesto se observó para anemia (RR: 1,20; IC95%: 1,02-1,41; p=0,03, I²:0%) e hiperlipidemia (RR: 1,63; IC95%: 1,22-2,17; p=0,0008, I²:57%). El desarrollo de DM post TR (RR: 1,37; IC95%: 1,0-1,85; p=0,05, I²:0%), la proteinuria RR: (1,35; IC95%: 0,96-1,90; p=0,09, I²:0%) y la incidencia de alteraciones gastrointestinales como la diarrea (RR: 0,82; IC95%: 0,60-1,13; p=0,23, I²:70%) fueron similares en ambos grupos. Se concluyó que el uso de terapia con EVE + ICN (baja dosis) fue similar en eficacia y seguridad a la terapia con MFM + ICN (dosis estándar).

Saengram et al (96), en una RSL con metanálisis publicada en el 2018 que incluyó 11 ECA con 2678 pacientes adultos que recibieron TR y en quienes evaluaron el uso de tacrolimus (TAC) de liberación extendida (TAC-LE) comparada contra TAC de liberación inmediata (TAC-LI) en pacientes adultos con TR. Se midieron desenlaces como la TFG a un año, el rechazo agudo medido por biopsia a un año, la sobrevida del injerto y del paciente a un año. Este estudio reportó que no fue significativa la diferencia en la TFG entre el grupo que recibió TAC-LE (DM -0,77 ml/min/1,7 m²; IC95%: -2,41 - 0,87; p=0,36, I²: 0%) comparado contra el grupo de TAC-LI. La incidencia de rechazo agudo al año fue mayor en el grupo de TAC-LE (7,5%), pero el riesgo fue similar en los dos grupos (RR: 1,11; IC95%: 0,88-1,40; p=0,40, I²:0%). La sobrevida del injerto (RR: 1,01; IC95%: 0,99-1,03; p=0,47, I²:5%) y del paciente (RR: 1,00; IC95%: 0,99-1,02; p=0,63, I²:4%) no mostraron diferencias entre los grupos comparados al año pos TR. El estudio encontró que no hay diferencias entre las dos formulaciones de TAC evaluadas sobre la función renal evaluada con TFG, el rechazo y la sobrevida del injerto y del paciente.

Montero et al (76), publicaron una RSL en el 2016, la cual incluyó 3 ECA con 306 pacientes y 8 estudios observacionales con 20478 pacientes. Los autores evaluaron la efectividad y seguridad de terapias de inmunosupresión en pacientes mayores de 60 años que hubieran recibido un TR y midieran como desenlaces, causas de mortalidad, rechazo, función renal estimada con TFG y eventos adversos como infecciones, eventos cardiovasculares, malignidad y reacciones adversas al medicamento. Los ECA incluidos evaluaron la introducción retardada de ICN (TAC) versus la introducción con ICN (TAC) estándar y terapias de mantenimiento basado en TAC o en MMF combinado con CE. Por su lado, los estudios observacionales evaluaron el uso de mantenimiento basado en ICN, terapia libre de ICN basada en SIR o MFM, o terapia de mantenimiento con MFM o AZA, así como el uso de IL2-RA, BAS, DAC. Los autores no pudieron realizar metanálisis debido al bajo número de ECA y a la ausencia de comparaciones similares entre ellos y entregaron una síntesis narrativa de la evidencia donde destacan que uno de los ECA que evaluó usar o no ICN muestra una tasa de sobrevida muy similar entre el uso de TAC de inicio retardado (96,1% y el uso estándar de TAC 99,2% y en el otro mostró una dirección incierta sin eventos en los grupos durante el periodo analizado (6 a 12 meses). Cinco estudios observacionales no reportaron diferencias, pero uno evidenció que los pacientes con una inmunosupresión menos intensa con dosis reducidas de MFM y TAC tuvieron un menor riesgo de muerte. La pérdida del injerto solo se midió a los 6 meses en un estudio y la peor sobrevida se vio entre el año 1 y el año 4. Con relación a los eventos adversos, ni las estrategias basadas en TAC de inicio retardado, ni las basadas en MFM + TAC en los ECA evaluaron infección, eventos cardiovasculares o malignidad y no se observaron diferencias en el desarrollo de HTA e incremento en el nivel de lípidos en sangre. Los estudios observacionales mostraron tasas de infección similares, aunque con el uso de imTOR esta tuvo una menor incidencia. Con relación al uso de MFM o AZA, se evidenciaron menos efectos adversos y mejor sobrevida en los pacientes que usaron MFM. La terapia de inducción con IL2-RA mostró alto riesgo de rechazo a un año al ser comprada contra rATG. No se encontraron estudios que evaluaran estrategias de retiro o minimización de esteroides. La mayoría de estudios realizados en población adulta no estratificaron los resultados por edad y por ello no se encontró información de la terapia de inmunosupresión en adultos mayores de 60 años.

Wang et al (97), en una RSL con metanálisis publicado en el 2018 que incluyó 8 ECA con 1153 pacientes, compararon el uso de BAS contra rATG en pacientes adultos aptos para terapia de inducción en TR. Se midieron como desenlaces rechazo agudo a un año, sobrevida del injerto y del paciente a un año, tasa de infección y de desarrollo de neoplasia a un año. Para el rechazo agudo, aunque se observó una menor frecuencia en el grupo tratado con rATG (12,21%) que el tratado con BAS (15,72%) no hubo diferencias significativas en el riesgo (OR: 1,32; IC95%:0,93-1,87; p=0,13; I²: 0%). La sobrevida del injerto y del paciente a un año tampoco mostró diferencias (OR: 0,73; IC95%:0,45-1,18; p=0,20; I²: 0% y OR: 0,52; IC95%:0,27-1,02; p=0,06; I²: 0%, respectivamente). La incidencia de infecciones fue similar en ambos grupos (OR: 0,90; IC95%:0,48-1,68; p=0,73; I²: 66%), mientras

que la de incidencia de neoplasia fue mayor en el grupo de pacientes tratados con rATG y mostró un OR: 0,26; IC95%:0,08-0,78; $p=0,02$; I^2 : 0% a favor de BAS. Los análisis de sensibilidad, eliminando del análisis los estudios con menor calidad, no mostraron cambios con respecto al rechazo agudo y la sobrevida del paciente y del injerto. Los autores concluyeron que la terapia de inducción con BAS presenta una baja incidencia de desarrollo de neoplasia y no muestra diferencias con respecto a la sobrevida del injerto y del paciente, ni al desarrollo de infecciones al año del trasplante.

Hahn et al. 2019 (82) publicaron una actualización de una RSL de 2006 de ECA y ensayos cuasi aleatorizados con el objetivo de evaluar la evidencia sobre los daños y beneficios a corto y largo plazo de los esquemas de inmunosupresión con im-TOR (EVE y SIR) en pacientes con TR. Se incluyeron 70 estudios y 17.462 pacientes receptores de riñón. Los desenlaces primarios fueron la muerte, la pérdida del injerto, el rechazo, la infección por CMV, las malignidades, los eventos adversos y la necesidad de cambio de tratamiento. Entre los desenlaces secundarios se consideraron el inicio de diabetes mellitus post trasplante, las infecciones por BK, la TFG, las alteraciones sanguíneas y las dislipidemias. En la revisión se consideraron cuatro grupos de comparación: 1. imTOR+AntMet vs ICN+AntMet, 2. imTOR vs AntMet, 3. Dosis variables de imTOR o ICN y 4. Bajas y altas dosis de imTOR.

Comparado con ICN+AntMet, la combinación imTOR+AntMet no mostró diferencia en la mortalidad o malignidad; puede aumentar la pérdida del injerto, el rechazo agudo (RR 1,60, IC 95% 1,25-2,04), la necesidad de cambio de tratamiento (RR 2,42, IC 95% 1,88-3,11) y las complicaciones de la herida (RR 2,56, IC 95% 1,94-3,36); pero reduce la infección por CMV (RR 0,43, IC 95% 0,29-0,63). Comparado con ICN+AntMet, la combinación imTOR+ICN no presenta diferencia en la mortalidad, la pérdida del injerto, el rechazo agudo; ni malignidad; probablemente incrementa la necesidad de cambio de tratamiento (RR 1,56, IC 95% 1,28-1,90) y las complicaciones de la herida (RR 1,56, IC 95% 1,28-1,91); pero reduce la infección por CMV (RR 0,44, IC 95% 0,34-0,58). De forma general, se puede concluir que en estudios con seguimiento a tres años o más, la combinación imTOR+AntMet incrementó el riesgo de pérdida del injerto y rechazo agudo comparado con el esquema ICN+AntMet. La combinación imTOR+ICN es una alternativa a ICN+AntMet con tasas de pérdida del injerto y rechazo agudo similares y con menor riesgo de infección por CMV aunque con mayor probabilidad de complicaciones de la herida y necesidad de cambio de esquemas inmunosupresores.

Los autores recomendaron la elaboración de estudios con periodos de seguimiento mayores a los tres años para determinar la efectividad de los regímenes con imTOR para la función renal y la sobrevida a largo plazo y señalan que según los resultados de la revisión en la práctica clínica se recomienda el uso de esquemas combinados de imTOR+ICN en lugar de AntMet+ICN porque hay reducción del riesgo de infecciones por CMV y BK con tasas de rechazo iguales. Con relación a la calidad de los estudios se detectó un riesgo no claro para el proceso de aleatorización y asignación de la secuencia aleatoria y un alto riesgo de sesgo para cegamiento de

los participantes y del personal, así como para otro tipo de sesgo principalmente por financiación de los estudios con fondos de la industria.

Montero et al publicaron (85) en 2019 una RSL de ECA con la que evaluaron los riesgos y beneficios de la terapia inmunosupresora combinada en pacientes sometidos a trasplante renal. Se compararon los esquemas de tratamiento imTOR+ICN con regímenes tradicionales basados en ICN+AntMet (MFM/MFS o AZA). De forma específica se realizaron las siguientes comparaciones: 1. imTOR+ICN vs INC+ MFM /AMF/AZA; 2. SRL+ ICN vs ICN+MMF/AMF/AZA; 3. EVE+ ICN vs ICN+MFM/MPA; 4. SIR+CsA vs CsA+MMF/MPA/AZA; 5. SRL+TAC vs TAC+ MFM /A; 6. EVE+CIC vs CIC+MFM/AMF y 7. EVE+TAC vs TAC+ MFM /AMF.

Se incluyeron 24 ECA con 7356 pacientes receptores de riñón de donantes vivos o cadavéricos. La comparación entre imTOR+ICN e ICN+MFM/AMF no mostró diferencias a un año para los desenlaces de rechazo agudo (RR 0,87; IC95% 0,68-1,11), rechazo agudo constatado por biopsia (RR 0,96; IC 95% 0,83-1,12), mortalidad (RR 1,01 IC95% 0,74-1,38) o pérdida del injerto (RR 1,02; IC95%: 0,74-1,4). Se observó diferencia entre los dos tratamientos para la mejor función del injerto con el régimen ICN+MFM/MFS que con imTOR+ICN. Las dislipidemias fueron más frecuentes en pacientes con imTOR+ICN (hipercolesterolemia a 1 año RR 1,64 IC95%: 1,35-1,99 e hipertrigliceridemia a 1 año RR 1,3 IC95%: 1,14-1,49) y la leucopenia fue menor (RR 0,46; IC95% 0,38-0,59). Las infecciones virales (CMV a 1 año RR 0,47 IC95% 0,28-0,81) y la malignidad (neoplasias 2 años RR 0,51 IC95% 0,31-0,83) fueron menos frecuentes en imTOR+ICN pero los estudios reportaron una mayor tasa de discontinuación del tratamiento por la presencia de efectos adversos imTOR (17-46%) comparado con AMF (0-26,6%), principalmente cuando eran utilizadas dosis más altas de imTOR.

Los autores concluyeron que la eficacia fue similar entre los dos esquemas de tratamiento imTOR+ICN e ICN+MMF/MPA y que la diferencia entre los dos esquemas de tratamiento radica en los desenlaces de seguridad. Con la evidencia disponible los autores afirman que los tratamientos que usan bajas dosis de imTOR en combinación con ICN pueden mejorar los resultados en pacientes trasplantados sin comprometer la eficacia ni la seguridad. Con relación a la calidad de los estudios se detectó un riesgo no claro para el proceso de aleatorización, asignación de la secuencia aleatoria y cegamiento en la evaluación de los resultados y un alto riesgo de sesgo para cegamiento de los participantes y del personal.

Jones-Hughes et al. (24) en el año 2016 publicaron una actualización de una revisión sistemática y modelo de económico donde se evaluaron las terapias de inducción tales como Basiliximab y rATG así como terapias de mantenimiento que incluyeron medicamentos como Tacrolimus (TAC), Ciclosporina (CIC), Everolimus (EVE), Sirolimus (SIR), Micofenolato de sodio (MFS); Micofenolato de mofetilo (MFM) y Azatioprina (AZA), y Belatacept (BEL) empleadas en pacientes adultos receptores de trasplante renal que recibieron órgano de donante vivo relacionado o no relacionado, donante fallecido, con nivel de riesgo inmunológico alto de ser posible. La terapias fueron comparadas entre ellas mismas empleando diferentes combinaciones que compararon los medicamentos de los distintos grupos

farmacológicos tales como Inhibidores de Calcineurina (ICN), Inhibidores mTOR (imTOR), Antimetabolitos (AntMet) y bloqueadores de células T, para evaluar los riesgos y beneficios que incluyeron rechazo agudo medido por biopsia renal, pérdida del injerto, mortalidad y eventos adversos tales como desarrollo de diabetes mellitus post TR, malignidad incluidos los desórdenes linfoproliferativos, infecciones en general e infección por CMV. En total este estudio evaluó un total de 89 ECA con una calidad muy variada. Para inducción se evaluaron un total de 14 estudios y en general se evidenció que al parecer no hay diferencias a nivel de efectividad para que alguno de los medicamentos evaluados (BAS vs rATG) sea más efectivo que el otro para reducir la pérdida del injerto y la mortalidad. Con relación a la terapia de mantenimiento, no hay ninguna combinación de medicamentos mejor que otra para evitar la totalidad de los desenlaces y ningún tratamiento parece ser más efectivo que otro para reducir la pérdida del injerto; sin embargo, los datos muestran que probablemente la combinación BEL + MFM pueda ser más efectiva que TAC + MFM y SIR + MFM en términos de reducción de mortalidad. Por otro lado, el MFM + CIC, TAC + MFM, SIR + TAC, TAC + AZA y EVE + CIC parecen ser más efectivos que CIC + AZA y EVE + MFS en reducir el rechazo agudo medido por biopsia.

Adicionalmente la combinaciones SIR + AZA, TAC + AZA, TAC + MFM y BEL + MFM parecen mejorar la TFG comparado contra CIC + AZA y MFM + CIC. Los autores de este estudio se enfrentaron con varias limitaciones tales como la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, la variación en la calidad de los estudios, el no reporte de seguimiento de algunos eventos más allá del año post TR, la discontinuación del tratamiento, y el insuficiente número de algunos datos que impidieron realizar análisis por subgrupos. Pese a las limitaciones reportadas, se concluyó que solo el régimen de inducción con BAS seguido con una terapia de mantenimiento con TAC + MFM probablemente es mejor cuando se tiene en cuenta la parte de costo-efectividad y se hace énfasis en la necesidad de estudios de mayor calidad, mejor reporte y con periodos de seguimientos a más largo tiempo y con el nivel de detalle suficiente para dar más poder y que permitan el análisis por subgrupos.

Haller et al. (79), publicaron en 2016 la actualización de una RSL de 2009 cuyo objetivo fue consolidar la nueva evidencia disponible sobre los beneficios y daños de la terapia con y sin corticosteroides en pacientes sometidos a trasplante renal. Se incluyeron 48 ECA con 7803 pacientes receptores de riñón de donantes vivos o cadavéricos. Los autores compararon tres esquemas de tratamiento: 1) uso de esteroides por un periodo inferior a 14 días después del trasplante renal y después su retiro (retiro temprano) comparado con mantenimiento de los esteroides; 2) uso de esteroides por un periodo superior a 14 días después del trasplante renal y su retiro (retiro tardío) comparado con mantenimiento de los esteroides y 3) comparación entre el retiro temprano (antes de 14 días) y tardío (después de 14 días) de los esteroides.

La evaluación de los resultados fue realizada de uno a cinco años después del trasplante renal. Entre los resultados primarios se midieron la mortalidad por todas las causas, la pérdida y función del injerto y el rechazo agudo. Como resultados

secundarios se establecieron los eventos cardiovasculares, el inicio de diabetes mellitus post trasplante, el desarrollo de malignidad, la infección por CMV y la función renal.

En el primer grupo de comparación (retiro temprano vs mantenimiento) se analizaron 26 estudios (4022 participantes) en dos de los estudios no se utilizó ningún tipo de esteroide durante o después del trasplante, en 12 estudios fueron retirados a los siete días y entre el día 8 y 14 en dos estudios. En el segundo grupo de tratamiento (retiro tardío vs mantenimiento) se incluyeron 19 estudios (3401 participantes). Los esteroides fueron retirados tres meses después del trasplante en siete estudios, seis meses post trasplante en ocho estudios y después de un año en siete estudios.

En el tercer grupo (retiro temprano vs tardío) se emplearon tres estudios (360 participantes). Los esteroides fueron retirados a los siete días de tratamiento en el retiro temprano y entre los tres y seis meses en el retiro tardío. La evaluación de calidad de los estudios incluidos mostró un importante riesgo en el dominio de cegamiento. Las terapias inmunosupresoras variaron entre los estudios, algunos usaron terapias simples, otros combinadas. De forma general, la CIC fue empleada en 34 estudios y el TAC en diez estudios. Entre los 45 estudios que evaluaron población adulta los esteroides más utilizados fueron la asociación metilprednisolona junto con prednisona en 33% de los esquemas (15 estudios), la prednisona en 31% (14 estudios) y la metilprednisona en 20% (9 estudios). La prednisolona fue evaluada en 4 estudios, dos de los cuales la usaron en combinación con metilprednisona. Un estudio usó flucortolona oral y en uno no se especificó el tipo de corticosteroide utilizado.

Al comparar los esquemas de tratamiento en los que se retiraron los esteroides antes o después de los 14 días (temprano o tardío) vs el mantenimiento de los esteroides la evidencia fue de baja calidad para los desenlaces de mortalidad, pérdida del injerto, inicio de diabetes post trasplante e infección por CMV. Para el desenlace de rechazo agudo fue de calidad moderada y con un tamaño del efecto significativo a favor de mantener la terapia con esteroides (RR 1,77 IC 95%: 1,2-2,61). Los autores concluyeron que el retiro de los esteroides después del trasplante renal aumenta significativamente el riesgo de rechazo agudo y advierten que estudios con mayores tiempos de seguimiento son necesarios para evaluar los desenlaces a largo plazo.

Webster et al. (77), en una RSL publicada en el 2017 que incluyó 17 ECA con 1005 pacientes, evaluó el uso de anticuerpos policlonales y monoclonales para tratamiento de rechazo agudo y celular, combinados con otros agentes inmunosupresores y lo comparó contra cualquier tratamiento para manejo de rechazo agudo en pacientes adultos y pediátricos que recibieron TR. Solo dos ECA con un total de 58 pacientes, evaluaron el manejo de rechazo humoral con Rituximab; uno de ellos lo hizo en población adulta y el otro en pacientes entre los 15 y 18 años. Se midieron como desenlaces la pérdida del injerto (censurado por muerte) y efectos adversos inmediatos del tratamiento tales como infección e incidencia de malignidad. Los autores concluyeron que en el tratamiento de rechazo

agudo humoral, no hay evidencia de que el uso del rituximab mejore la supervivencia del injerto o del paciente a un año. El estudio realizado en población adulta, mostró para el rituximab comparado contra placebo un RR de 1,0 con IC95% de 0,07-14,85. Para esta misma comparación, el riesgo de infección por CMV fue RR: 0,33, IC95%: 0,02-5,97; por BK virus RR: 0,47, IC95%: 0,02-9,0; por HSV RR: 0,70, IC95%: 0,31-159,85 y por Nocardia RR: 0,78, IC95%: 0,03-17,76. La conclusión a la que llega esta RSL es que hay escasa evidencia sobre la cual se pueda basar la toma de decisiones clínicas para el tratamiento de rechazo humoral agudo, aunque los estudios incluyeron pacientes que recibieron TAC + MFM y CE como terapia de inmunosupresión. Por otro lado, para el manejo de rechazo celular que era el otro objetivo de esta RSL, la conclusión fue similar y por lo tanto se hizo mención a la necesidad de incrementar y mejorar la calidad de la evidencia en esta área para una adecuada toma de decisiones basada en la evidencia.

Wan et al. (104), publicaron en 2017 la actualización de una RSL para evaluar la evidencia disponible en los tratamientos para el rechazo mediado por anticuerpos. Se incluyeron 751 pacientes provenientes de 10 ECA y 11 ensayos quasi-aleatorizados realizados entre 1981 y 2017, la mayoría con seguimiento a seis meses. El rechazo agudo mediado por anticuerpos es una causa importante de pérdida del injerto en pacientes sometidos a trasplante renal. Se caracteriza por inflamación vascular, daño endotelial y evidencia serológica de anticuerpos específicos del donante. Se han postulado varias intervenciones para su tratamiento, pero el número de estudios que han evaluado cada terapia es reducido. En la RSL se encontraron para plasmaféresis (6 estudios), plasmaféresis+Inmunoglobulina intravenosa (2 estudios), rituximab (4 estudios), bortezomib+rituximab (1 estudio), bortezomib (4 estudios) inhibidor de C1 (1 estudio) y eculizumab (1 estudio).

Solamente fue posible realizar metanálisis para la terapia de remoción de anticuerpos debido al bajo número de estudios disponibles con las otras intervenciones. En este análisis de cinco estudios, no se encontró diferencia significativa en la supervivencia del injerto (HR 0,76; 95% CI 0,35-1,63; $p=0,475$, I^2 : 59%), a pesar de que, en un análisis de sensibilidad restringido a los tres estudios con mayor tiempo de seguimiento (2-5 años) se demostró un efecto significativo a favor de la remoción de anticuerpos ($n = 92$; HR 0,46; IC 95% 0,26-0,82; $P = 0,009$).

La combinación de plasmaféresis e inmunoglobulina IV fue el tratamiento más comúnmente empleado como comparador en los estudios más recientes. La adición de rituximab al tratamiento estándar no adicionó beneficios y los datos de los estudios fueron insuficientes para extraer conclusiones de eficacia del bortezomib y de los inhibidores del complemento.

La función del injerto fue medida en los estudios mediante la TFG, el cambio en los niveles de creatinina o con la depuración. Los estudios mostraron para este desenlace alta variabilidad en los tiempos de seguimiento, desde 6 días hasta 2 años. De los cuatro estudios que evaluaron plasmaféresis y plasmaféresis+inmunoglobulina IV, tres mostraron mejoría significativa en la función

renal a corto plazo (2 semanas - 1 año). Para el resto de las terapias no se encontró diferencia entre los grupos de comparación. De forma general, los estudios presentaron una alta heterogeneidad en cuanto a los criterios diagnósticos utilizados para rechazo agudo mediado por anticuerpos (los más recientes utilizaron criterios de Banff), los tratamientos empleados, la calidad y el tiempo de seguimiento.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron la muerte, la infección, malignidad y otros, aunque solamente fueron registrados en siete estudios principalmente en los que evaluaron rituximab, bortezomib y eculizumab.

La calidad de la evidencia fue baja para la mayoría de los tratamientos (remoción de anticuerpos, bortezomib, inhibidores del complemento y eculizumab), muy baja para plasmaféresis+inmunoglobulina IV y moderada para rituximab. Los autores sugieren la elaboración de nuevos estudios para la evaluación de la eficacia de los tratamientos de rechazo agudo mediado por anticuerpos con periodos de seguimiento de 1 a 3 años y reporte preciso de eventos adversos y concluyen que el tratamiento estándar continúa siendo la plasmaféresis junto con la administración intravenosa de inmunoglobulina a pesar de la baja calidad de la evidencia.

4.2.3.1 Evaluación de la efectividad y de la seguridad

En la evaluación se buscó evidencia para desenlaces de efectividad y seguridad críticos e importantes que previamente fueron calificados y valorados por los expertos temáticos. No se encontró evidencia para todos los desenlaces que fueron previstos, pero se logró recuperar información principalmente para eventos tales como rechazo agudo medido por biopsia, pérdida del injerto, mortalidad, tasa de filtración glomerular (TFG), Malignidad, incluidos los desordenes linfoproliferativos (DLP), Diabetes Mellitus, infecciones en general e infecciones por CMV para la mayoría de combinaciones previstas y que fueron valorados en diferentes momentos post TR; algunos eventos tales como anticuerpos específicos de donante (DSA), alteraciones hematológicas, metabólicas y gastrointestinales fueron documentados solo por algunos estudios y para algunas combinaciones específicas. La Tabla 19 muestra un censo de la información recuperada para los desenlaces que estaban previstos, brindando un panorama general de lo que la literatura ha reportado a través de RSL y MA y posteriormente se entrega la evidencia agrupada por combinaciones de medicamentos así como por grupos farmacológicos que fueron comparados.

Abreviaturas: imTOR: inhibidores de la quinasa mTOR. ICN: inhibidores de calcineurina. MFS: Micofenolato de sodio. MFM: micofenolato de mofetilo AZA: azatioprina SIR: sirolimus EVE: everolimus BEL: belatacept TAC: tacrolimus AntMet: antimetabolito; CE: corticosteroides; Mto: mantenimiento.
Fuente: elaboración propia.

Evaluación de Efectividad y Seguridad de la Terapia de Inducción

La terapia de inducción estuvo evaluada principalmente por los estudios de Wang et al. 2018 y Jones-Hughes et al. 2016 quienes compararon el uso de BAS vs rATG. Los datos relacionados con los beneficios y daños de dicha comparación se muestran a continuación.

Comparación BAS vs rATG

Los estudios, Wang et al. 2018 (97), Jones-Hughes et al. 2016 (24) y Ali et al. 2020 (86), fueron evaluados e incluidos para revisión de información con respecto a terapias empleadas en fase de inducción, sin embargo, el estudio de Ali, 2020, no reportó información por separado para cada uno de los IL2-RA que incluyó en su evaluación (Basiliximab y Daclizumab), por lo tanto, no pudo ser finalmente incorporado dado que esta evaluación solo tiene prevista el uso de Basiliximab en este grupo terapéutico. El Estudio de Wang 2018, muestra evidencia que indica que aunque hay una mayor frecuencia de riesgo de rechazo en pacientes que reciben BAS (17,58%) versus los que reciben ATG (13,38%), una mejor sobrevida del injerto y del paciente en aquellos que reciben ATG versus los que reciben BAS (94,70% vs 92,44 y 97,85% vs 95,79%, respectivamente) estas diferencias no son significativas (OR: 1,32; IC95%: 0,93-1,97 y hay baja certeza de la evidencia); la sobrevida del injerto y del paciente estuvieron a favor del BAS pero la calidad de la evidencia es baja y muy bajas respectivamente. Por otro lado, el estudio de Jones-Hughes, 2016, presenta resultados similares con respecto al rechazo agudo a un año; a nivel de pérdida del injerto se observa una mayor frecuencia en el grupo de pacientes que recibieron Basiliximab (6,27%) versus aquellos que recibieron ATG (4,50%). El estudio de Jones-Hughes et al. 2016 (24) reportó una mejor TFG en pacientes que recibieron BAS, pero las diferencias no son significativas (ver Tabla 20), en general hay baja o muy baja certeza de la evidencia para los desenlaces reportados, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 20. Evaluación Efectividad en Fase de Inducción

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Inducción	Rechazo agudo (1 año)	BAS vs rATG	OR: 1,32; IC95%:0,93-1,87; p=0,13; I ² : 0% (a favor de ATG) * Frecuencia BAS: 17,58% * Frecuencia rATG: 13,38%	⊕⊕○○ Baja	Wang, 2018 Evaluó 7 estudios, 1.042 pacientes, I: 86/489 pacientes; C: 74/553 pacientes
	Sobrevida del injerto (1 año)	BAS vs rATG	OR: 0,73; IC95%:0,45-1,18; p=0,20; I ² : 0% (a favor de ATG) * Frecuencia BAS: 92,44% * Frecuencia rATG: 94,70%	⊕⊕○○ Baja	Wang, 2018 Evaluó 8 estudios, 1.147 pacientes, I: 502/543 pacientes; C: 572/604 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Sobrevida del paciente (1 año)		OR: 0,52; IC95%:0,27-1,02; p=0,06; I ² : 0% (a favor de BAS) * Frecuencia BAS: 95,79% * Frecuencia rATG: 97,85%	Baja	Wang, 2018 Evaluó 8 estudios, 1.153 pacientes, I: 524/547 pacientes; C: 593/606 pacientes)
	Rechazo agudo (1 año)		OR: 1,57; IC95%:0,95-2,61; p=0,57; I ² :0% (a favor de ATG) * Frecuencia BAS: 43,86% * Frecuencia rATG: 41,56%	Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 483 pacientes, I: 44/239 pacientes; C: 31/244 pacientes)
	Pérdida del injerto (1 año)		OR: 1,36; IC95%:0,61-3,03; p=0,65; I ² :0% (a favor de ATG) * Frecuencia BAS: 43,86% * Frecuencia rATG: 41,56%	Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 483 pacientes, I: 15/239 pacientes; C: 11/244 pacientes)
	TFG (1 año)		DM: 6,10 ml/min/1,72 m ² ; IC95%: -1,420-13,612; p=0,110 (a favor de BAS) * Frecuencia BAS: 43,86% * Frecuencia rATG: 41,56%	Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio

Abreviaturas: BAS: Basiliximab; rATG: Inmunoglobulina anti timocítica de conejo; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) y Wang et al 2018 (97).

En la evaluación de seguridad, no se observan diferencias en el desarrollo de infecciones, diabetes e infección por CMV, con una baja o muy baja certeza de la evidencia. Con respecto al desarrollo de neoplasias o malignidad se observa una menor frecuencia en el grupo de pacientes que recibieron inducción con Basiliximab, pero solo el estudio de Wang, 2018 mostró una diferencia significativa (OR: 0,26; IC95%:0,08-0,78; p=0,02) (Ver Tabla 21), con moderada certeza de la evidencia, (Ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 21. Evaluación de Seguridad en Fase de Inducción

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Inducción	Tasa de infección (1 año)	BAS	* OR: 0,90; IC95%:0,48-1,68; p=0,73; I ² : 66% (a favor de BAS) * Frecuencia BAS: 43,86% * Frecuencia rATG: 41,56%	Muy baja	Wang, 2018 Evaluó 7 estudios, 1.053 pacientes, I: 218/497 pacientes; C: 231/556 pacientes
	Tasa de desarrollo de neoplasias (1 año)	vs rATG	OR: 0,26; IC95%:0,08-0,78; p=0,02; I ² : 0% (a favor de BAS) * Frecuencia BAS: 0,72% * Frecuencia rATG: 3,4%	Moderado	Wang, 2018 Evaluó 5 estudios, 824 pacientes, I: 3/413 pacientes; C: 14/411 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

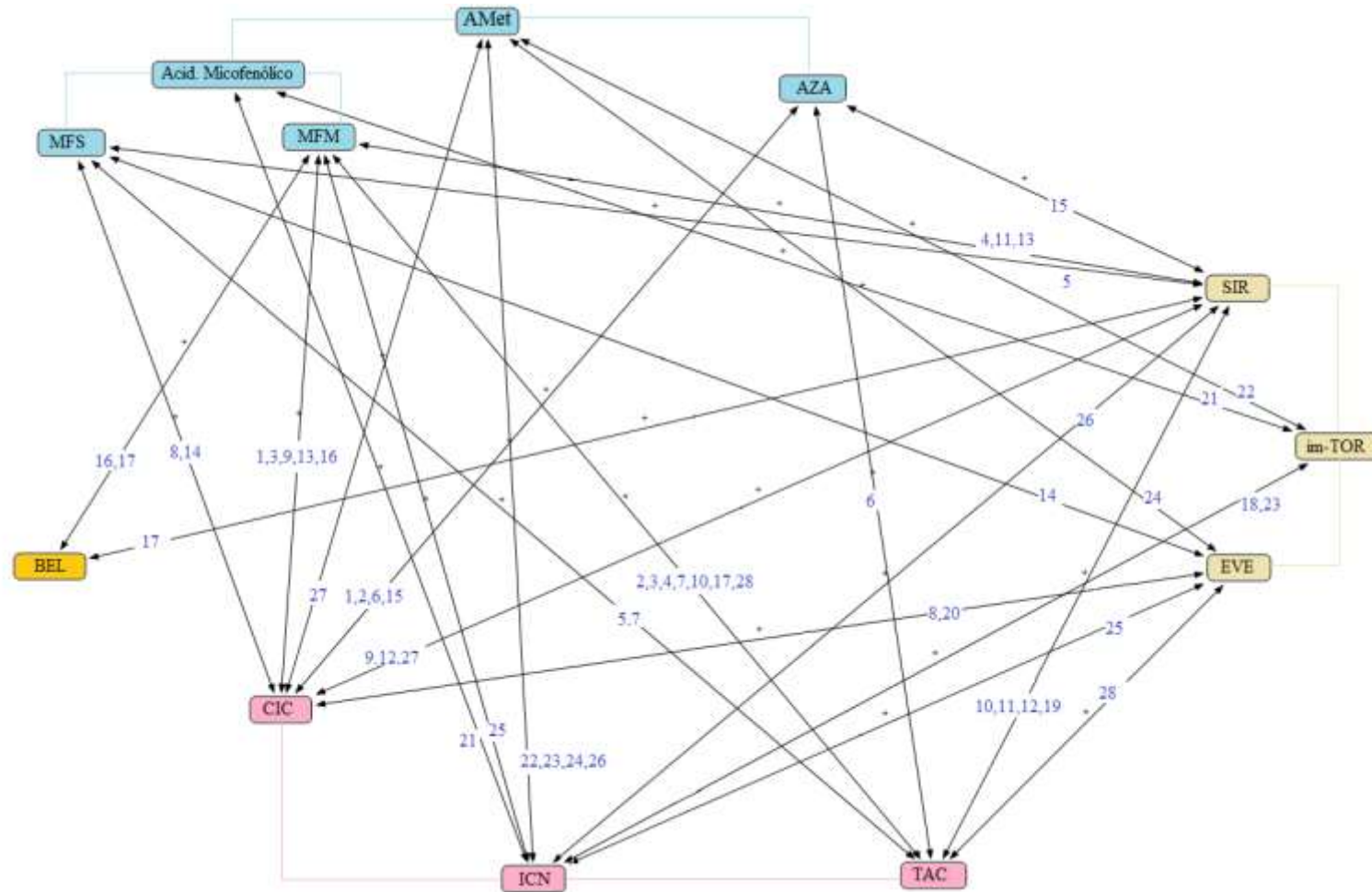
Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Diabetes (1 año)	BAS vs rATG	* OR: 0,98; IC95%:0,06-16,11 * Frecuencia BAS: 1,96 % * Frecuencia rATG: 2,0 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 101 pacientes; I: 1/51 pacientes; C: 1/50 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: 0,15; IC95%:0,01-2,87; I ² : 0% (a favor de BAS) * Frecuencia BAS: 0,53% * Frecuencia rATG: 2,61%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 2 estudios; 378 pacientes; I: 1/187 pacientes; C: 5/191 pacientes
	Infecciones (1 año)		* OR: 0,86; IC95%:0,63-1,17; I ² : 0%; p=0,818 (a favor de BAS) * Frecuencia BAS: 66,1% * Frecuencia rATG: 76,50%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 383 pacientes; I: 125/189 pacientes; C: 148/194 pacientes
	CMV (1 año)		* OR: 0,86; IC95%:0,63-1,17; I ² : 0%; p=0,818 (a favor de rATG) * Frecuencia BAS: 29,1% * Frecuencia rATG: 17,50%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 383 pacientes; I: 55/189 pacientes; C: 33/194 pacientes

Abreviaturas: BAS: Basiliximab; rATG: Inmunoglobulina anti timocítica de conejo; DLP: Desorden linfoproliferativo; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) y Wang et al 2018 (97).

En la Figura 3 son esquematizadas las terapias utilizadas para el tratamiento inmunosupresor en la fase de mantenimiento y que hacen parte de la síntesis de evidencia de este posicionamiento terapéutico y se consolida información sobre los grupos terapéuticos empleados en la fase de mantenimiento en pacientes sometidos a trasplante renal.

Figura 3. Esquemas de tratamiento de las terapias inmunosupresoras empleadas para la fase de mantenimiento en pacientes sometidos a trasplante renal



Abreviaturas: imTOR: inhibidores de la quinasa mTOR. ICN: inhibidores de calcineurina. MFS: Micofenolato de sodio. MFM: micofenolato de mofetilo AZA: azatioprina SIR: sirolimus EVE: everolimus BEL: belatacept TAC: tacrolimus AMet: antimetabolito.

Esquemas incluidos: 1. CIC+MFM vs CIC+AZA, 2. TAC+MFM vs CIC+AZA, 3. TAC+MFM vs CIC+MFM, 4. TAC+ MFM vs SIR+MFM, 5. TAC+MFS vs SIR+MFS, 6. TAC +AZA vs CIC+AZA, 7. MFM+TAC vs MFS +TAC, 8. EVE+CIC vs MFS+CIC, 9. SIR+CIC vs MFM+CIC, 10. SIR+TAC vs MFM+TAC, 11. TAC+SIR vs MFM+SIR, 12. TAC+SIR vs CIC+SIR, 13. SIR+MFM vs CIC+MFM, 14. EVE+MFS vs CIC+MFS, 15. SIR+AZA vs CSA+AZA, 16. BEL+MFM vs CIC+MFM, 17. BEL+MFM vs BEL+SIR vs TAC+MFM, 18. imTOR vs ICN, 19. SIR vs TAC, 20. EVE vs CIC, 21. imTOR+AMF vs ICN+AMF, 22. imTOR+AntMet vs ICN+AMet, 23. imTOR+ICN vs ICN+AMet, 24. EVE+AMet vs ICN+AntMet, 25. EVE+ICN vs ICN+AMF, 26. SIR+ICN vs ICN+AntMet, 27. SIR+CIC vs CIC+AntMet, 28. EVE+TAC vs TAC+MFM. * SIR+Terapia Inmunosupresora vs CIC+AntMet (esquema no incluido en la figura).

Las terapias combinadas son representadas por una flecha y el signo más (+). Por ejemplo, CIC+MFM y los de esquemas están identificados con números consecutivos que se refieren a las terapias que está siendo comparadas. Por ejemplo, para el esquema 1 CIC+MFM vs CIC+AZA las dos combinaciones CIC+MFM y CIC+AZA son unidas por el número 1.

Fuente: elaboración propia

En total con la evidencia analizada se incluyeron 28 comparaciones tanto de medicamentos de forma individual (en muy pocos casos) o en combinación de grupos terapéuticos. La combinación más frecuente fue ICN + AntMet seguida por ICN+imTOR. De forma individual el medicamento más frecuentemente comparado fue el MFM (18 esquemas), seguido por la CIC (17 esquemas), el TAC (15 esquemas), el SIR (14 esquemas) y el EVE (6 esquemas).

Evaluación de Efectividad y Seguridad de la Terapia de Mantenimiento

A continuación se realiza un descripción de la comparación de las diferentes terapias de mantenimiento que fueron evaluadas principalmente por el estudio de Jones-Hughes et al., 2016 (24) en la que se comparan diferentes combinaciones de medicamentos pertenecientes a distintos grupos farmacológicos con el objeto de poder conocer cuál es la mejor combinación en términos de efectividad y seguridad.

Comparación inhibidor de calcineurina (ICN) + Antimetabolito (AntMet)

La combinación de ICN+antimetabolitos, fue evaluada en su gran mayoría por la RSL-MA-EE realizada por Jones-Hughes et al. 2016 (24). La cual incluyó combinaciones como CIC+MFM, TAC+MFM, TAC-LI +MFM, TAC+AZA y TAC+MFS las cuales fueron comparadas contra CIC +AZA, CIC+MFM, TAC-LE, SIR+MFM, SIR+MFS y TAC+MFS. Adicionalmente el estudio de Montero 2016, incluyó la evaluación de TAC 3 meses + reducción de MFM comparado contra TAC hasta la semana 6 + MFM en terapia estándar. A continuación, se describen los hallazgos para desenlaces de efectividad y seguridad para cada una de las combinaciones.

CIC+MFM vs CIC+AZA

El estudio de Jones-Hughes et al. 2016 (24), incluyó 7 estudios que compararon la combinación CIC+MFM vs CIC+AZA, de los cuales, algunos no mostraron diferencias significativas con respecto a la pérdida del injerto a 1 y 5 años pese a que se observaron menores frecuencias en el grupo de pacientes que recibieron CIC+MFM. La función renal medida mediante la TFG, fue ligeramente más alta en el grupo que recibió CIC+AZA, pero las diferencias de medias no fueron significativas ($p=0,658$). Solo se observó una menor probabilidad de tener rechazo agudo a 1 año en el grupo que recibió como terapia de mantenimiento CIC+MFM (18,55%) siendo significativa la diferencia (OR: 0,47; IC95%:0,36-0,62),Tabla 22 con una moderada certeza de la evidencia, (ver **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 22. Evaluación de Efectividad para la Combinación CIC+MFM vs CIC+AZA

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	CIC+MFM vs CIC+AZA	* OR: 0,47; IC95%:0,36-0,62; I ² :0% p=0,860 (a favor de MFM) * Frecuencia CIC+MFM: 18,55% * Frecuencia CIC+AZA: 32,54%	⊕⊕⊕○ Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 5 estudios, 1.105 pacientes, I: 103/555 pacientes; C: 179/550 pacientes)
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 0,76; IC95%:0,38-1,50; I ² : 32,3%; p=0,228 (a favor de MFM) * Frecuencia CIC+MFM: 9,36% * Frecuencia CIC+AZA: 10,15%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 779 pacientes, I: 37/395 pacientes; C: 39/384 pacientes)
	Pérdida del injerto (5 años)		* OR: 0,92; IC95%:0,61-1,40; p=0,20; (a favor de MFM) * Frecuencia CIC+MFM: 32,01% * Frecuencia CIC+AZA: 33,79%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 448 pacientes, I: 97/303 pacientes; C: 49/145 pacientes)
	TFG (1 año)		* DM: -0,11ml/min/1,72 m ² ; IC95%: -0,58-0,35; p=. 0,6584 (a favor de AZA) * CIC+MMF: 61.3 ml/min/1,72 m ² (DE:15.8) * CIC+AZA: 63.1 ml/min/1,72 m ² (DE:16.8)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio

Abreviaturas: CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; AZA: Azatioprina; TFG: Tasa de filtración Glomerular; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

En el grupo de pacientes que recibió la combinación CIC+MFM se evidencia una menor frecuencia de malignidad al año, infecciones en general y por CMV a los 5 años post TR, sin que las diferencias sean significativas. Por el contrario, los pacientes con esquema combinado de CIC+AZA exhibieron menor frecuencias de mortalidad e infecciones y por CMV al año de vida. En general la magnitud de diferencia en las frecuencias para cada grupo de combinaciones no es alta, no es significativa, como se observa en la Tabla 23 y la certeza de la evidencia es baja o muy baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 23. Evaluación de Seguridad para la Combinación CIC+MFM vs CIC+AZA

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (1 año)	CIC+MFM vs CIC+AZA	* OR: 1,19; IC95%:0,47-3,02; I ² : 0%; p=0,826; (a favor de AZA) * Frecuencia CIC+MFM: 2,80 %. * Frecuencia CIC+AZA: 2,33%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 699 pacientes, I: 10/356 pacientes; C: 8/343 pacientes
	Diabetes (1 año)		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Malignidad y DLP (5 años)		* OR: 0,58; IC95%: 0,23-1,47; p=0,2559* Frecuencia CIC+MFM: 6,45 %. * Frecuencia CIC+AZA: 10,48 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 1 estudios; 248 pacientes; I: 8/124 pacientes; C: 13/124 pacientes
	Infecciones (1 año)		* OR: 1,59; IC95%: 0,95-2,59), p=0,057 * Frecuencia CIC+MFM: 75,30%; * Frecuencia CIC+AZA: 65,60%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 1 estudios; 319 pacientes; I: 122/162 pacientes; C: 103/157 pacientes
	Infecciones (5 años)		* OR: 0,69; IC95%: 0,40-1,18; p=0,1754 * Frecuencia CIC+MFM: 63,70%; * Frecuencia CIC+AZA: 71,77%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 1 estudio; 248 pacientes; I: 79/124 pacientes; C: 89/124 pacientes
	CMV (1 año)		* OR: 1,27; IC95%: 0,77-2,10, p=0,3477 * Frecuencia CIC + MFM: 21,60%; * Frecuencia CIC + AZA: 17,8%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 2 estudios; 390 pacientes; I: 43/199 pacientes; C: 34/191 pacientes
	CMV (5 años)		* OR: 0,58; IC95%: 0,23-1,47), p=0,2559 * Frecuencia CIC+MFM: 31,45%; * Frecuencia CIC+AZA: 36,2%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 1 estudio; 248 pacientes; I: 39/124 pacientes; C: 45/124 pacientes

Abreviaturas: CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; AZA: Azatioprina; DLP: Desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

CIC+MFM↓ vs CIC+AZA vs CIC+MFM

Para estas combinaciones, el estudio de Jones-Hughes et al. 2016 (24), solo evaluó la frecuencia de eventos adversos para una combinación, donde se compara el uso de CIC+MFM en bajas dosis contra CIC+AZA, y CIC+AZA contra dosis estándar de CIC+MFM, observando que la disminución en la dosis de MFM incrementa la frecuencia de malignidad en el primer año post TR, pero el uso a largo plazo de dosis estándar de MFM reduce la frecuencia de malignidad comparada contra CIC+AZA. A los 6 meses post TR, la frecuencia de infecciones es muy similar en los tres grupos de comparación; por el contrario, con respecto a la infección por CMV, el uso de la combinación de CIC+AZA es la que a largo plazo genera una menor frecuencia de este tipo de infección en los pacientes, pese a que en el primer año su efecto es inverso. Al calcular la medida del efecto no se observan diferencias significativas para ninguno de los desenlaces Tabla 24 y la certeza de la evidencia es baja o muy baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 24. Evaluación de Seguridad para la Combinación CIC+MFM↓ vs CIC+AZA vs CIC+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
------	-----------	-------------	--	-------------------------	----------

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

		Comparación	Frecuencia del Evento	Certeza de la Evidencia	
Mantenimiento	Diabetes (1 año)		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016
	Malignidad y DLP (1 año)		* Frecuencia CIC+MFM↓: 10,5 %; * Frecuencia CIC+AZA: 7,4 %; * Frecuencia CIC+MFM: 8,5 %. * OR C1: 1,41; IC95%: 0,68-3,15; p=0,312 * OR C2: 0,85 IC95%: 0,38-1,91; p=0,7071	⊕○○○ Muy baja (para C1) ⊕○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 1 estudio, 497 pacientes; I: 18/171 pacientes; C1: 12/162 pacientes; C2: 14/164 pacientes
	Malignidad y DLP (3 años)		* Frecuencia CIC+MFM↓: 14,6 %; * Frecuencia CIC+AZA: 17,90 %; * Frecuencia CIC+MFM: 11,58 %. * OR C1: 0,78; IC95%: 0,43-1,40; p=0,4175 * OR C2: 1,66; IC95%:0,86-3,10; p=0,1082	⊕○○○ Muy baja (para C1) ⊕○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 1 estudio, 497 pacientes; I: 25/171 pacientes; C1: 29/162 pacientes; C2: 19/164 pacientes
	Infecciones (6 meses)	CIC+MFM ↓ vs CIC+AZA	* Frecuencia CI+ MFM↓: 44,84 %; * Frecuencia CIC+AZA: 45,7 %; * Frecuencia CIC+MFM: 46,9 %. * OR C1: 0,98; IC95%: 0,64-1,52; p=0,9603 * OR C2: 0,92; IC95%: 0,60-1,43; p=0,7342	⊕⊕○○ Baja (para C1) ⊕○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 1 estudio, 495 pacientes; I: 74/165 pacientes; C1: 74/164 pacientes; C2: 78/166 pacientes
	CMV (1 año)	vs CIC+MFM	* Frecuencia CIC+MFM↓: 7,0 %; * Frecuencia CIC+AZA: 10,9 %; * Frecuencia CIC+MFM: 6,17 %. * OR C1: 0,61; IC95%: 0,28-1,38; p=0,2057 * OR C2: 1,87; IC95%: 0,83-4,19; p=0,1224	⊕⊕○○ Baja (para C1) ⊕○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 1 estudio, 497 pacientes; I: 12/171 pacientes; C1: 74/164 pacientes; C2: 10/162 pacientes
	CMV (3 años)		* Frecuencia CIC+MFM↓: 7,0 %; * Frecuencia CIC+AZA: 6,7 %; * Frecuencia CIC+MFM: 11,1 % * OR C1: 1,05; IC95%: 0,44-2,45; p=0,9108 * OR C2: 0,57; IC95%:0,26-1,25; p=0,1634	⊕○○○ Muy baja (para C1) ⊕○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 1 estudio, 497 pacientes; I: 12/171 pacientes; C1: 11/164 pacientes; C2: 18/162 pacientes

Abreviaturas: CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; MFM↓: Micofenolato de mofetilo baja dosis; AZA: Azatioprina; DLP: Desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador.

Nota: Comparación 1: CIC + MFM↓ vs CIC + AZA Comparación 2: CIC + AZA vs CIC + MFM

Fuente: elaboración propia con información tomada de del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

TAC+MFM vs CIC+AZA

La combinación TAC+MFM fue comparada contra CIC+AZA por el estudio de Jones-Hughes et al, 2016 e incluyó 2 estudios para su evaluación de efectividad y seguridad, pero solo un estudio evaluó los desenlaces al año post TR. Los pacientes que recibieron TAC+MFM tienen una menor probabilidad de presentar rechazo agudo en el primer año posterior al TR (OR: 0,35; IC95%:0,15-0,82), siendo significativa la diferencia observada contra CIC+AZA, Tabla 25, pero con una baja certeza en la evidencia **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Con relación a la pérdida del injerto las diferencias observadas entre las dos

combinaciones no son precisas, dado la amplitud del intervalo de confianza observado, (ver Tabla 25).

La evaluación de seguridad evidencia que, aunque hay un ligero incremento en la frecuencia de mortalidad y un OR mayor de 1 en el grupo que recibió TAC+MFM, las diferencias con el otro grupo no son significativas. La frecuencia de desarrollo de malignidad al año y tres años post TR muestra una ligera mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibieron CIC+AZA, de manera similar sucede con el desarrollo de infección por CMV. De otro lado, los resultados en desarrollo de diabetes post TR, muestra al año post TR una mayor frecuencia en el grupo de CIC+AZA, pero a los tres años las frecuencias son similares con una ligera tendencia a ser más alta en el grupo de quienes recibieron TAC+MFM. Ninguno de los desenlaces de seguridad mostró una diferencia significativa (ver Tabla 26). En general la certeza de la evidencia para los desenlaces reportados es baja o muy baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 25. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+MFM vs CIC+AZA

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	TAC+MFM	* OR: 0,35; IC95%:0,15-0,82 * Frecuencia en TAC+MFM: 6,0% * Frecuencia en CIC+AZA: 14,0%	Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó.1 estudio, 289 pacientes, I: 8/143 pacientes; C: 21/146 pacientes)
	Pérdida del injerto (1 año)	CIC+AZA	* OR: 1,75; IC95%:0,62-4,96; * Frecuencia en TAC+MFM: 7,0% * Frecuencia en CIC+AZA: 4,0%	Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 289 pacientes, I: 10/143 pacientes; C: 6/146 pacientes

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetil; CIC: Ciclosporina; AZA: Azatioprina; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada de del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

Tabla 26. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+MFM vs CIC+AZA

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	TAC+MFM	* OR: 0,76; IC95%: 0,29-1,96; p=0,5755 * Frecuencia TAC+MFM: 2,65 %; * Frecuencia CIC+AZA: 8,0 %	Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 265 pacientes; I:8/128 pacientes; C: 11/137 pacientes
	Diabetes (3 años)	CIC+AZA	* OR: 1,30; IC95%: 0,62-2,59; p=0, 0,4451 * Frecuencia TAC+MFM: 14,68 %. * Frecuencia CIC+AZA: 11,64 %	Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 289 pacientes; I: 21/143 pacientes; C: 17/146 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Mortalidad (1 año)	CIC+AZA	* OR: 2,07 IC95%:0,37-11,49; p=0,3957 * Frecuencia en TAC+MFM: 2,8%; * Frecuencia en CIC+AZA: 1,4%	Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 289 pacientes; I: 4/143 pacientes; C: 2/146 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: 0,60; IC95%: 0,14-2,57; p=0,5217 * Frecuencia TAC+MFM: 2,1 %. * Frecuencia CIC+AZA: 3,42 %	Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios; 289 pacientes; I: 3/143 pacientes; C: 5/146 pacientes
	Malignidad y DLP (3 años)	TAC+MFM vs CIC+AZA	* OR: 0,50; IC95%: 0,14-2,57; p=0,5217 * Frecuencia TAC+MFM: 2,1 %. * Frecuencia CIC+AZA: 4,1 %	Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios; 289 pacientes; I: 3/143 pacientes; C: 6/146 pacientes
	Infecciones		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio
	CMV (1 año)		* OR: 0,89; IC95%: 0,49-1,62; p=0,7101 * Frecuencia TAC+MFM: 17,48%; * Frecuencia CIC+AZA: 19,2%	Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 289 pacientes; I: 25/143 pacientes; C: 28/146 pacientes

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; AZA: Azatioprina; DLP: Desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

TAC+MFM vs CIC+MFM

Un total de 5 estudios incluidos en la revisión de Jones-Hughes, 2016 comparó el uso de TAC+MFM vs CIC+MFM a nivel de efectividad y seguridad. La probabilidad de rechazo agudo a un año en pacientes que reciben TAC+MFM es menor que en aquellos que reciben CIC+MFM (OR: 0,59; IC95%:0,37-0,94), aunque la certeza en la evidencia es baja, **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** No se evidencia una diferencia significativa entre las combinaciones evaluadas con relación a la pérdida del injerto a uno y cinco años, pero si un incremento en la frecuencia de pérdida a los 5 años en ambos grupos. Es importante tener en cuenta la heterogeneidad observada en los estudios incluidos en la evaluación de pérdida del injerto a un año. Se observó una mejor TFG al año y tres años en los pacientes del grupo que recibió TAC+MFM, aunque las diferencias no son significativas, (ver Tabla 27) y la certeza de la evidencia es baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

El desarrollo de diabetes en el primer años post TR mostró frecuencias muy similares en ambos grupos, pero a los tres años la frecuencia incrementó considerablemente en ambos grupos, siendo mayor en aquellos pacientes que recibieron TAC+MFM. Aunque hubo una frecuencia ligeramente mayor en la mortalidad del grupo que recibió TAC+MFM, y el OR >1 podría indicar una mayor probabilidad en este grupo, las diferencias no fueron significativas entre los grupos.

Tabla 27. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+MFM vs CIC+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	TAC+MFM	* OR: 0,59; IC95%:0,37-0,94; I ² :19,3%; p=0,294; (a favor de TAC) * Frecuencia TAC+MFM: 14,76% * Frecuencia CIC+MFM: 23,79%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 4 estudios, 1.080 pacientes, I: 80/542 pacientes; C: 128/538 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 1,43; IC95%:0,37-5,52; I ² : 60,9%; p=0,053; (a favor de CIC) * Frecuencia TAC+MFM: 4,60% * Frecuencia CIC+MFM: 4,76 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 5 estudios, 1.132 pacientes, I: 26/565 pacientes; C: 27/567 pacientes
	Pérdida del injerto (5 años)	vs CIC+MFM	* OR: 1,19; IC95%:0,53-2,69; (a favor de CIC) * Frecuencia TAC+MFM: 38% * Frecuencia CIC+MFM: 34%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 448 pacientes, I: 19/50 pacientes; C: 17/50 pacientes
	TFG (1 año)		* DMP: 4,22 ml/min/1,72 m ² ; IC95%: 1,23-7,20; I ² : 9,8%; p=0,330 (a favor de TAC)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 1.086 pacientes, I: 544; C: 542
	TFG (3 años)		* DMP: 4,60 ml/min/1,72 m ² ; IC95%: 1,35-7,85; (a favor de TAC)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 800 pacientes, I: 401; C: 399

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; AZA: Azatioprina; TFG: Tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

La malignidad solo fue evaluada por un estudio con una población pequeña tanto al año como a los dos años post TR y muestra una mayor frecuencia al año en pacientes que recibieron CIC+MFM. Sin embargo, a los dos años fue igual en ambos grupos. El desarrollo de infecciones en general a causa del CMV fue mayor en el grupo de pacientes que fueron tratados con TAC+MFM, sin embargo, ninguno de los desenlaces de seguridad resultó tener diferencias significativas (ver Tabla 28). La certeza de la evidencia presentada para los desenlaces de seguridad fue baja o muy baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 28. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+MFM vs CIC+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	TAC+MFM	* OR: 0,86; IC95%:0,05-14,82; p=>0,999 * Frecuencia TAC+AZA: 4,1 %; * Frecuencia CIC+AZA: 4,8 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 45 pacientes; I: 1/24 pacientes; C: 1/21 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Diabetes (3 años)	vs CIC+MFM	* OR: 2,04; IC95%: 0,80-5,17; p=0,1282 * Frecuencia TAC+AZA: 27,3 %. * Frecuencia CIC+AZA: 15,5 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 113 pacientes; I: 15/55 pacientes; C: 9/58 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: 1,62; IC95%:0,77-3,44; I ² : 0% p=0,547; (a favor de CIC) * Frecuencia TAC+MFM: 3,23% * Frecuencia CIC+MFM: 1,92%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 5 estudios, 1.239 pacientes; I: 20/618 pacientes; C: 12/621 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: NC * Frecuencia TAC+AZA: 0 %. * Frecuencia CIC+AZA: 4,76 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 45 pacientes; I: 0/24 pacientes; C: 1/21 pacientes
	Malignidad y DLP (2 años)		* OR: 1,5; IC95%: 0,24-9,22; p=>0,999 * Frecuencia TAC+AZA: 2,5 %. * Frecuencia CIC+AZA: 2,5 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 160 pacientes; I: 2/80 pacientes; C: 2/80 pacientes
	Infecciones (1 año)		* OR: 2,89; IC95%: 0,86-9,74; p=0,1432 * Frecuencia TAC+AZA:36,7%; * Frecuencia CIC+AZA: 16,7%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 60 pacientes; I: 11/30 pacientes; C: 5/30 pacientes
	CMV (1 año)		* OR: NC * Frecuencia TAC+AZA: 10%; * Frecuencia CIC+AZA: 0%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios; 60 pacientes; I: 3/30 pacientes; C: 0/30 pacientes
	CMV (2 años)		* OR: 1,33; IC95%: 0,63-2,81; p=0,4503 * Frecuencia TAC+AZA: 2,5%; * Frecuencia CIC+AZA: 2,0%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios; 160 pacientes; I: 20/80 pacientes; C: 16/80 pacientes

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; AZA: Azatioprina; DLP: Desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; NC: No calculado; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

TAC-LI+MFM vs TAC-LE+MFM

Dos RSL-MA (Jones-Hughes et al 2016 (24) y Saengram et al 2018 (96)) evaluaron la efectividad de TAC-LI+MFM vs TAC-LE+MFM. El OR y el RR, no muestran diferencias significativas con relación a la probabilidad o riesgo de rechazo al año del TR. El estudio de Jones-Hughes, 2016 evaluó la pérdida del injerto y el de Saengram, 2018 la sobrevida del injerto; ambas medidas del efecto muestran que no hay diferencias significativas; lo mismo sucede con la sobrevida del paciente y la función renal medida mediante TFG, (ver Tabla 29). La certeza de la evidencia para los desenlaces de efectividad fue moderada (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

En términos de seguridad, solo el estudio de Jones-Hughes, 2016 mostró resultados para estos desenlaces y no se observan grandes diferencias en las frecuencias de eventos como diabetes y malignidad; solo se observa que los pacientes tratados con TAC-LI+MFM tiene una menor probabilidad de desarrollar infección por CMV al año de TR, (OR: 0,07; IC95%:0,02-0,25; P=<0,000), (ver Tabla 30); pero la certeza

de la evidencia para los desenlaces de seguridad fue muy baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 29. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC-LI+MFM vs TAC-LE+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	TAC-LI+MFM vs TAC-LE+MFM	* OR: 1,03; IC95%:0,487-2,17; I ² :44,4%; p=0,180; * Frecuencia TAC+MFM: 15,20% * Frecuencia TAC-LE+MFM: 16,79%	Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 769 pacientes, I: 59/388 pacientes; C: 64/381 pacientes
			* RR: 1,11; IC95%: 0,88-1,40; p=0,40, I ² :0% * Frecuencia TAC-LE+MFM: 14,60 % * Frecuencia TAC+MFM: 13,25 % (I:TAC-LE+MFM; C: TAC-LI+MFM)	Moderado	Saengram, 2018 Evaluó 4 estudios, 1.738 pacientes I: 126/863; 116/875
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 0,83; IC95%:0,47-1,47; (a favor de TAC) * Frecuencia TAC+MFM: 6,18% * Frecuencia TAC-LE+MFM: 7,34%	Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 769 pacientes, I: 24/388 pacientes; C: 28/381 pacientes
	Sobrevida del injerto (1 año)		* RR: 1,01; IC95%: 0,99-1,03; p=0,47, I ² :5% * Frecuencia TAC-LE+MFM: 94,90% * Frecuencia TAC+MFM: 94,28% (I:TAC-LE+MFM; C: TAC-LI+MFM)	Moderado	Saengram, 2018 Evaluó 4 estudios, 1.738 pacientes; I: 819/863; C: 825/875
	Sobrevida del paciente (1 año)		* RR: 1,00; IC95%: 0,99-1,02; p=0,63, I ² :4% * Frecuencia TAC-LE+MFM: 97,56% * Frecuencia TAC+MFM: 97,1% (I:TAC-LE+MFM; C: TAC-LI+MFM)	Moderado	Saengram, 2018 Evaluó 4 estudios, 1.738 pacientes; I: 842/863; C: 850/875
	TFG (1 año)		* DMP: 0,21 ml/min/1,72 m ² ; IC95%: -2,101-2,53; I ² : 0% (a favor de TAC)	Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 769 pacientes; I: 388; C: 381
			* DM: -0,77 ml/min/1,7 m ² ; IC95%: -2,41 - 0,87; p=0,36, I ² : 0% * Análisis sensibilidad: DM: -0,49; IC95%: -2,41-1,42; p=0,61; I ² :0% (excluyendo MeltDose, 1.195 pacientes)	Moderado	Saengram, 2018 Evaluó 4 estudios, 1.738 pacientes I: 863; C: 875

Abreviaturas:

TAC-LI: Tacrolimus liberación inmediata; TAC-LE: Tacrolimus liberación extendida; MFM: Micofenolato de mofetilo; TFG: Tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios de Jones-Hughes, 2016 (24) Saengram et al, 2018 (96).

TAC (terapia retardada)+MFM+CE vs TAC (terapia estándar)+MFM+CE

El estudio de Montero et al. 2016 (76) intentó evaluar diferentes estrategias de terapia de mantenimiento en pacientes mayores de 60 años de edad con TR. Dado que solo se encontraron 2 ECA (Andrés, 2009 y Meier, 2011) con diferentes esquemas de tratamiento no fue posible hacer metanálisis. Los resultados de seguridad y efectividad del estudio de Meier, 2011 que comparó la combinación de TAC (5 a 8 ng/ml)+MFM (hasta la semana 6 con reducción del 25% de la dosis cada 2 semanas) se muestran en la Tabla 31.

Tabla 30. Evaluación de seguridad para la Combinación TAC-LI + MFM vs TAC-LE+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	TAC-LI+MFM vs TAC-LE+MFM	* OR: 0,89; IC95%:0,45-1,77; p= 0,7482 * Frecuencia TAC+MFM: 5,70 %; * Frecuencia TAC-LE+MFM: 6,33 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 582 pacientes; I: 17/298 pacientes; C: 18/284 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: 0,78; IC95%:0,31-2,01; (a favor de TAC) * Frecuencia TAC+MFM: 0,77 %; * Frecuencia TAC-LE+MFM: 2,62 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 769 pacientes; I: 3/388 pacientes; C: 10/381 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: 1,13; IC95%:0,40-3,14; p=0,8141 * Frecuencia TAC+MFM: 2,0 %. * Frecuencia TAC-LE+MFM: 1,83 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 767 pacientes; I: 8/386 pacientes; C: 7/381 pacientes
	Infecciones (1año)		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016
	CMV (1 año)		* OR: 0,07; IC95%:0,02-0,25; P=<0,000 * Frecuencia TAC+MFM: 6,70%; * Frecuencia TAC-LE+MFM: 9,71%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 769 pacientes; I: 26/388 pacientes; C: 37/381 pacientes

Abreviaturas: TAC-LI: Tacrolimus liberación inmediata; TAC-Le: Tacrolimus liberación extendida; MFM: Micofenolato de mofetilo; DLP: Desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

Tabla 31. Evaluación de Efectividad y seguridad para la Combinación basada en TAC 3 meses+reducción de MFM+CE vs TAC hasta semana 6+MFM (1-2g/día)+CE

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	TAC (5-8 ng/ml)+MMF hasta semana 6	* OR: 2,54; IC95%: 0,74-8,75; p= 0,14 *Frecuencia grupo de intervención: 41,37% * Frecuencia grupo comparación: 21,73	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2016 Evaluó 1 estudio con 52 pacientes; I: 29 pacientes; C: 23 pacientes.

Sobrevida del paciente (1 año)	(25% de reducción de dosis cada 2 semanas)	* Frecuencia grupo de intervención: 100% * Frecuencia grupo comparación: 100%	⊕⊕○○ Baja
Sobrevida del injerto (1 año)	vs TAC hasta la semana 6 + MMF (1-2 g/día)	* OR: 0,93; IC95%: 0,18-4,68; p=>0,9999 * Frecuencia grupo de intervención: 86,2% * Frecuencia grupo comparación: 86,9%	⊕○○○ Muy baja
CMV (1 año)		* OR: 0,76; IC95%: 0,16-3,4; p= >0,999 * Frecuencia grupo de intervención: 13,8% * Frecuencia grupo comparación: 17,4%	⊕○○○ Muy baja

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Montero et al 2016 (76)

El estudio no mostró eventos de mortalidad en los grupos a los doce meses post TR. La frecuencia de rechazo agudo fue mayor en el grupo de intervención, mientras que la infección por CMV lo fue en el grupo comparador. La certeza de la evidencia para todos los desenlaces reportados es muy baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

TAC+ MFM vs SIR+MFM

El análisis de efectividad para TAC+MFM comparado contra SIR+MFM fue evaluado en 4 estudios, 3 de ellos muestran que hay una baja probabilidad de rechazo agudo al año post TR en pacientes que reciben TAC+MFM, siendo significativas las diferencias observadas (OR: 0,32; IC95%:0,12-0,87), (ver Tabla 32), pero con muy baja certeza de la evidencia, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Las frecuencias de pérdida del injerto son similares en ambos grupos y al igual que la TFG no presenta diferencias significativas entre los grupos, lo cual es revelado por 4 y 2 estudios evaluados respectivamente, adicionalmente la certeza de la evidencia es muy baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 32. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+MFM vs SIR+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	TAC+ MFM vs SIR+MFM	* OR: 0,32; IC95%:0,12-0,87; I ² : 0%; p=0,870 (a favor de TAC) * Frecuencia TAC+ MFM: 5,30% * Frecuencia SIR+MFM: 14,15%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 226 pacientes; I: 6/113 pacientes; C: 16/113 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Pérdida del injerto (1 año)	* OR: 0,68; IC95%:0,18-2,58; I ² : 0%; p=0,456 (a favor de TAC) * Frecuencia TAC+ MFM: 2,05% * Frecuencia SIR+MFM: 3,10%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 4 estudios, 388 pacientes, I: 4/195 pacientes; C: 6/193 pacientes
TFG (1 año)	* DMP: -2,50 ml/min/1,72 m ² ; IC95%: -6,85-1,85; I ² : 0%; p=0,752	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; I:144; C:140

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; SIR: Sirolimus; TFG: Tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

La frecuencia de desenlaces como la diabetes, mortalidad e infecciones por CMV al año de realizado el TR no muestran grandes diferencias, no son significativas, y tienen una muy baja certeza de la evidencia; adicionalmente no se reportaron eventos de malignidad e infecciones en general (ver Tabla 33 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 33. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+MFM vs SIR+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	TAC+ MFM vs SIR+MFM	OR: 0,87; IC95%:0,24-3,165; p=>0,9999 * Frecuencia TAC+ MFM: 12,8 %; * Frecuencia SIR+MFM: 14,6%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 80 pacientes; I: 5/39 pacientes; C: 6/41 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: 0,80; IC95%:0,13-4,99; I ² : 19,2%; p=0,266 (a favor de TAC) * Frecuencia TAC+ MFM: 1,53%; * Frecuencia SIR+MFM: 2,07%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 4 estudios, 388 pacientes I: 3/195 pacientes; C: 4/193 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		Malignidad y DLP No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó
	Infecciones (1 año)		Infecciones No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó
	CMV (1 año)		OR: 0,96; IC95%:0,33-2,75; p=0,9441 * Frecuencia TAC+ MFM: 12,9%; * Frecuencia SIR+MFM: 13,3%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 122 pacientes; I: 8/62 pacientes; C: 8/60 pacientes

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; SIR: Sirolimus; DLP: Desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador.




Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

TAC+MFS vs SIR+MFS

Un solo estudio comparó la combinación TAC+MFS contra SIR+MFS para evaluar la efectividad y seguridad. No se observaron diferencias significativas a los dos años post TR para desenlaces como rechazo agudo, sobrevida del paciente y del injerto. Sin embargo, se evidencia una alta frecuencia de rechazo en los dos grupos y una

alta sobrevida de los pacientes así como del injerto (ver Tabla 34), aunque con una baja certeza en la evidencia (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).



Tabla 34. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+MFS vs SIR+MFS

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (2 años)	TAC+MFS vs SIR+MFS	* OR: 0,63; IC95%:0,35-1,14 * Frecuencia en TAC+MFS: 27,10% * Frecuencia en SIR+MFS: 37,11%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 207 pacientes; I: 29/107 pacientes; C: 36/97 pacientes
	Sobrevida a del paciente (2 años)		* OR: 0,90; IC95%:0,17-4,59 * Frecuencia en TAC+MFS: 97,19% * Frecuencia en SIR+MFS: 96,90%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 204 pacientes, I: 3/107 pacientes; C: 3/97 pacientes
	Sobrevida a del injerto (2 años)		* OR: 0,90; IC95%:0,06-14,68 * Frecuencia en TAC+MFS:99,06% * Frecuencia en SIR+MFS: 98,96%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 204 pacientes, I: 106/107 pacientes; C: 96/97 pacientes

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MFS: Micofenolato de sodio; SIR: Sirolimus; I: intervención; C: comparador.
Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

En términos de seguridad no se muestran diferencias significativas para desenlaces como malignidad e infección por CMV. No se reportaron datos para desarrollo de diabetes e infecciones en general en el periodo evaluado por el estudio (ver Tabla 35).

Tabla 35. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+MFS vs SIR+MFS

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	TAC+MFS vs SIR+MFS	No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016
	Malignidad y DLP (2 años)		* OR: 0,99; IC95%:0,13-7,14, p=>0,9999 * Frecuencia TAC+MFS: 1,40%; * Frecuencia SIR+MFS: 1,41%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 283 pacientes; I: 2/142 pacientes; C: 2/141 pacientes
	Infecciones (1 año)		Infecciones No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016
	CMV (2 años)		* OR: 0,71; IC95%:0,18-2,74, p=0,8773 * Frecuencia TAC+MFS: 3,7%; * Frecuencia SIR+MFS: 5,15%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 204 pacientes; I: 4/107 pacientes; C: 5/97 pacientes




Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de sodio; SIR: Sirolimus; DLP: Desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

TAC +AZA vs CIC +AZA

La evaluación de efectividad de la combinación TAC+AZA comparada contra CIC+AZA fue evaluada en la RSL-MA de Jones-Hughes et al, 2016 (24) y mostró que el uso de TAC+AZA es más efectivo que la CIC+AZA en reducir la probabilidad de rechazo agudo al año de realizado el TR (OR: 0,50; IC95%:0,39-0,64), Tabla 36 y con moderada certeza de la evidencia **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** La pérdida del injerto al año y 5 años no mostraron diferencias significativas y las frecuencias de rechazo más altas se evidencian a los 5 años post TR, pero se debe tener en cuenta que solo un estudio evaluó este desenlace a los 5 años. En uno de los estudios incluidos, se observó una mejor TFG al año post TR en el grupo de pacientes que recibieron TAC+AZA (DM: 0,3106 ml/min/1,72 m²; IC95%:0,143-0,47; p=0,003) y la diferencia fue significativa, (ver Tabla 36), aunque la certeza en la evidencia es baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**); Sin embargo, en el otro estudio incluido los resultados son contrarios, por tanto, no se puede dar una interpretación consistente. A los tres años post TR, no hubo diferencias significativas entre los grupos y se evidencia el mismo comportamiento en el segundo estudio, como se observa en la Tabla 36.

Tabla 36. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+AZA vs CIC+AZA

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	TAC +AZA vs CIC +AZA	* OR: 0,50 ; IC95%: 0,39-0,64 ; I ² :8,1% (a favor de TAC) * Frecuencia TAC+AZA: 22,06% * Frecuencia CIC+AZA: 37,30%	 Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 9 estudios, 1.658 pacientes, I: 212/961 pacientes; C: 260/697 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 1,18; IC95%:0,72-1,93; I ² : 0%; p=0,044(a favor de CIC) * Frecuencia TAC+AZA: 6,09% * Frecuencia CIC+AZA: 4,09	 Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 6 estudios, 1.561 pacientes, I: 55/902 pacientes; C: 27/659 pacientes
	Pérdida del injerto (5 años)		* OR: 0,92; IC95%:0,61-1,40; (a favor de TAC) * Frecuencia TAC+AZA: 32,01% * Frecuencia CIC+AZA: 33,79%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 448 pacientes, I: 97/303 pacientes; C: 49/145 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	TFG (1 año)		* DM: 0,3106 ml/min/1,72 m²; IC95%:0,143-0,47; p=0,003 (a favor de TAC), * TAC +A ZA: 68,9 ml/minuto/1.73m2; DE: 23,2 * CIC+A ZA: 61,8 ml/minuto/1.73m2; DE: 23,2 * Un segundo estudio mostró resultados contrarios y no reportó medida del efecto. (TAC +A ZA: 60,2 ml/minuto/1.73m2 (11,5-86,2) y para CIC+A ZA: 64.9 ml/minuto/1.73m2 (29.5–84.5))	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios
	TFG (3 años)		* DM: 0,139; IC95%: -0,0274-0,3053; p=0,1017 (a favor de TAC), * TAC +A ZA: 67.3 ml/minuto/1.73m2; DE: 23.6 * CIC+A ZA: 64.0 ml/minuto/1.73m2; DE: 23.9 * Un segundo estudio mostró resultados contrarios y no reportó medida del efecto. (TAC +A ZA: 64.0(38.9–97.9) y para CIC+A ZA: 64.9 66.9 (9.5–94.2))	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios,

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; CIC: Ciclosporina; AZA: Azatioprina; TFG: Tasa de filtración glomerular; intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

Con respecto a la evaluación de seguridad, se evidenció una mayor frecuencia de desarrollo de diabetes (al año, dos y cuatro años), siendo significativa al primer año (OR: 2,16; IC95%:1,13-4,14), (ver Tabla 37), con baja certeza en la evidencia, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), y teniendo mayor probabilidad de desarrollo post TR en pacientes que recibieron TAC+AZA, la malignidad (al año y tres años) fue más frecuente en el grupo tratado con TAC+AZA. Las infecciones en general y las producidas por CMV fueron ligeramente más frecuentes en el grupo tratado con CIC+AZA. La mortalidad al año post TR aunque fue más frecuente en los pacientes que recibieron TAC+AZA no muestra diferencias significativas (ver Tabla 37). En general la certeza en la evidencia de los desenlaces reportados en baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 37. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+AZA vs CIC+AZA

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	TAC+AZA vs CIC+AZA	* OR: 2,16; IC95%:1,13-4,14; p=0,0017; * Frecuencia TAC+AZA: 7,32 %; * Frecuencia CIC+AZA: 3,51 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 5 estudios, 966 pacientes; I: 46/628 pacientes; C: 12/341 pacientes
	Diabetes (2 años)		* OR: 2,45; IC95%:0,72-8,24; p=0,1360; * Frecuencia TAC+AZA: 2,79 %. * Frecuencia CIC+AZA: 1,47 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 557 pacientes; I: 8/286 pacientes; C: 4/271 pacientes
	Diabetes (4 años)		* OR: 2,81; IC95%: 0,81-9,75; p=0,089; * Frecuencia TAC+AZA: 5,6 %. * Frecuencia CIC+AZA: 2,06 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 448 pacientes; I: 17/303 pacientes; C: 3/145 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: 1,51; IC95%:0,75-3,06; I ² : 14,8% (a favor de CIC) * Frecuencia TAC+AZA: 4,02%. * Frecuencia CIC+AZA: 2,32%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 7 estudios, 1.681 pacientes, I: 40/994 pacientes; C: 16/687 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: 1,29; IC95%: 0,97-3,16; p=0,7060; * Frecuencia TAC+AZA: 1,8 %. * Frecuencia CIC+AZA: 1,42 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 648 pacientes; I: 8/437 pacientes; C: 3/211 pacientes
	Malignidad y DLP (3 años)		* OR: 1,32; IC95%: 0,41-4,23; p=0,8581; * Frecuencia TAC+AZA: 3,0 %. * Frecuencia CIC+AZA: 2,3 %	⊕⊕⊕○ Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios; 448 pacientes; I: 7/231 pacientes; C: 5/217 pacientes
	Infecciones (1año)		* OR: 0,80; IC95%: 0,51-1,24; p=0,3278; * Frecuencia TAC+AZA: 81%; * Frecuencia CIC+AZA: 84%	⊕⊕⊕○ Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 614 pacientes; I: 314/388 pacientes; C: 190/226 pacientes
	Infecciones (3 años)		* OR: 0,83; IC95%: 0,33-2,10; p=0,7088; * Frecuencia TAC+AZA: 3,89%; * Frecuencia CIC+AZA: 4,60%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 448 pacientes; I: 9/231 pacientes; C: 10/217 pacientes
	CMV (1 año)		* OR: 0,78; IC95%: 0,498-1,24; p=0,3065; * Frecuencia TAC+AZA: 11,08%; * Frecuencia CIC+AZA: 13,67%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 4 estudios; 734 pacientes; I: 53/478 pacientes; C: 35/256 pacientes

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; CIC: Ciclosporina; AZA: Azatioprina; DLP: Desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

MFM+TAC vs MFS+TAC

La evaluación de efectividad para la combinación MFM+TAC vs MFS+TAC reportada por Jones-Hughes et al. 2016 (24) muestra que los pacientes que recibieron MFS+TAC tuvieron una mejor TFG al año post TR, siendo significativa la diferencia observada cuando se comparó contra el uso de MFM+TAC (**DMP: -1,90 ml/min/1,72 m²; IC95%: -2,29 a -1,52; p<0,0001**), con baja certeza de la evidencia, pero el efecto a los tres años post TR fue inverso y significativo. La frecuencia de rechazo al año post TR fue menor en el grupo de los que recibieron MFM+TAC y no se observaron diferencias significativas, mientras que la frecuencia de pérdida del injerto al año post TR no mostró diferencias entre los grupos comparados (ver Tabla 38). La certeza de la evidencia para desenlaces de efectividad fue baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 38. Evaluación de Efectividad para la Combinación MFM+TAC vs MFS+TAC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)		* OR: 0,26; IC95%:0,05-1,32 * Frecuencia en MFM+TAC: 3% * Frecuencia en MFS+TAC: 9%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 150 pacientes I: 2/75 pacientes; C: 7/75 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)	MFM+TAC vs MFS +TAC	* NC * Frecuencia en MFM+TAC: 2,66% * Frecuencia en MFS+TAC: 2,66%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 150 pacientes, I: 2/75 pacientes; C: 2/75 pacientes
	TFG (1 año)		* DMP: -1,90 ml/min/1,72 m²; IC95%: -2,29 a -1,52; p<0,0001 (a favor de MFS) * TFG en MFM+TAC: 62 ml/min/1,72 m ² , DS: 2,0 * TFG en MFS+TAC: 66,0 ml/min/1,72 m ² DS: 2,1	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 143 pacientes, I:72; C:71
	TFG (3 años)		* DMP: 0,52 ml/min/1,72 m²; IC95%: 0,20-0,85; p=0,0016 (a favor de MFM) * TFG en MFM+TAC: 71,3 ml/min/1,72 m ² , DS: 3,0 * TFG en MFS+TAC: 69,8 ml/min/1,72 m ² DS: 2,7	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio

Abreviaturas: MFM: Micofenolato de mofetil; TAC: Tacrolimus; MFS: Micofenolato de sodio; TFG: Tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador. NC: no calculado

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

Desde el punto de vista de seguridad, la frecuencia de desarrollo de diabetes, mortalidad e infecciones en general al año y cuatro años post TR fue mayor en el

grupo de pacientes que recibieron MFM+TAC, siendo discreta la diferencia al primer año e incrementando a los cuatro años. Es importante anotar que durante el primer año post TR, el grupo tratado con MFM+TAC no presentó eventos de malignidad, pero a los cuatro años la frecuencia fue mayor que en el grupo que recibió MFS+TAC. Las infecciones por CMV al año y cuatro años post TR fueron mayores en el grupo tratado con MFM+TAC y durante el primer año los pacientes que recibieron MFS+TAC no presentaron eventos. Ninguna de las diferencias observadas en términos de seguridad fue significativa, (ver Tabla 39) y la certeza de la evidencia fue baja o muy baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 39. Evaluación de Seguridad para la Combinación MFM+TAC vs MFS+TAC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	MFM+TAC vs MFS +TAC	* OR: 1,05; IC95%: 0,33-3,36; p=0,9234 * Frecuencia MFM+TAC: 11,5 %; * Frecuencia MFS +TAC: 10,9 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 116 pacientes; I: 7/61 pacientes; C: 6/55 pacientes
	Diabetes (4 años)		* OR: 1,59; IC95%: 0,60-4,19; p=0,3467 * Frecuencia MFM+TAC: 21,3 %. * Frecuencia MFS +TAC: 14,5 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 116 pacientes; I: 13/61 pacientes; C: 8/55 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: NC * Frecuencia en MFM+TAC: 0% * Frecuencia en MFS+TAC: 1,33%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1, estudio, 150 pacientes I: 0/75 pacientes; C: 1/75 pacientes)
	Mortalidad (4 años)		* OR: 0,65; IC95%:0,10-4,05; p=>0,9999 * Frecuencia en MFM+TAC: 2,66% * Frecuencia en MFS+TAC: 4,0%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1, estudio, 150 pacientes; I: 2/75 pacientes; C: 3/75 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: NC * Frecuencia MFM+TAC: 0 %. * Frecuencia MFS +TAC: 0 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 116 pacientes; I: 0/61 pacientes; C: 0/55 pacientes
	Malignidad y DLP (4 año)		* OR: 1,83; IC95%: 0,16-20,76; p=>0,9999 * Frecuencia MFM+TAC: 3,27 %. * Frecuencia MFS +TAC: 1,8 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 116 pacientes; I: 2/61 pacientes; C: 1/55 pacientes
	Infecciones (1año)		* OR: 0,89; IC95%: 0,35-2,25; p=0,8146 * Frecuencia MFM+TAC:13,3%; * Frecuencia MFS +TAC: 14,7%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 150 pacientes; I: 10/75 pacientes; C: 11/75 pacientes
	Infecciones (4 años)		* OR: 0,70; IC95%: 0,35-1,37; p=0,3062 * Frecuencia MFM+TAC:30,66%; * Frecuencia MFS +TAC: 38,47%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 150 pacientes; I: 23/75 pacientes; C: 29/75 pacientes
	CMV (1 año)		* OR: NC * Frecuencia MFM+TAC: 10%; * Frecuencia MFS +TAC: 0%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios; 60 pacientes;

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
					I: 3/30 pacientes; C: 0/30 pacientes
	CMV (2 años)		* OR: 1,33; IC95%: 0,63-2,81; p=0,4503 * Frecuencia MFM+TAC: 2,5%; * Frecuencia MFS +TAC: 2,0%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios; 160 pacientes; I: 20/80 pacientes; C: 16/80 pacientes

Abreviaturas: MFM: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus; MFS: Micofenolato de sodio TAC: Tacrolimus; DLP: Desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24).

Comparación imTOR+ICN

En este apartado se incluyen los resultados de efectividad y seguridad reportados por los estudios de Jones- Hughes et al. 2016 (24) y Montero et al. 2019 (85) quienes compararon combinaciones como EVE + CIC vs MFS + CIC; EVE ↑↓ (dosis altas y dosis bajas)+ CIC vs MFS + CIC; SIR + CIC vs MFM + CIC; SIR + TAC vs MFM + TAC; TAC + SIR vs MFM + SIR y TAC + SIR vs CIC + SIR.

EVE+CIC vs MFS+CIC

Esta combinación fue evaluada por las RSL-MA de Jones-Hughes et al., 2016 (24) y Montero, 2019 (85) quienes compararon la efectividad y seguridad de la combinación EVE+CIC contra MFS+CIC. No se observaron diferencias significativas entre los grupos comparados para rechazo agudo con variable certeza en la evidencia, pérdida del injerto, con baja certeza en la evidencia y TFG a un año y dos años post TR. Los estudios que evaluaron la TFG, presentaron baja heterogeneidad y muestran que al parecer la TFG es mejor en pacientes que recibieron EVE+CIC, aunque las diferencias no son significativas y la certeza de la evidencia es baja, (ver Tabla 40 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 40. Evaluación de Efectividad para la Combinación EVE+CIC vs MFS+CIC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	EVE+CIC	* OR: 1,01; IC95%:068-1,48; I ² : 0%; p=0,850 * Frecuencia EVE+CIC: 16,80% * Frecuencia MFS+CIC: 16,57%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 737 pacientes; I: 61/363 pacientes; C: 62/374 pacientes)
		vs MFS+CIC	RR: 0,88; IC95%: 0,74-1,05; p=0,15; I ² : 0%; p=0,99 (a favor de EVE+CIC)	 Moderado	Montero, 2019 Evaluó 9 estudios, 2262 pacientes, I: 39/1462 pacientes; C:164/800 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Rechazo (2 años)		RR: 0,96; IC95%: 0,81-1,14; p=0,65; I ² : 0%; p=0,98 (a favor de EVE+CIC)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Montero, 2019 Evaluó 6 estudios, 1847 pacientes; I: 253/1117 pacientes; C:162/730 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 0,65; IC95%:0,15-2,87; I ² : 34,8%; p=0,216 (a favor de EVE) * Frecuencia EVE+CIC: 3,30% * Frecuencia MFS+CIC: 3,74	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 737 pacientes I: 12/363 pacientes; C: 14/374 pacientes
	TFG (1 año)		* DM: 8,56 ml/min/1,72 m ² ; IC95%: -10,66-27,77; I ² : 91,2% p=0,001	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 660 pacientes I: 333 pacientes; C: 327 pacientes)
			DM*: 2,41 mL/kg/1.73m2; IC95%: -0,81- 5,62; p=0,14; I ² : 0%; p=0,46(peor en MFS+CIC) * Calculada con fórmula MDRD	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 851 pacientes; I: /545 pacientes; C:/306 pacientes
	TFG (2 años)		DM*: 2,87 mL/kg/1.73m2; IC95%: -0,21- 5,94; p=0,07; I ² : 0%; p=0,87(peor en MFS+CIC) * Calculada con fórmula MDRD	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 674 pacientes; I: /444 pacientes; C:/230 pacientes

Abreviaturas: EVE: Everolimus; CIC: Ciclosporina; MFS: Micofenolato de sodio; AM: ácido micofenólico; TFG: Tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador, DM: diferencia de medias

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) y Montero (85).

En términos de seguridad, en el estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) no se observaron diferencias con respecto a la mortalidad asociada a la intervención y comparación; a nivel de desarrollo de malignidad se observaron solo dos casos en el primer año, en el grupo de pacientes que recibieron MFS+CIC, con baja certeza de la evidencia. No se reportaron datos para desarrollo de diabetes, infecciones en general y por CMV, (ver Tabla 41). Con relación a el estudio de Montero, 2019, se evaluaron varios eventos adversos dentro de los cuales el desarrollo de diabetes al año y tres años post TR mostró una ligera tendencia de mayor riesgo en los pacientes tratados con EVE+CIC aunque las diferencias no fueron significativas.

Al igual que en el estudio de Jones-Hughes, 2016 (24), Montero, 2019 (85) en términos de mortalidad no evidenció diferencias significativas, aunque se observa una ligera tendencia de mayor riesgo de mortalidad en pacientes que recibieron EVE+CIC. En términos de malignidad en general, Montero, 2019 (85), al igual que Jones-Hughes, 2016 (24) mostró, aunque sin ser significativa una diferencia a favor del grupo EVE+CIC; Sin embargo, Montero al realizar un análisis por separado de los desórdenes linfoproliferativos, muestra un mayor riesgo de desarrollo de estos en el grupo de EVE+CIC, aunque sin ser significativa la diferencia observada y con baja certeza de la evidencia, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Los pacientes que recibieron EVE+CIC tuvieron menor riesgo de presentar infecciones en general (RR: 0,91; IC95%: 0,84-0,99; p=0,02) con moderada certeza en la evidencia, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) y asociadas a CMV (RR: 0,36; IC95%: 0,16-0,84; p=0,02) donde las diferencias fueron significativas al año post TR, con baja certeza en la evidencia. Otro hallazgo significativo del estudio de Montero, 2019, radica en que los pacientes que recibieron EVE+CIC tuvieron un mayor riesgo de desarrollo de alteraciones metabólicas de los lípidos, donde la certeza de la evidencia fue moderada (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) y un menor riesgo de desarrollo de anemia, al ser comparados contra los que recibieron MFS+CIC; las diferencias fueron significativas tal como se observa en la Tabla 41, Sin embargo, aunque el resultado muestra bajo riesgo en desarrollo de anemia, la certeza en la evidencia es baja. Otros desenlaces como desarrollo de diarrea, HTA y otras alteraciones hematológicas evaluadas no mostraron diferencias significativas y tienen baja certeza en la evidencia, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 41. Evaluación de Seguridad para la Combinación EVE+CIC vs MFS+CIC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes	EVE+CIC vs MFS+CIC	No reportado	No calculado	Jones-Hughes, 2016
	Diabetes (1 año)		RR: 1,02; IC95%: 0,67-1,55; p=0,93; I ² : 0%; p=0,51 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 20198 Evaluó 4 estudios, 1152 pacientes, I: 41/575 pacientes; C:41/577 pacientes
	Diabetes (3 años)		RR: 1,69; IC95%: 0,91-3,13; p=0,1; I ² : 31%; p=0,23 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 20198 Evaluó 2 estudios, 784 pacientes, I: 38/392 pacientes; C:22/392 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: 1,02; IC95%:0,42-2,45; I ² : 0%; p=0,875	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes Evaluó 3 estudios, 737 pacientes I: 10/363 pacientes; C: 10/374 pacientes
	Mortalidad (3 años)		RR: 1,44; IC95%: 0,84-2,48; p=0,18; I ² : 0%; p=0,98 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 20198 Evaluó 8 estudios, 2232 pacientes, I: 50/1452 pacientes; C:18/780 pacientes
	Mortalidad (3 años)		RR: 1,27; IC95%: 0,62-2,58; p=0,52; I ² : 0%; p=0,92 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 20198 Evaluó 2 estudios, 583 pacientes, I: 25/387 pacientes; C:10/196 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: NC * Frecuencia EVE+CIC: 0%; * Frecuencia MFS+CIC: 4 % RR: 0,51; IC95%: 0,24-1,09; p=0,08; I ² : 22%; p=0,28 (a favor de EVE+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 106 pacientes; I: 0/56 pacientes; C1: 2/50 pacientes
			⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 947 pacientes, I: 19/613 pacientes; C:19/334 pacientes	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Malignidad solo DLP (1 año)		RR: 3; IC95%: 0,12-72,23; p=0,5 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 1 estudios, 122 pacientes, I: 1/61 pacientes; C:0/61 pacientes
	Malignidad solo DLP (3 años)		RR: 3,12; IC95%: 0,56-17,53; p=0,2; I ² : 0%; p=0,95 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 1171 pacientes, I: 8/779 pacientes; C:0/392 pacientes
	Infección (1 año)		*RR: 0,91; IC95%: 0,84-0,99; p=0,02; I ² : 0%; p=0,75 (a favor de EVE+CIC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 947 pacientes, I: 397/613 pacientes; C:242/334 pacientes
	Infección 3 años)		RR: 0,96; IC95%: 0,87-1,06; p=0,41; I ² : 0%; p=0,52 (a favor de EVE-CIC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 588 pacientes, I: 292/392 pacientes; C:152/196 pacientes
	Infecciones		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016
	CMV (1 año)		RR: 0,31; IC95%:0,17-0,37; p=0,0002; I ² : 70%; p=0,005 (a favor de EVE+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 20198 Evaluó 6 estudios, 1053 pacientes, I: 53/1061 pacientes; C:110/580 pacientes
	CMV		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2015
	Diarrea (3 años)		RR: 1,18; IC95%: 0,96-1,46; p=0,11; I ² : 0%; p=0,67 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 1171 pacientes, I: 219/779 pacientes; C:92/392 pacientes
	Hipercolesterolemia (1 año)		RR: 1,5; IC95%: 1,22-1,84; p=0,001; I ² : 0%; p=0,91 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 5 estudios, 1535 pacientes, I: 264/1005 pacientes; C:97/530 pacientes
	Hipertrigliceridemia (1 año)		RR: 1,21; IC95%: 1,08-1,35; p=0,001; I ² : 0%; p=0,54 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 1413 pacientes, I: 422/944 pacientes; C:170/469 pacientes
	Anemia (1 año)		RR: 0,99; IC95%: 0,83-1,18; p=0,91; I ² : 0%; p=0,46 (a favor de EVE+CIC)	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 5 estudios, 1535 pacientes, I: 268/1005 pacientes; C:136/530 pacientes
	Anemia (2 años)		RR: 1,20; IC95%: 0,97-1,49; p=0,91; I²: 0%; p=0,46 (a favor de EVE+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 6 estudios, 1535 pacientes, I: 268/1005 pacientes; C:136/530 pacientes
	Leucopenia (1 año)		RR: 0,48; IC95%: 0,21-1,13; p=0,09; I ² : 0%; p=0,64 (a favor de EVR+CSA)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 947 pacientes, I: 10/613 pacientes; C:11/334 pacientes
	Trombocitopenia (1 año)		RR: 0,9; IC95%: 0,14-5,65; p=0,91; I ² : 0%; p=0,45 (a favor de EVE+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 947 pacientes, I: 3/613 pacientes; C:2/334 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Trombo citopenia (2 años)		RR: 1,65; IC95%: 0,97-2,81; p=0,07; I ² : 0%; p=0,63 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 1413 pacientes, I: 57/944 pacientes; C:17/469 pacientes
	HTA (1 año)		RR: 0,98; IC95%: 0,85-1,12; p=0,74; I ² : 0%; p=0,91 (a favor de EVE+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 1882 pacientes, I: 281/944 pacientes; C:286/938 pacientes
	HTA (3 años)		RR: 1,21; IC95%: 0,93-1,58; p=0,16; I ² : 0%; p=0,92 (a favor de MFS+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 779 pacientes, I: 92/387 pacientes; C:78/392 pacientes
Montero, 2019 * Combinaciones incluidas: EVE+CIC vs CIC+AM/MFM					2019

Abreviaturas: EVE: Everolimus; CIC: Ciclosporina; MFS: Micofenolato de sodio; DLP: Desorden linfoproliferativo; I: intervención; C: comparador, NC: No calculado, AM: ácido micofenólico.
Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) y Montero (85).


EVE ↓↑+CIC vs MFM+CIC

La evaluación de efectividad y seguridad del EVE ↓↑+CIC comparada contra MFM+CIC fue evaluada por tres estudios incluidos en la RSL-MAR-EE de Jones-Hughes, 2016 (24) y los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas y la certeza de la eviencia fue baja o muy baja en los desenlaces evaluados de efectividad, aunque se observa un ligero incremento en la frecuencia de desenlaces como rechazo agudo y pérdida del injerto al año post TR en el grupo de pacientes que recibieron MIM+CIC, (ver Tabla 42 y **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 42. Evaluación de Efectividad para la Combinación EVE ↓↑+CIC vs MFM+CIC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)		* OR: 0,84; IC95%:0,60-1,16; I ² : 0%; p=0,690 (a favor de EVE) * Frecuencia EVE ↓↑+CIC: 18,97% * Frecuencia MFM+CIC: 21,85%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 901 pacientes; I: 85/448 pacientes; C: 99/453 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)	EVE ↓↑+CIC vs MFM+CIC	* OR: 0,93; IC95%:0,26-3,39; I ² : 11,4% (a favor de EVE) * Frecuencia EVE ↓↑+CIC:5,80 % * Frecuencia MFM+CIC:6,18 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 901 pacientes, I: 26/448 pacientes; C: 28/453 pacientes
	TFG (1 año)		* EVE+CIC: 52 ml/min/1,72 m ² , DS: 21 * MFM+CIC: 54 ml/min/1,72 m ² , DS: 18 * DM: -0,102 ml/min/1,72 m ² ; IC95%: -0,30-0,1010; p=0,3131 (a favor de MMF)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón




	TFG (3 años)	<p>* EVE+CIC: 55 ml/min/1,72 m², DS: 23</p> <p>* MFM+CIC: 57 ml/min/1,72 m², DS: 21</p> <p>* DM: -0,090 ml/min/1,72 m²; IC95%: -0,29-0,11; p=0,3703 (a favor de MMF)</p>	 <p>Baja</p>	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio
--	-----------------	---	--	--

Abreviaturas: EVE ↑: Everolimus alta dosis; EVE ↓: Everolimus baja dosis; CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; TFG: Tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

La evaluación de seguridad de la combinación EVE ↓↑+CIC comparada contra MFM+CIC, no mostró diferencias significativas en términos de mortalidad. Se observó una mayor frecuencia de desarrollo de diabetes al año post TR en aquellos pacientes que recibieron EVE ↓↑+CIC, pero las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, a los tres años post TR, se observó que los pacientes que recibieron EVE ↑+CIC tuvieron mayor probabilidad de desarrollar diabetes comparado contra aquellos tratados con MFM+CIC y la diferencia observada fue significativa (OR-C2: 2,43; IC95%: 1,61-5,08; p=0,015), (ver Tabla 43) y con moderada certeza de la evidencia, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Las infecciones en general y las producidas por CMV fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron MFM+CIC. Dos diferentes estudios evaluados por Jones-Hughes, 2016 evaluaron el desarrollo de infecciones, uno de ellos mostró frecuencias separadas para dosis altas y dosis bajas de everolimus, demostrando que el efecto es similar; con respecto al desarrollo de infección por CMV, tienen baja probabilidad de desarrollar infección por CMV (OR-C1: 0,22; IC95%: 0,10-0,46; p=0,0000 y OR-C2: 0,34; IC95%: 0,18-0,64; p=0,000). Por otro lado, el estudio que agrupo la combinación de dosis alta y baja de EVE igual demostró que los pacientes tratados con EVE ↓↑+CIC tienen una menor probabilidad de tener infección por CMV que aquellos tratados con MFM+CIC y la diferencia fue significativa (OR: 0,09; IC95%: 0,02-0,35; p=0,0000), (ver Tabla 43) , la certeza de la evidencia varió entre los estudios, siendo moderada, y muy baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 43. Evaluación de Seguridad para la Combinación EVE ↓↑+CIC vs MFM+CIC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	EVE ↓↑+CIC	<p>* OR: 2,50; IC95%: 0,61-10,19; p=0,3227</p> <p>* Frecuencia EVE ↓↑+CIC: 11,47 %;</p> <p>* Frecuencia MFM+CIC: 9,6 %</p>	 <p>Muy baja</p>	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 122 pacientes; I: 7/61 pacientes; C: 3/61 pacientes
	Diabetes (3 años)	vs MFM+CIC	<p>* OR-C1: 1,20; IC95%: 0,52-2,76; p=0,6550</p> <p>* OR-C2: 2,43; IC95%: 1,61-5,08; p=0,015</p> <p>* Frecuencia EVE ↓+CIC: 6,70 %;</p> <p>* Frecuencia EVE ↑+CIC: 12,62 %;</p> <p>* Frecuencia MFM+CIC: 5,61 %</p>	 <p>Muy baja (para C1)</p>  <p>Moderado (para C2)</p>	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 588 pacientes; I: 13/194 pacientes; I ² : 25/198 pacientes; C2: 11/196 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Mortalidad (1 año)		* OR: 1,83; IC95%:0,80-4,20; I ² : 0%; p=0,728;(a favor de MFM) * Frecuencia EVE↑↓+CIC: 3,57%; * Frecuencia EVE+CIC: 1,98%;	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 901 pacientes; I: 16/448 pacientes; C: 9/453 pacientes
	Mortalidad (3 años)		* OR: 1,06; IC95%:0,60-1,85; I ² : 0%; p=0,642 (a favor de MFM) * Frecuencia EVE↑↓+CIC: 6,97 %; * Frecuencia EVE+CIC: %; 6,63%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 779 pacientes; I: 27/387 pacientes; C: 26/392 pacientes
	Malignidad y DLP (3 años)		* OR-C1: 0,91; IC95%: 0,48-1,72; p=0,777 * OR-C2: 0,89; IC95%: 0,46-1,70; p=0,740 * Frecuencia EVE↓+CIC: 4,90 %; * Frecuencia EVE↑+CIC: 4,84 %; * Frecuencia MFM+CIC: 5,35 %	⊕○○○ Muy baja (para C1) ⊕○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 1.171 pacientes; I: 19/387 pacientes; C: 19/392 pacientes; C2: 21/392 pacientes
	Infecciones (1 año)		* OR: 0,31; IC95%: 0,09-1,06; p=0,095 * Frecuencia EVE↓+CIC: 82 %; * Frecuencia MFM+CIC: 93,4 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 122 pacientes; I: 50/61 pacientes; C: 57/61 pacientes
	CMV (1 año)		* OR-C1: 0,22; IC95%: 0,10-0,46; p=0,0000 * OR-C2: 0,34; IC95%: 0,18-0,64; p=0,000 * Frecuencia EVE↓+CIC: 5,15 %;	⊕⊕⊕○ Moderado (para C1)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 588 pacientes; I: 10/194 pacientes; C: 15/198 pacientes; C2: 38/196 pacientes
			* Frecuencia EVE↑+CIC: 7,5 %; * Frecuencia MFM+CIC: 19,3 %	⊕⊕⊕○ Moderado (para C2)	
			* OR: 0,09; IC95%: 0,02-0,35; p=0,0000 * Frecuencia EVE↓+CIC: 4,9 %; * Frecuencia MFM+CIC: 34,4 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 122 pacientes; I: 3/61 pacientes; C: 21/61 pacientes

Abreviaturas: EVE ↑: Everolimus alta dosis; EVE↓: Everolimus baja dosis; CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; DLP: Desorden linfoproliferativo; I: intervención; C: comparador;

Notas: OR-C1: Comparación EVE↓+CIC vs MFM+CIC; OR-C2: Comparación EVE↑+CIC vs MFM+CIC

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

SIR+CIC vs MFM+CIC

La combinación SIR+CIC fue comparada contra MFM+CIC en 3 estudios incluidos en la RSL-MA de Jones-Hughes, 2016. El análisis de los desenlaces relacionados con la efectividad del tratamiento no muestra resultados significativos y la certeza en la evidencia es baja, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). No hubo diferencia en la frecuencia de rechazo entre los dos grupos; con respecto a la pérdida del injerto, se observó una frecuencia ligeramente mayor en el grupo tratado con SIR+CIC tanto al año como los cinco años (ver Tabla 44).

Tabla 44. Evaluación de Efectividad para la Combinación SIR+CIC vs MFS+CIC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	SIR+CIC vs MFM+CIC	* OR: 1,00; IC95%: 0,23-4,24 * Frecuencia en SIR+CIC: 8% * Frecuencia en MFM+CIC: 8%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 100 pacientes; I: 4/50 pacientes; C: 4/50 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 1,53; IC95%:0,24-9,59; I ² : 0%; p=0,489 (a favor de MMF) * Frecuencia en SIR+CIC: 3,26% * Frecuencia en MFM+CIC: 2,04%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 190 pacientes, I: 3/92 pacientes; C: 2/98 pacientes
	Pérdida del injerto (5 años)		* OR: 1,19; IC95%:0,53-2,69 (a favor de MMF) * Frecuencia en SIR+CIC: 38% * Frecuencia en MFM+CIC:34%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 100 pacientes, I: 19/50 pacientes; C: 17/50 pacientes
	TFG (1 año)		* SIR+CIC: 61,5 ml/min/1,72 m ² , DS: 11 * MFM+CIC: 60,3 ml/min/1,72 m ² , DS: 9 * DM: 0,11 ml/min/1,72 m ² ; IC95%: -0,28-0,51; p=0,5708	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio




Abreviaturas: SIR Sirolimus; CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; TFG: Tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador, DM: Diferencia de medias, IC: intervalo de confianza, DS: Desviación estándar.

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

La función del injerto medida mediante TFG fue similar en ambos grupos, sin mostrar diferencias significativas y la certeza de la evidencia fue baja. Los desenlaces que midieron seguridad de la intervención evaluada, muestran una mayor frecuencia de desarrollo de diabetes a los dos años post TR en los pacientes que recibieron MFM+CIC y una ligera mayor frecuencia de mortalidad al año de realizado el TR, pero frecuencias iguales a los cinco años. Los casos de malignidad solo se presentaron en el grupo que recibió SiR+CIC. Ninguna de las diferencias observadas fue significativa (ver Tabla 45) y la certeza de la evidencia fue baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 45. Evaluación de Seguridad para la Combinación SIR+CIC vs MFS+CIC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (2 años)	SIR+CIC vs MFM+CIC	* OR: 0,46; IC95%: 0,08-2,42; p=0,6095 * Frecuencia SIR+CIC: 3,9 %; * Frecuencia MFM+CIC: 8,1 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 113 pacientes; I: 3/76 pacientes; C: 3/37 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Mortalidad (1 año)	MFM+CIC	* OR: 0,49; IC95%:0,04-5,59; (a favor de SIR) * Frecuencia SIR+CIC: 1,08 %; * Frecuencia MFM+CIC: 2,04 %	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 190 pacientes, I: 1/92 pacientes; C: 2/98 pacientes
	Mortalidad (5 años)	MFM+CIC	* OR: 1,00; IC95%:0,360-2,77 * Frecuencia SIR+CIC: 18 %; * Frecuencia MFM+CIC: 18 %	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 100 pacientes, I: 9/50 pacientes; C: 9/50 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)	MFM+CIC	* OR: NC * Frecuencia SIR+CIC: 5,3%; * Frecuencia MFM+CIC: 0 %	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 113 pacientes; I: 4/76 pacientes; C: 0/37 pacientes
	Infecciones (1año)	MFM+CIC	Ni reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016
	CMV (1 año)	MFM+CIC	No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016

Abreviaturas: SIR Sirolimus; CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; DLP: desorden linfoproliferativo; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza,
Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

SIR+TAC vs MFM+TAC

A nivel de rechazo agudo a un año post TR, en términos de frecuencia, hay un ligero incremento en el grupo tratado con SIR+TAC, reportado por Jones-Hughes, 2016 (24), sin ser una diferencia significativa y con baja certeza de la evidencia. El estudio de Montero, 2019 (85), por su lado, reporta al año y a los dos años un riesgo menor en este grupo, aunque la diferencia no es significativa y la certeza de la evidencia es baja. Tanto el estudio de Jones-Hughes, 2016 quien reporta que la pérdida del injerto al año post TR y el de Montero, 2019, quien reporta la pérdida del injerto censurada por muerte, muestran un mayor riesgo en el grupo SIR+TAC, aunque las diferencias con respecto al grupo MFM+TAC no son significativas y la calidad de la evidencia es moderada. La función del injerto, medida por TFG, fue ligeramente mejor en los pacientes del grupo comprador, pero solo fue evaluada por un estudio incluido en la RSL de Jones-Hughes, 2019; mientras que Montero, 2016, la evaluó a través de dos estudios y mostro que los pacientes tratados con SIR+TAC tienen una peor TFG al año post TR (DM: -10,14 mL/kg/1.73m²; IC95%: -17,55- -2,73; p=0,007), (ver Tabla 46), aunque la certeza de la evidencia es muy baja (ver **Error!** **No se encuentra el origen de la referencia.**

Tabla 46. Evaluación de Efectividad para la Combinación SIR+TAC vs MFM+TAC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	SIR+TAC vs MFM+TAC	* OR: 1,21; IC95%:0,56-2,60; I ² : 27,8%; p=0,250 (a favor de MFM) * Frecuencia SIR+TAC: 14,19% * Frecuencia MFM +TAC: 12,35%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 332 pacientes; I: 23/162 pacientes; C: 21/170 pacientes
			RR: 0,73; IC95%: 0,47-1,16; p=0,18; I ² : 0%; p=0,55 (a favor de SIR+TAC)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 5 estudios, 601 paciente I: 29/301 pacientes; C:40/300 pacientes
	Rechazo agudo (2 años)		RR: 1,46; IC95%: 0,74-2,88; p=0,27; I ² : 0%; p=0,78 (a favor de MFM)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 200 pacientes, I: 16/100 pacientes; C:11/100 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 1,43; IC95%:0,44-4,66; I ² : 38,8%; p=0,179 (a favor de MFM) * Frecuencia SIR+TAC: 5,27% * Frecuencia MFM +TAC: 3,73%	⊕⊕⊕○ Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 4 estudios, 643 pacientes, I: 17/322 pacientes; C: 12/321 pacientes
	Pérdida del injerto censurada por muerte (1 año)		RR: 1,68; IC95%: 0,71-4; p=0,24; I ² : 0%; p=0,49 (a favor de MFM)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 5 estudios, 862 pacientes, I: 14/436 pacientes; C:8/426 pacientes
	Pérdida del injerto censurada por muerte (2 años)		RR: 1,41; IC95%: 0,69-2,87; p=0,35; I ² : 24%; p=0,27 (a favor de MFM)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 332 pacientes, I: 26/162 pacientes; C:19/170 pacientes
	Pérdida del injerto (5 años)		* OR: 0,70; IC95%:0,30-1,61 (a favor de SIR) * Frecuencia SIR+TAC: 30% * Frecuencia MFM +TAC: 38%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 100 pacientes, I: 15/50 pacientes; C: 19/50 pacientes
	TFG (1 año)		* SIR+TAC: 54,3 ml/min/1,72m ² * MFM+TAC: 58,4 ml/min/1,72 m ² DM*: -10,14 mL/kg/1.73m²; IC95%: -17,55- -2,73; p=0,007; I ² : 74%; p=0,05, (peor en SIR+TAC) * Calculada con fórmula MDRD	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio
	TFG (3 años)		DM*: -9,83 mL/kg/1.73m ² ; IC95%: -26,86- 7,19; p=0,26; I ² : 94%; p=0,001 (peor en SIR+TAC) * Calculada con fórmula MDRD	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 173 pacientes, I: 85 pacientes; C:88 pacientes
TFG (3 años)	DM*: -9,83 mL/kg/1.73m ² ; IC95%: -26,86- 7,19; p=0,26; I ² : 94%; p=0,001 (peor en SIR+TAC) * Calculada con fórmula MDRD	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 167 pacientes, I: 78 pacientes; C:89 pacientes		

Abreviaturas: SIR Sirolimus; TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; TFG: tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza,


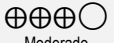








Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) y Montero (85)

En términos de seguridad, las mayores frecuencias de desarrollo de diabetes al primer y tercer año post TR se presentaron en pacientes que recibieron SIR+TAC, aunque las probabilidades y riesgos calculados no alcanzaron a ser significativos. Los casos de muerte fueron similares en ambos grupos al año post TR, pero incrementaron a los tres y cinco años en el grupo tratado con SIR+TAC. Los casos de malignidad tuvieron una muy baja frecuencia en ambos grupos y no se observaron diferencias significativas al año post TR; Sin embargo, a los 5 años, el estudio de Montero, 2019, reportó menor riesgo de desarrollo de malignidad en el grupo SIR+TAC (RR: 0,2; IC95%: 0,05-0,87; p=0,03), siendo esta diferencia significativa con respecto al grupo que uso MFM+TAC y la calidad de la evidencia fue muy baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Sin embargo, cuando solo se evalúan los desórdenes linfoproliferativos, pareciera haber un mayor riesgo en el grupo de pacientes tratados con SIR+TAC, sin ser significativa la diferencia y una certeza de la evidencia muy baja. La frecuencia de infecciones fue menor en pacientes tratados con SIR+TAC (RR: 0,81; IC95%: 0,69-0,95; p=0,01) con una moderada certeza en la evidencia; con respecto a las infecciones producidas por CMV, al primer año tuvieron una frecuencia similar y a los tres años se observó un ligero incremento en el grupo de pacientes tratados con MFM+TAC, aunque ninguna de las diferencias observadas fue significativa (ver Tabla 47). El grupo de pacientes tratado con SIR+TAC, al parecer tienen un menor riesgo de presentar diarrea y desarrollar anemia, aunque las diferencias observadas no fueron significativas; mientras que pueden tener un riesgo mayor a desarrollar hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, desenlaces cardiovasculares y leucopenia, aunque las diferencias observadas no son significativas. La valoración de la certeza de la evidencia para cada uno de los desenlaces se enumera detallada en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Tabla 47. Evaluación de Seguridad para la Combinación SIR+TAC vs MFM+TAC

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)		*OR: 1.36; IC95%: 0.68-2,78; p= 0,3474; * Frecuencia SIR+TAC: 9,33%; * Frecuencia MFM+TAC: 7,02%	⊕⊕⊕○ Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 499 pacientes; I: 24/257 pacientes; C: 17/242 pacientes
			RR: 1,27; IC95%: 0,78-2,07; p=0,33; I ² : 0%; p=0,68 (a favor de MFM+TAC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 656 pacientes, I: 34/332 pacientes; C:26/324 pacientes
	Diabetes (3 años)		*OR: 2,51; IC95%: 0,21-28,8; p= 0,8523; * Frecuencia SIR+TAC: 5,40 %; * Frecuencia MFM+TAC: 2,2 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 82 pacientes; I: 2/37 pacientes; C: 1/45 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
			RR: 1,81; IC95%: 0,87-3,79; p=0,11; I ² : 0%; p=0,75 (a favor de TAC+MFM)	 Baja	"Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 259 pacientes, I: 17/128 pacientes; C:8/131 pacientes
	Mortalidad (1 año)	SIR+TAC vs MFM+TAC	* OR: 0,98; IC95%:0,47-2,02; 2: 0%; p=0,586 * Frecuencia SIR+TAC: 3,20% * Frecuencia MFM+TAC: 3,29%	 Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 5 estudios, 984 pacientes, I: 16/499 pacientes; C: 16/485 pacientes
	Mortalidad (3 años)		* OR: 3,74; IC95%:0,15-94,55 * Frecuencia SIR+TAC: 2,70% * Frecuencia MFM+TAC: 0%	 Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 82 pacientes, I: 1/37 pacientes; C: 0/45 pacientes
	Mortalidad (5 años)		* OR: 0,87; IC95%:0,31-2,47 * Frecuencia SIR+TAC: 16% * Frecuencia MFM+TAC: 8%	 Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 100 pacientes, I: 8/50 pacientes; C: 9/50 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: 1,93; IC95%: 0,17-21,45; p= >0,9999; * Frecuencia SIR+TAC: 0,85 %; * Frecuencia MFM+TAC:0,44 %	 Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 461 pacientes; I: 2/235 pacientes; C: 1/226 pacientes
	Malignidad y DLP (5 años)		RR: 1,46; IC95%: 0,42-5,1; p=0,55; I ² : 0%; p=0,78 (a favor de TAC+MFM)	 Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 479 pacientes, I: 6/242 pacientes; C:4/237 pacientes
	Malignidad y DLP (5 años)		RR: 0,2; IC95%: 0,05-0,87; p=0,03 (a favor de SIR+TAC)	 Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 1 estudios, 100 pacientes, I: 2/50 pacientes; C:10/50 pacientes
	Neoplasias solo DLP (1 año)		RR: 2,93; IC95%: 0,12-71,36; p=0,51 (a favor de TAC+MFM)	 Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 1 estudios, 328 pacientes, I: 1/166 pacientes; C:0/162 pacientes
	Neoplasias solo DLP (5 años)		RR: 1,00; IC95%: 0,06-15,55; p=1 (a favor de ND)	 Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 1 estudios, 100 pacientes, I: 1/50 pacientes; C:1/50 pacientes
	Infecciones (6 meses)		*OR:0,83; IC95%: 0,61-1,14; p= 0,2681; * Frecuencia SIR+TAC:46,8%; * Frecuencia MFM+TAC: 51,3%	 Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 634 pacientes; I: 149/318 pacientes; C: 162/316 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Infecciones (1 año)	SIR+TAC vs MFM+TAC	RR: 0,81; IC95%: 0,69-0,95; p=0,01; I ² : 0%; p=0,52 (a favor de SIR+TAC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 806 pacientes, : 148/401 pacientes; C:184/405 pacientes
	CMV (1 año)		* OR: 1,00; IC95%: 0,29-3,34; p= >0,9999; * Frecuencia SIR+TAC: 12%; * Frecuencia MFM+TAC: 12%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 100 pacientes; I: 6/50 pacientes; C: 6/50 pacientes
			RR: 0,62; IC95%: 0,16-2,39; p=0,49; I ² : 0%; p=0,67 (a favor de SIR+TAC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 461 pacientes, I: 3/235 pacientes; C:5/226 pacientes
	CMV (3 años)		*OR: 1,22; IC95%: 0,07-20,23; p= >0,9999; * Frecuencia SIR+TAC: 2,70%; * Frecuencia MFM+TAC: 2,22%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 82 pacientes; I: 1/37 pacientes; C: 1/45 pacientes
	Diarrea (1 año)		RR: 0,66; IC95%: 0,11-4,01; p=0,65; I ² : 47%; p=0,17 (a favor de SIR+TAC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 251 pacientes, I: 17/126 pacientes; C:18/125 pacientes
	Hipercolesterolemia (1 año)		RR: 1,49; IC95%: 0,42-5,29; p=0,54; I ² : 94%; p=0,001 (a favor de TAC+MFM)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 343 pacientes, I: 98/173 pacientes; C:91/170 pacientes
	Hipercolesterolemia (3 años)		RR: 1,40; IC95%: 0,8-2,47; p=0,24 (a favor de TAC+MFM)	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó estudios, 57 pacientes, I: 16/29 pacientes; C:11/28 pacientes
	Hipertrigliceridemia (1 año)		RR: 2,08; IC95%: 0,9-4,79; p=0,09; I ² : 82%; p=0,02 (a favor de TAC+MFM)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 428 pacientes, I: 119/216 pacientes; C:70/212 pacientes
	Desenlaces Cardio Vasculares		RR: 1,20; IC95%: 0,31-4,62; p=0,8; I ² : 76%; p=0,01 (a favor de TAC+MMF)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 612 pacientes, I: 25/311 pacientes; C:24/301 pacientes
	Anemia (3 años)		RR: 0,91; IC95%: 0,35-2,39; p=0,85 (a favor de SIR+TAC)	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 1 estudios, 82 pacientes, I: 6/37 pacientes; C:8/45 pacientes
	Leucopenia (3 años)		RR: 2,43; IC95%: 0,23-25,78; p=0,46 (a favor de TAC+MFM)	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 1 estudios, 82 pacientes, I: 2/37 pacientes; C:1/45 pacientes

Montero, 2019
* Combinación SIR+TAC vs AMF/MFM
* No describen que clase de eventos cardiovasculares se incluyen en la medida

Abreviaturas: SIR Sirolimus; TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; DLP: desorden linfoproliferativo; CMV: citomegalovirus; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza, Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) y Montero (85)

TAC+SIR vs MFM+SIR

La comparación de TAC+SIR contra MFM+SIR no mostró diferencias significativas en términos de efectividad y la certeza de la evidencia es muy baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Sin embargo, se observa una frecuencia de rechazo ligeramente mayor en los pacientes tratados con TAC+SIR, y una tendencia hacia una mejor tasa de filtración en el grupo de pacientes tratados con MFM+SIR, tanto al año como a los tres años post TR (ver Tabla 48).

Tabla 48. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+SIR vs MFM+SIR

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	TAC+SIR vs MFM+SIR	* OR: 1,45; IC95%:0,57-3,74 * Frecuencia en TAC+SIR: 18% * Frecuencia en MFM+SIR: 13%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 132 pacientes; I: 12/65 pacientes; C: 9/67 pacientes
	Pérdida del injerto (5 años)		* OR: 1,03; IC95%:0,34-3,13 * Frecuencia en TAC+SIR: 10,76% * Frecuencia en MFM+SIR: 10,44%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 132 pacientes, I: 7/65 pacientes; C: 7/67 pacientes
	TFG (1 año)		* TAC+SIR: 89 ml/min/1,72 m ² ; DS: 30 * MFM+SIR: 93 ml/min/1,72 m ² ; DS: 25,2 * p=0,4085	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio
	TFG (3 años)		* TAC+SIR: 76,1 ml/min/1,72 m ² ; DS: no reportada * MFM+SIR: 88 ml/min/1,72 m ² ; DS: no reportada	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; SIR Sirolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; TFG: tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza, DS: desviación estándar Fuente: elaboración propia con información tomada de. estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

La evaluación de seguridad para la combinación TAC+SIR contra MFM+SIR no mostró diferencias significativas para los desenlaces reportados y la certeza en la evidencia en muy baja (ver Tabla 49 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Sin embargo, se observa un ligero incremento en la frecuencia de diabetes en el grupo de pacientes tratados con TAC+SIR. Con relación a la mortalidad solo se presentaron casos al año posterior al TR en el grupo que recibió TAC+SIR y en los tres años post TR la frecuencia fue mayor en el mismo grupo. A los 2 y 4 años posteriores al TR no se observaron casos de malignidad ni el grupo de intervención ni el grupo comparador, (ver Tabla 49).

Tabla 49. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+SIR vs MFM+SIR

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	TAC+SIR vs MFM+SIR	* OR: 1,50; IC95%: 0,67-3,46; p=0,3072; * Frecuencia TAC+SIR: 27,6 %; * Frecuencia MFM+SIR: 20%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 130 pacientes; I: 18/65 pacientes; C: 13/65 pacientes
	Diabetes (4 años)		* OR: 1,26; IC95%: 0,58-2,75; p= 0,5546; * Frecuencia TAC+SIR: 29,2 %; * Frecuencia MFM+SIR: 22,4 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 130 pacientes; I:19/65 pacientes; C: 16/65 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: NC * Frecuencia en TAC+SIR: 3,0% * Frecuencia en MFM+SIR: 0%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 132 pacientes, I: 2/65 pacientes; C: 0/67 pacientes
	Mortalidad (3 años)		* OR: 4,39; IC95%:0,48-40,39; p=0,3467; * Frecuencia en TAC+SIR: 6,1% * Frecuencia en MFM+SIR: 1,5%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 132 pacientes, I: 4/65 pacientes; C: 1/67 pacientes
	Malignidad y DLP (2 años)		* OR: NC * Frecuencia TAC+SIR: 0 %; * Frecuencia MFM+SIR: 0 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 130 pacientes; I: 0/65 pacientes; C: 0/65 pacientes
	Malignidad y DLP (4 años)		* OR: NC * Frecuencia TAC+SIR: 0 %; * Frecuencia MFM+SIR: 0 %	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 130 pacientes; I: 0/65 pacientes; C: 0/65 pacientes
	Infecciones (1 año)		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016
	CMV (1 año)		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; SIR Sirolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; DLP: desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza, NC: No calculado

Fuente: elaboración propia con información del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) y Montero (85)

TAC+SIR vs CIC+SIR

La combinación TAC+SIR fue comparada por medio de dos estudios contra CIC+SIR, los cuales fueron incluidos en el estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) . Ni el rechazo agudo a un año, ni la pérdida del injerto al año y cinco años de practicado el TR mostraron diferencias significativas en los grupos evaluados. Existe una ligera tendencia a que en el grupo de pacientes tratados con CIC+SIR se presenten más eventos de rechazo y pérdida del injerto. Por otro lado, la función renal si muestra una diferencia significativa, siendo mejor en aquellos pacientes que recibieron TAC+SIR, (ver Tabla 50), sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja para todos los desenlaces, (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

En términos de seguridad no se observan diferencias significativas en los eventos evaluados para la combinación TAC+SIR comparada contra CIC+SIR y la certeza en la evidencia es muy baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Las medidas del efecto calculada para diabetes muestran una menor probabilidad de desarrollo de esta patología en quienes recibieron TAC+SIR y con respecto a las infecciones, este grupo presenta una mayor incidencia, sin embargo, no hay diferencias frente al comparador (ver Tabla 51).

Tabla 50. Evaluación de Efectividad para la Combinación TAC+SIR vs CIC+SIR

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	TAC+SIR vs CIC+SIR	* OR: 0,48; IC95%:0,08-2,74 * Frecuencia en TAC+SIR: 4% * Frecuencia en CIC+SIR: 8%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 100 pacientes; I: 2/50 pacientes; C: 4/50 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 0,68; IC95%:0,16-2,90; I ² : 0,8%; p=0,321 (a favor de TAC) * Frecuencia en TAC+SIR: 4,22% * Frecuencia en CIC+SIR: 7,14%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 141 pacientes I: 3/71 pacientes; C: 5/70 pacientes
	Pérdida del injerto (5 años)		* OR: 0,70; IC95%:0,30-1,61 (a favor de TAC) * Frecuencia en TAC+SIR: 30% * Frecuencia en CIC+SIR: 38%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 100 pacientes, I: 15/50 pacientes; C: 19/50 pacientes
	TFG (1 año)		* TAC+SIR: 52,04 ml/min/1,72 m2 m ² ; EE: 4,38 * CIC+SIR: 46,79 ml/min/1,72 m2 m ² ; EE: 4,38 * DM: 5,25 46,79 ml/min/1,72 m2 m², p=0,0004 (a favor de TAC)	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio

Abreviaturas:

TAC: Tacrolimus; SIR Sirolimus; CIC: Ciclosporina; TFG: tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza, DM: diferencia de medias; EE: erro estándar

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

Tabla 51. Evaluación de Seguridad para la Combinación TAC+SIR vs CIC+SIR

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	TAC+SIR vs CIC+SIR	* OR: 0,95; IC95%: 0,05-16,29; p= >0,9999; * Frecuencia TAC+SIR: 4,7 %; * Frecuencia CIC+SIR: 5,0%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 41 pacientes; I: 1/21 pacientes; C: 1/20 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: 1,0; IC95%:0,14-7,39	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios
	Mortalidad (5 años)		* OR: 1,0; IC95%:0,36-2,77	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Malignidad y DLP (1 año)		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016
	Infecciones (1 año)		* OR: 1,33; IC95%: 0,25-6,88; p= >0,9999; * Frecuencia TAC+SIR: 19 %; * Frecuencia CIC+SIR: 15%	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 41 pacientes; I: 4/21 pacientes; C:3/20 pacientes
	CMV (1 año)		No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; SIR Sirolimus; CIC: Ciclosporina; DLP: desorden linfoproliferativo; CMV: Citomegalovirus; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza,

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) y Montero (85).

Comparación imTOR+Antimetabolito

Las comparaciones en términos de efectividad y seguridad incluidas a continuación fueron reportadas por el estudio de Jones-Hughes et al, 2016 (24) e incluyen las siguientes combinaciones: SIR + MFM vs CIC + MFM, EVE + MFS vs CIC + MFS y SIR + AZA vs CIC + AZA.

SIR+MFM vs CIC+MFM

Los estudios que compararon SIR+MFM vs CIC+MFM y que fueron incluidos en la revisión de Jones-Hughes et al, 2016 (24) no muestran diferencias significativas en desenlaces de efectividad como lo son rechazo y pérdida del injerto al año y cinco años post TR, sin embargo, al año, la información de 7 estudios muestra un ligero incremento en la frecuencia de rechazo agudo en aquellos pacientes tratados con SIR+MFM y a los cinco años los datos provenientes de solo dos estudios muestran un efecto contrario, donde el ligero incremento se da en el grupo tratado con CIC+MFM. Con respecto a la pérdida del injerto las frecuencias son similares en ambos grupos al año de TR y a los 5 años la frecuencia es discretamente mayor en el grupo de CIC+MFM, pero no hay diferencias significativas. Con respecto a la TFG, durante el primer año no hay diferencias significativas y hay una alta heterogeneidad en los estudios que evaluaron el desenlace, aunque parece haber una tendencia a favor de CIC+MFM sin que esta sea significativa; sin embargo, a los tres y a los cinco años post TR, un estudio mostró una mejor TFG en el grupo de pacientes que recibió CIC+MFM y una diferencia significativa (ver Tabla 52). La certeza de la evidencia para los desenlaces de efectividad, en general fue baja y su evaluación se puede ver la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 52. Evaluación de Efectividad para la Combinación SIR+MFM vs CIC+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	SIR+MFM vs CIC+MFM	* OR: 1,29; IC95%:0,816-2,04; I ² : 0%; p=0,637 (a favor de CIC) * Frecuencia SIR+MFM: 14,54% * Frecuencia CIC +. MFM: 11,73%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 7 estudios, 678 pacientes; I: 49/337 pacientes; C: 40/341 pacientes
	Rechazo agudo (5 años)		* OR: 0,77; IC95%:0,37-1,63; I ² : 0%; p=0,420 (a favor de SIR) * Frecuencia SIR+MFM: 14,70% * Frecuencia CIC +. MFM: 18,26%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 206 pacientes; I: 15/102 pacientes; C: 19/104 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 1,06; IC95%:0,44-2,56; I ² : 0%; p=0,830 * Frecuencia SIR+MFM: 2,96% * Frecuencia CIC +. MFM: 2,93%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 7 estudios, 678 pacientes; I: 10/337 pacientes; C: 10/341 pacientes
	Pérdida del injerto (5 años)		* OR: 0,57; IC95%:0,05-7,25; I ² : 76,6%; p=0,039 (a favor de SIR) * Frecuencia SIR+MFM: 8,82% * Frecuencia CIC +. MFM: 10,57%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 206 pacientes; I: 9/102 pacientes; C: 11/104 pacientes
	TFG (1 año)		* DMP: 9,41 ml/min/1,72 m ² ; IC95%: -1,287-20,9; I ² : 72,7%; p=0,026 (a favor de CIC)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios; I:122; C:125
	TFG (3 años)		* DMP: 10 ml/min/1,72 m²; IC95%: 1,38-18,62 (a favor de CIC)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio I:50; C:50
	TFG (5 años)		* DMP:9,10 ml/min/1,72 m²; IC95%: 1,68-16,526; (a favor de CIC)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, I:71; C:74

Abreviaturas: SIR Sirolimus; CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; TFG: tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza, DMP: diferencia ponderada de medias.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

En términos de seguridad de la combinación SIR+MFM vs CIC+MFM, se midieron desenlaces como diabetes al año, dos y cuatro años post TR, evidenciándose una mayor frecuencia en el desarrollo de esta enfermedad post TR al año y 4 años en el grupo de pacientes que recibieron SIR+MFM; un efecto contrario se observó en un estudio con una población pequeña en donde la frecuencia de diabetes post TR fue casi el doble en aquellos pacientes que recibieron CIC+MFM, toda la información relacionada con diabetes tuvo una baja certeza de la evidencia. En términos de mortalidad, la cual fue evaluada al año y cinco años post TR no hubo diferencias significativas entre las combinaciones de medicamentos comparadas y la certeza de la evidencia fue baja. Los eventos de malignidad al año y cuatro años post TR evaluados por 4 estudios y 1 estudio respectivamente, muestra una ligera tendencia a presentarse más en el grupo tratado con CIC+MFM. Finalmente, tanto las infecciones en general como las asociadas a CMV, evaluadas al año y cinco años post TR, fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibieron CIC+MFM, pero solo fueron significativas las diferencias al año post TR (OR: 0,37; IC95%: 0,19-0,69; p=0,0018 y OR: 0,32; IC95%: 0,18-0,56; p=0,000); ambas con

una moderada certeza en la evidencia, (ver Tabla 53 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 53. Evaluación de Seguridad para la Combinación SIR+MFM vs CIC+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	SIR+MFM vs CIC+MFM	* OR: 1,80; IC95%: 0,84-3,86; p=0,1225; * Frecuencia SIR+MFM: 6,41 %; * Frecuencia CIC+MFM: 3,65%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 5 estudios, 597 pacientes; I: 19/296 pacientes; C: 11/301 pacientes
	Diabetes (2 años)		* OR: 0,4; IC95%: 0,03-5,24; p=0,9248; * Frecuencia SIR+MFM: 9,1 %; * Frecuencia CIC+MFM: 20 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 20 pacientes; I: 1/11 pacientes; C: 2/10 pacientes
	Diabetes (4 años)		* OR: 3,73; IC95%: 0,75-18,46; p=0,1644; * Frecuencia SIR+MFM: 7,29 %; * Frecuencia CIC+MFM: 2,1 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 193 pacientes; I: 7/96 pacientes; C: 2/97 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: 0,98; IC95%:0,28-3,42; I ² : 0%; p=0,843 * Frecuencia SIR+MFM: 1,48 %; * Frecuencia CIC+MFM: 1,46 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 7 estudios, 678 pacientes, I: 5/337 pacientes; C: 5/341 pacientes
	Mortalidad (5 años)		* OR: 1,15; IC95%:0,42-3,13; I ² : 0%; p=0,816 (a favor de CIC) * Frecuencia SIR+MFM: 8,82 %; * Frecuencia CIC+MFM: 7,69 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 206 pacientes, I: 9/102 pacientes; C: 8/104 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: 0,42; IC95%: 0,10-1,67; p=0,3512; * Frecuencia SIR+MFM: 1,1 %; * Frecuencia CIC+MFM: 2,55 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 4 estudios; 556 paciente I: 3/276 pacientes; C: 7/280 pacientes
	Malignidad y DLP (4 años)		* OR: 0,65; IC95%: 0,22-1,90; p= 0,4393; * Frecuencia SIR+MFM: 6,25 % * Frecuencia CIC+MFM: 9,3%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 193 pacientes I: 6/96 pacientes; C: 9/97 pacientes
	Malignidad y DLP (5 años)		* OR: 0,44; IC95%: 0,17-1,14; p= 0,1364; * Frecuencia SIR+MFM: 7,4 %; * Frecuencia CIC+MFM: 15,3 %	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 192 pacientes; I: 7/94 pacientes; C: 15/98 pacientes
	Infecciones (1 año)		* OR: 0,37; IC95%: 0,19-0,69; p=0,0018; * Frecuencia SIR+MFM: 52,2%; * Frecuencia CIC+MFM: 60,6%	⊕⊕⊕○ Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 140 pacientes; I: 36/99 pacientes; C: 43/71 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Infecciones (5 años)		* OR: 0,72; IC95%: 0,26-1,97; p=0,5267; * Frecuencia SIR+MFM: 45,1%; * Frecuencia CIC+MFM: 53,3%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 61 pacientes I: 14/31 pacientes; C: 16/30 pacientes
	CMV (1 año)		* OR: 0,32; IC95%: 0,18-0,56; p=0,000; * Frecuencia SIR+MFM: 5,8%; * Frecuencia CIC+MFM: 16%	⊕⊕⊕○ Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 6 estudios; 658 pacientes; I: 19/327 pacientes; C: 53/331 pacientes
	CMV (5 años)		* OR: 1,0; IC95%: 0,46-2,15; p= >0,9999; * Frecuencia SIR+MFM: 26,6%; * Frecuencia CIC+MFM: 31,6%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 120pacientes; I: 19/60 pacientes; C:19/60 pacientes

Abreviaturas: SIR Sirolimus; CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; DLP: desorden linfoproliferativo; CMV: citomegalovirus; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza.

Fuente: elaboración propia con información de estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

EVE+MFS vs CIC+MFS

Un estudio evaluó la seguridad y efectividad de EVE+MFM comparado contra CIC+MFS. Se observó que los pacientes que reciben EVE+MFS tiene una mayor probabilidad de sufrir rechazo al año post TR, siendo significativa la diferencia observada en los grupos de comparación (OR: 3,06; IC95%:1,43-6,56), aunque la certeza en la evidencia es baja; sin embargo, durante ese mismo periodo de tiempo no se observaron pérdidas del injerto ni en el grupo de intervención ni en el de comparación, Tabla 54.

Tabla 54. Evaluación de Efectividad para la Combinación EVE+MFS vs CIC+MFS

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	EVE+MFS	* OR: 3,06; IC95%:1,43-6,56; * Frecuencia en EVE+MFS: 27% * Frecuencia en CIC+MFS: 11%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 202 pacientes I: 28/102 pacientes; C: 11/100 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)	CIC+MFS	* OR:NC * Frecuencia en EVE+MFS: 0% * Frecuencia en CIC+MFS: 0%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 202 pacientes; I: 0/102 pacientes; C: 0/100 pacientes








Abreviaturas: EVE: Everolimus; MFS: Micofenolato de sodio; CIC: Ciclosporina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza. OR: Odd Ratio. NC: No estimable.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

Los desenlaces evaluados a nivel de seguridad, en general muestran frecuencias muy similares en los dos grupos evaluados. Se observa un ligero incremento en la frecuencia de infecciones en el grupo tratado con EVE+MFS, sin que sea

significativa la diferencia; por el contrario, cuando se evaluaron las infecciones producidas por CMV al año del TR, se evidenció que los pacientes tratados con EVE+MFS tuvieron una menor probabilidad de desarrollar infección asociada a CMV, siendo significativa la diferencia (OR: 0.4; IC95%: 0.2373-0.7299) (ver Tabla 55) y con una certeza moderada en la evidencia (ver tabla **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Los demás desenlaces evaluados presentaron baja certeza en la evidencia.

Tabla 55. Evaluación de Seguridad para la Combinación EVE+MFS vs CIC+MFS

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	EVE+MFS vs CIC+MFS	*OR: 0,61; IC95%: 0,10-3,75; p=0,9371; * Frecuencia EVE+MFS: 1,29 %; * Frecuencia CIC+ MFS: 2,06 %	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 300 pacientes; I: 2/155 pacientes; C: 3/145 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: 1,0; IC95%:0,14-7,29 * Frecuencia en EVE+MFS: 1,96% * Frecuencia en CIC+MFS: 2,06%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 202 pacientes I: 2/102 pacientes; C: 2/100 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR: 0,98; IC95%: 0,13-7,0; p=>0,9999; * Frecuencia EVE+MFS: 1,96 %; * Frecuencia CIC+ MFS: 2,0 %	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 202 pacientes; I: 2/102 pacientes; C: 2/100 pacientes
	Malignidad y DLP (3 años)		* OR: 0,65; IC95%: 0,20-2,11; p=0,6797; * Frecuencia EVE+MFS: 3,22 %; * Frecuencia CIC+ MFS: 4,8 %	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 300 pacientes; I: 5/155 pacientes; C: 7/145 pacientes
	Infecciones (1 año)		* OR: 1.41; IC95%: 0,99-2.01; p=0,05 * Frecuencia EVE+MFS:60,31%; * Frecuencia CIC+ MFS: 51,8%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios; 502 pacientes; I: 155/257 pacientes; C: 127/245 pacientes
	Infecciones a (2 años)		* OR: 1,11; IC95%: 0,64-1,93; p=0,6919; * Frecuencia EVE+MFS:22,6%; * Frecuencia CIC+ MFS: 20,7%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 300 pacientes; I: 35/155 pacientes; C: 30/145 pacientes
	CMV (1 año)		* OR: 0.41 IC95%: 0.23-0.72 * Frecuencia EVE+MFS: 7,4%; * Frecuencia CIC+ MFS: 19,1%	 Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 502 pacientes; I: 19/257 pacientes; C: 47/245 pacientes

Abreviaturas: EVE: Everolimus; MFS: Micofenolato de sodio; CIC: Ciclosporina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

SIR+AZA vs CIC+AZA

Un solo estudio con un total de 83 pacientes, incluido por Jones-Hughes et al. (24), 2016 en su RSL-MA, evaluó la seguridad y efectividad de la combinación SIR+AZA y la comparó contra la combinación CIC+AZA. La sobrevida del injerto y del paciente al año post TR fue alta y no se evidenciaron muertes en el grupo de pacientes tratados con SIR+AZA y este grupo mostró una ligera mejor sobrevida del injerto. Con respecto a la función renal, evaluada mediante TFG, los mejores resultados se obtuvieron en aquellos pacientes que recibieron SIR+AZA, y la diferencia observada con respecto al comparador fue significativa ($p < 0,0001$) Tabla 56, la certeza en la evidencia para los desenlaces de seguridad fue baja, los detalles de su evaluación se pueden observar en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 56. Evaluación de Efectividad para la Combinación SIR+AZA vs CIC+AZA




Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Sobrevida del paciente (1 año)	SIR+AZA vs CIC+AZA	* Frecuencia en SIR+AZA: 100% * Frecuencia en CIC+AZA: 98%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 83 pacientes, I: 41/41pacientes; C: 41/42 pacientes
	Sobrevida del injerto (1 año)		* OR: 0,32; IC95%:0,032-3,26 * Frecuencia en SIR+AZA: 98% * Frecuencia en CIC+AZA: 93%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudios, 83 pacientes, I: 40/41 pacientes; C: 39/42 pacientes
	TFG (1 año)		* SIR+AZA: 69,5 ml/min/1,72 m²; DS: 4,1 * CIC+AZA: 58,7 ml/min/1,72 m ² ; DS: 3,6 * $p < 0,0001$	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio

Abreviaturas: SIR: Sirolimus; AZA: Azatioprina; CIC: Ciclosporina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza, TFG: tasa de filtración glomerular; DS: desviación estándar

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

A nivel de seguridad, solo se evaluaron desenlaces como diabetes al año post TR la cual mostró frecuencias similares en los grupos comparados. Los casos de malignidad al año del TR solo se evidenciaron en el 4,76% de los pacientes tratados con CIC+AZA. Las infecciones producidas por CMV se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron la combinación SIR+AZA, sin embargo, la diferencia observada no es significativa y la certeza en la evidencia es baja (ver Tabla 57 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 57. Evaluación de Seguridad para la Combinación SIR+AZA vs CIC+AZA

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	SIR+AZA vs CIC+AZA	* OR: 1,00; IC95%: 0,06-16,53; p=>0,9999 * Frecuencia SIR+AZA: 2,43 %; * Frecuencia CSA+AZA: 2,38%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 83 pacientes; I: 1/41 pacientes; C: 1/42 pacientes
	Malignidad y DFL (1 año)		* Frecuencia SIR+AZA: 0 %; * Frecuencia CIC+AZA: 4,76%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 83 pacientes; I: 0/41 pacientes; C: 2/42 pacientes
	Infecciones (1 año)	No reportado	No evaluado	Jones-Hughes, 2016	
	CMV (1 año)	* OR: 1.27; IC%:0,35-4.53 * Frecuencia SIR+AZA: 14,63 %; * Frecuencia CIC+AZA: 11,90%	 Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 83 pacientes; I: 6/41 pacientes; C: 5/42 pacientes	

Abreviaturas: SIR: Sirolimus; AZA: Azatioprina; CIC: Ciclosporina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza, CMV: citomegalovirus.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24) y Montero (85)

Comparación entre Bloqueador de coestimulación células T+Antimetabolito

El uso de BEL en conjunto con antimetabolito fueron evaluadas en términos de efectividad y seguridad por estudios incluidos en la RSL y MAR de Jones-Hughes et al, 2016 (24) e incluyen específicamente las comparaciones BEL $\uparrow\downarrow$ + MFM vs CIC + MFM y BEL + MFM vs BEL + SIR vs TAC + MFM y sus resultados son presentados a continuación.

BEL $\downarrow\uparrow$ +MFM vs CIC+MFM

Se evaluó mediante tres estudios incluidos en la RSL-MAR-EE de Jones-Hughes et al, 2016 (24), la efectividad del BEL en altas y bajas dosis ($\downarrow\uparrow$)+MFM comparada contra CIC+MFM. No se observaron diferencias significativas en términos de rechazo y pérdida del injerto al año post TR y la certeza de la evidencia es baja; sin embargo, a los cinco años post TR, 2 estudios reportaron una menor probabilidad de pérdida del injerto a los cinco años posteriores al TR en aquellos pacientes tratados con BEL $\downarrow\uparrow$ +MFM siendo esta diferencia significativa y la certeza en la evidencia moderada (ver Tabla 58 y **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). La función renal evaluada mediante TFG al año y tres años post TR muestra valores significativos a favor de BEL $\downarrow\uparrow$ +MFM, con baja certeza en la evidencia, sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios es alta y por tanto los resultados deben ser interpretados con cautela. A los cinco años, un estudio que evaluó 447 pacientes, mostró también una favorabilidad para esta misma

combinación con resultados significativos y moderada certeza en la evidencia (ver Tabla 58 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 58. Evaluación de Efectividad para la Combinación BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM	* OR: 1,53; IC95%:0,78-3,02; I ² :58,7% (a favor de CIC)	⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 1.080 pacientes; I: 542 pacientes; C: 538 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		* OR: 0,74; IC95%:0,427-1,31; I ² : 11,4% (a favor de BEL) * Frecuencia BEL↓↑+MFM: 4,66% * Frecuencia CIC+MFM: 6,27%	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 950 pacientes; I: 22/472 pacientes; C: 30/478 pacientes
	Pérdida del injerto (5 años)		* OR: 0,40; IC95%:0,19-0,84; (a favor de BEL) * Frecuencia BEL↓↑+MFM: 4,66% * Frecuencia CIC+MFM: 6,27%	⊕⊕⊕○ Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 647 pacientes; I: 10/339 pacientes; C: 23/308 pacientes
	TFG (1 año)		* DMP: 7,83 ml/min/1,72 m²; IC95%: 1,57-14,10; I ² : 73,6%; p=0,023; (a favor de BEL)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios; 950 pacientes; I:472; C:478
	TFG (3 años)		* DMP: 16,08 ml/min/1,72 m²; IC95%: 5,56-26,56; I ² : 89,5%; p=0,002; (a favor de BEL)	⊕⊕○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 806 pacientes; I:401; C:405
	TFG (5 años)		* DMP: 23,40 ml/min/1,72 m²; IC95%: 20,04-26,76; (a favor de BEL)	⊕⊕⊕○ Moderado	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 447 pacientes I:226; C:221

Abreviaturas: BEL↓↑: Belatacept baja y alta dosis; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza, TFG: tasa de filtración glomerular; DMP: diferencia ponderada de medias.

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

Durante el primer año post TR, se observó una mayor frecuencia en el desarrollo de diabetes en pacientes tratados con CIC+MFM. Al realizar la comparación entre diferentes dosis de BEL (BEL↓ y BEL↑+MFM) vs CIC+MFM, se evidencia que los pacientes que recibieron BEL↓+MFM y BEL↑+MFM tuvieron menor probabilidad de desarrollar diabetes en el primer año post TR y la diferencia fue significativa (OR: 0,43; IC: 0,22-0,81; p=0,008 para baja dosis de BEL y OR: 0,24; IC: 0,12-0,45; p=0,000 para alta dosis, aunque la certeza en la evidencia es baja (ver Tabla 59 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**)). Sin embargo, a los 3 años, aunque con muy baja certeza en la evidencia, los pacientes tratados con dosis altas de BEL tuvieron una menor frecuencia de diabetes que aquellos que recibieron CIC+MFM, pero no se observaron diferencias significativas. En términos de mortalidad, pese a que se vio una ligera mayor frecuencia en el grupo que recibió CIC+MFM, no hubo diferencias significativas y la certeza en la evidencia es baja. Con relación a la malignidad, se evidencia que en términos generales no hay mayor diferencia en la frecuencia, sin embargo, llama la atención que en pacientes con

mayor dosis de BEL la frecuencia de malignidad es ligeramente mayor, aunque las diferencias no son significativas y la certeza en la evidencia es muy baja.

En general las infecciones producidas por diferentes gérmenes, así como por CMV tienen frecuencias similares en ambos grupos al año y a los tres años post TR Tabla 59 y la certeza en la evidencia es baja y muy baja.

Tabla 59. Evaluación de Seguridad para la Combinación BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM	* OR C1: 0,43; IC:0,22-0,82; p=0,008 * OR C2 0,43; IC:0,23-0,81; p=0,007 * Frecuencia BEL↓ + MFM: 3,17 %; * Frecuencia BEL↑ + MFM: 3,14 %; * Frecuencia CIC + MFM: 6,90 %	⊕⊕○○○ Baja (para C1) ⊕⊕○○○ Baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 1.027 pacientes; I: 15/472 pacientes; C1: 15/477 pacientes; C2: 33/478 pacientes
	Diabetes (3 años)		* OR C1:2,29; IC:0,97-5,10; p=0,073 * OR C2: 1,1; IC:0,56-2,26; p=0,73 * Frecuencia BEL↓+MFM:10,28 %; * Frecuencia BEL↑+MFM: 4,89% ; * Frecuencia CIC+MFM: 9,23 %	⊕○○○○ Muy baja (para C1) ⊕○○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 543 pacientes; I: 18/175 pacientes; C: 9/184 pacientes; C2: 17/184 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* OR: 0,47; IC95%:0,20-1,08; I ² : 0%; p=0,584;(a favor de BEL) * Frecuencia BEL↓↑+MFM:1,69 %; * Frecuencia CIC+MFM: 3,97 %	⊕⊕○○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 950 pacientes, I: 8/472 pacientes; C: 19/478 pacientes
	Mortalidad (5 años)		* OR: 0,71; IC95%:0,40-1,29; I ² :13,85%; p=0,281 (a favor de BEL) * Frecuencia BEL↓↑+MFM: 8,55%; * Frecuencia CIC+MFM: 12,0%	⊕⊕○○○ Baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 647 pacientes, I: 29/339 pacientes; C: 37/308 pacientes
	Malignidad y DLP (1 año)		* OR C1: 0,89; IC:0,34-2,34; p=0,82 * OR C2: 1,23; IC:0,50-2,96; p=0,64 * Frecuencia BEL↓+MFM: 1,7 %; * Frecuencia BEL↑+MFM: 2,3 %; * Frecuencia CIC+MFM: 1,8 %	⊕○○○○ Muy baja (para C1) ⊕○○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 1424 pacientes; I: 8/472 pacientes; C: 11/477 pacientes; C2: 9/478 pacientes
	Malignidad y DLP (3 años)		* OR C1:0,80; IC:0,46-1,38 p=0,43 * OR C2: 1,11; IC:0,67-1,85; p=0,67 * Frecuencia BEL↓+MFM: 6,23 %; * Frecuencia BEL↑+MFM: 8,43 %; * Frecuencia CIC+MFM: 7,63 %	⊕○○○○ Muy baja (para C1) ⊕○○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 1.210 pacientes; I: 25/401 pacientes; C: 34/403 pacientes; C2: 31/406 pacientes
	Malignidad y DLP (5 años)		* OR C1:0,66; IC:0,34-1,28; p=0,22 * OR C2: 0,76; IC:0,39-1,45; p=0,40 * Frecuencia BEL↓ + MFM: 6,47 %; * Frecuencia BEL↑ + MFM: 7,91 %; * Frecuencia CIC + MFM: 9,41 %	⊕⊕○○○ Baja (para C1)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 741 pacientes; I:18/278 pacientes; C: 19/240 pacientes; C2: 21/223 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
				⊕⊕○○ Baja (para C2)	
	Infecciones (1 año)		* OR C1:0,93; IC:0,65-1,33; p=0,70 * OR C1: 0,91; IC:0,64-1,30; p=0,63 * Frecuencia BEL↓+MFM: 70,0 %; * Frecuencia BEL↑+MFM: 70,3 %; * Frecuencia CIC+MFM: 72,10 %	⊕⊕○○ Baja (para C1) ⊕⊕○○ Baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 884 pacientes; I: 210/297 pacientes; C: 206/293 pacientes; C2: 212/294 pacientes
	Infecciones (3 años)		* OR C1:1,09; IC:0,76-1,55; p=0,63 * OR C2: 0,91; IC:0,65-1,29; p=0,63 * Frecuencia BEL↓+MFM: 82,04 %; * Frecuencia BEL↑+MFM: 79,4 %; * Frecuencia CIC+MFM: 80,79 %	⊕⊕○○ Baja (para C1) ⊕⊕○○ Baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 2.209 pacientes; I: 329/401 pacientes; C: 320/403 pacientes; C2: 327/405 pacientes
	CMV (1 año)		* OR C1:1,06; IC:0,68-1,65; p=0,77 * OR C2:0,92; IC:0,59-1,459; p=0,73 * Frecuencia BEL↓+MFM: 9,53 %; * Frecuencia BEL↑+MFM: 8,38 %; * Frecuencia CIC+MFM: 8,99 %	⊕⊕○○ Baja (para C1) ⊕○○○ Muy baja (paraC2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 3 estudios, 1.427 pacientes; I: 45/472 pacientes; C: 40/477 pacientes; C2: 43/478 pacientes
	CMV (3 años)		* OR C1:0,94; IC:0,63-1,42; p=0,80 * OR C2:0,96; IC:0,64-1,44; p=0,85 * Frecuencia BEL↓+MFM: 13,21 %; * Frecuencia BEL↑+MFM: 13,39 %; * Frecuencia CIC+MFM: 13,82 %	⊕⊕○○ Baja (para C1) ⊕⊕○○ Baja (paraC2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 2 estudios, 1.209 pacientes; I: 53/401 pacientes; C: 54/403 pacientes; C2: 56/405 pacientes
	CMV (5 años)		* OR C1:1,02; IC:0,22-4,71; p=>0,999 * OR C2:1,12; IC:0,23-5,14; p=>0,999 * Frecuencia BEL↓+MFM: 3,53 %; * Frecuencia BEL↑+MFM: 3,84 %; * Frecuencia CIC+MFM: 3,44 %	⊕○○○ Muy baja ⊕○○○ Muy baja	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 304 pacientes; I: 4/113 pacientes; C: 4/104 pacientes; C2: 3/87 pacientes

Abreviaturas BEL↓↑: Belatacept baja y alta dosis; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza, TFG: tasa de filtración glomerular; DMP: diferencia ponderada de medias.

Notas: OR Comparación 1: BEL ↓+MFM vs CIC+MFM; OR Comparación 2: BEL ↑+MFM vs CIC+MFM

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

BEL+MFM vs BEL+SIR vs TAC+MFM

La evaluación de efectividad del BEL+MFM y del BEL+SIR vs TAC+MFM, no mostró significancia cuando se evaluó el rechazo agudo y la pérdida del injerto al año de realizado el TR. Llama la atención, que en pacientes que recibieron tratamiento con

BEL+MFM, hubo una mayor frecuencia de rechazo, y no se observaron eventos de pérdida del injerto en el grupo de TAC+MFM; sin embargo, se debe tener en cuenta el bajo número de pacientes incluidos en cada brazo del único estudio que evaluó esta comparación, (ver Tabla 60). La certeza en la evidencia es baja o muy baja para las comparaciones realizadas (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 60. Evaluación de Efectividad para la Combinación BEL+MFM vs CIC+SIR vs TAC+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	BEL+MFM vs BEL+SIR	* Chi2 3,20; p=0,201 * OR C1: 5,17; IC95%: 0,56-47,15; p=0,24 * OR C2: 1,16; IC95%: 0,06-19,52; p=>0,999 * Frecuencia BEL + MFM: 15,15% * Frecuencia BEL + SIR: 3,8% * Frecuencia TAC + MFM: 3,33	⊕○○○ Muy baja (para C1) ⊕○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 89 pacientes; I: 5/33 pacientes; C1: 1/26 pacientes C2: 1/30 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)	TAC+MFM	* Chi2 2,06; p=0,356 * OR C1: NC * OR C2: NC * Frecuencia BEL + MFM: 6,06% * Frecuencia BEL + SIR: 7,69% * frecuencia TAC + MFM: 0%	⊕⊕○○ Baja (para C1) ⊕⊕○○ Baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio; 89 pacientes; I: 2/33 pacientes; C1: 2/26 pacientes C2: 0/30 pacientes

Abreviaturas BEL: Belatacept; MFM: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza. NC: No estimable.

Nota: Comparación 1: BEL+MFM vs TAC+MFM; Comparación 2: BEL+SIR vs TAC+MFM

Fuente: elaboración propia con información tomada de Jones-Hughes, 2016 (24).

En los desenlaces evaluados para seguridad no se observaron eventos de desarrollo de diabetes y malignidad al año post TR en el grupo de pacientes que recibieron terapia con la combinación BEL+MFM. Para diabetes en el grupo tratado con BEL+SIR se observa un incremento en la frecuencia al año del TR. La mortalidad al año, solo se observó en el grupo de pacientes tratados con BEL+MFM, pero las diferencias no son significativas. Las frecuencias de infección en los tres grupos son muy similares, siendo ligeramente menor en el grupo que recibió TAC+MFM, lo cual es contrario a la frecuencia observada para infecciones asociadas a CMV, en donde la mayor frecuencia se evidencia en aquellos que recibieron TAC+MFM, Sin embargo, no se evidencian diferencias significativas Tabla 61 y la certeza en la evidencia es baja o muy baja para las comparaciones evaluadas (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 61. Evaluación de Seguridad para la Combinación BEL+MFM vs CIC+SIR vs TAC+MFM

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	BEL+MFM	* OR C1: NC * ORC2: 2,4, IC95%: 0,20-28,3; P=0,89 * Frecuencia BEL + MFM: 0 %; * Frecuencia BEL + SIR: 7,70 %; * Frecuencia TAC + MFM: 3,3 %	⊕⊕○○ Baja (para C1)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó estudio, 89 pacientes; I: 0/33 pacientes; C1: 2/26 pacientes; C2: 1/30 pacientes
	Mortalidad (1 año)		* Chi2 1,66; p=0,435 * OR C1: NC * OR C2: NC * Frecuencia BEL+MFM: 3,03 %; * Frecuencia BEL+SIR: 0%; * Frecuencia TAC+MFM: 0%	⊕⊕○○ Baja (para C1)	
	Malignidad y DLP (1 año)	vs BEL+SIR	* OR C1: NC * OR C2: 1,16, IC95%: 0,06-19,52; P=>0,999 * Frecuencia BEL+MFM: 0 %; * Frecuencia BEL+SIR: 3,8 % * Frecuencia TAC+ MFM: 3,3 %	⊕⊕○○ Baja (para C1)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 89 pacientes; I: 0/33 pacientes; C1: 1/26 pacientes; C2: 1/30 pacientes
		vs TAC+MFM	* OR C1: 1,85; IC95%: 0,60-5,73; p=0,28 * OR C2: 1,11; IC95%: 0,32-3,83; p=0,86 * Frecuencia BEL+MFM: 78,8 %; * Frecuencia BEL+SIR: 77,0 %; * Frecuencia TAC+MFM: 66,7 %	⊕○○○ Muy baja (para C2)	
	Infecciones (1 año)		* OR C1: 0,43; IC95%: 0,03-5,08; p=0,92 * OR C2: 0,78; IC95%: 0,04-13,11; p=>0,999 * Frecuencia BEL+MFM: 3,0 %; * Frecuencia BEL+SIR: 3,8 %; * Frecuencia TAC+MFM: 6,6 %	⊕○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 89 pacientes; I: 26/33 pacientes; C1: 20/26 pacientes; C2: 20/30 pacientes
	CMV (1 año)			⊕○○○ Muy baja (para C2)	Jones-Hughes, 2016 Evaluó 1 estudio, 89 pacientes; I: 1/33 pacientes; C1: 1/26 pacientes; C2: 2/30 pacientes

Abreviaturas BEL: Belatacept; MFM: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; DLP: desorden linfoproliferativo; CMV: citomegalovirus

Notas: OR Comparación 1: BEL+MFM vs TAC+MFM; OR Comparación 2: BEL+MFM vs BEL+SIR

Fuente: elaboración propia con información tomada de estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

Análisis de evidencia de grupos farmacológicos

Aunque el posicionamiento terapéutico está dirigido preferiblemente a medicamentos individualizados, la terapia inmunosupresora que se usa en trasplante renal emplea combinaciones de medicamentos pertenecientes a distintos grupos farmacológicos, por tanto, consideramos importante tener en cuenta la

evidencia reportada en RSL y MA que presentan información de efectividad y seguridad de estos, la cual es presentada a continuación.

Comparación terapia basada en imTOR vs terapia basada en ICN

Esta comparación fue evaluada principalmente por los estudios de Mallat et al, 2017 (75) y Wolf et al, 2018 (94), cuyas combinaciones de medicamentos empleadas en los estudios evaluados están detallados en las tablas de evaluación de efectividad y seguridad presentadas a continuación Tabla 62 y algunos detalles de las dosis pueden ser consultadas en el anexo 7 en la tabla de características de los estudios incluidos.

El estudio de Mallat et al, 2017 (75) quien evaluó un total de 17 estudios que emplearon terapias basadas en imTOR mostró que aquellos pacientes que recibieron dicha terapia, tienen un mayor riesgo de rechazo agudo que los que reciben terapia basada en ICN, la diferencia es significativa y hay una alta certeza en la evidencia; sin embargo, al interpretar los datos se debe tener en cuenta la heterogeneidad que muestran los estudios. No hay diferencia para pérdida del injerto y la certeza de la evidencia es moderada. Por otro lado, la función renal evaluada por la TFG si mostró ser mejor en el grupo que recibió imTOR y la calidad de la evidencia que respalda este hallazgo es alta. Por otro lado, el estudio de Wolf et al, 2018 (94) el cual reportó la sobrevida del injerto y del paciente evaluada en 6 estudios que emplearon SIR y un estudio que empleo EVE, no mostró diferencias significativas entre los grupos comparados, con baja certeza en la evidencia. La evaluación de certeza de la evidencia del estudio de Wolf, es presentada en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 62. Evaluación de Efectividad para la terapia basada en imTOR vs terapia basada en ICN

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo	imTOR vs ICN	RR: 1,39; IC95%: 1,09-1,77; p=0,008; I²: 67%	Alta * ⊕⊕⊕⊕	Mallat, 2017 Evaluó 19 estudios; 3921 pacientes; I: 473/1743; C: 423/2178
	Pérdida del injerto		RR: 1,10, IC95%: 0,74-1,65	Moderada * ⊕⊕⊕	Mallat, 2017 Evaluó 17 estudios; 3.589 pacientes I: 69/1580; C: 83/2009;
	Sobrevida del injerto		RR: 0,99, IC95%: 0,98-1,00, p = 0,054, I ² : 18,22%, a favor de imTOR	Baja ⊕⊕○○	Wolf, 2018 Evaluó 6 estudios con uso de SIR, y 1 estudio con uso de EVE
	Sobrevida del paciente		RR: 1,00, IC95%: 0,98-1,01, p = 0,071, I ² : 0,0%	Baja ⊕⊕○○	Wolf, 2018 Evaluó 7 estudios con uso de SIR y 1 estudio con uso de EVE
	TFG		DM: 4,07 ml/min por 1,73 m² (1,34-6,8)	Alta * ⊕⊕⊕⊕	Mallat, 2017 Evaluó 18 estudios; 3.768 pacientes I: 1704; C: 2064

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Mallat, 2017

- Los desenlaces fueron medidos entre 6 meses y 5 años, no se entregan medidas diferenciadas por periodo de tiempo
- Combinaciones para brazo de intervención imTOR: (EVE+MFS+CE); (EVE+TAC+PD); (EVE+CIC+CE); (SIR+MFM+CE); (SIR+MFM); (SIR+TAC); (SIR+AZA+CE)
- Combinaciones para brazo comparador: (TAC +MFM +/- CE); (TAC+MFS+CE); (CIC +MFM); (CIC+MFM +/- CE); (CIC+MFS +/- CE); (CIC+AZA+CE)

Wolf, 2017

- Seguimiento superior a 24 meses
- Combinaciones para brazo de intervención imTOR: (TAC+SIR↑↓); (SIR+CIC); (SIR+TAC); (EVE↑↓+CIC)
- Combinaciones para brazo comparador ICN: (CIC+AMF); (TAC+AMF)

Abreviaturas imTOR: inhibidores de mTOR; ICN: inhibidores de calcineurina; SIR: Sirolimus; EVE: Everolimus; AMF: Ácido micofenólico; MFS: Micofenolato de sodio; MFM: Micofenolato de mofetilo; AZA: Azatioprina; TAC: Tacrolimus; CIC: Ciclosporina; CE: Corticosteroide; PD: Prednisona; BEL: Belatacept; MFM: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular.

Nota: * Evaluación de calidad adoptada de Mallat, 2017

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios de Mallat 2017 et al 2017 (75) y Wolf et al 2018 (94)

En el análisis de seguridad se evidenció que después de evaluar 19 estudios para riesgo de desarrollo de infección por CMV, los pacientes que recibieron esquemas inmunosupresores basados en imTOR tuvieron un menor riesgo (RR: 0,54, IC95%:0,41-0,72) al ser comparados contra aquellos que recibieron terapias basadas en ICN y la diferencia observada fue significativa y con alto grado de certeza en la evidencia. El riesgo de infección por virus BK, aunque no fue significativo, también parece ser menor en el grupo de imTOR con un nivel moderado de certeza en la evidencia. En cambio, el riesgo de infecciones ya sea generadas por otros virus, bacterias u hongos fue ligeramente mayor siendo la diferencia significativa y con alta certeza en la evidencia. El riesgo de malignidad fue evaluado en 7 estudios que emplearon SIR y en uno que empleó EVE y mostró menor riesgo en el grupo que recibió imTOR (RR: 0,70, IC95%: 0,49-0,99). Finalmente, el riesgo de presentar proteinuria fue dos veces mayor en pacientes a quienes se les suministró terapia basada en imTOR (RR: 2,35, IC95%: 1,52-3,64) siendo significativa la diferencia observada y con un alto nivel de certeza en la evidencia. Tabla 63.

Tabla 63. Evaluación de Efectividad para la terapia basada en imTOR vs terapia basada en ICN

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Infección CMV	imTOR	RR: 0,54, IC95%:0,41-0,72	Alta * ⊕⊕⊕⊕	Mallat, 2017 Evaluó 19 estudios, 3.914 pacientes I: 100/1725 pacientes; C: 240/2189 pacientes
	Infección por Virus BK	ICN	RR: 0,71, IC95%: 0,40-1,25	Moderada * ⊕⊕⊕	Mallat, 2017 Evaluó 12 estudios; 989 pacientes I: 21/974; C: 788/1522 pacientes

Infecciones (virus, bacterias, hongos)	RR: 1,08, IC95%: 1,02-1,15	Alta * ⊕⊕⊕⊕	Mallat, 2017 Evaluó 12 estudios; 2.682 pacientes I: 627/1160; C: 788/1522
Malignidad	RR: 0,70, IC95%: 0,49-0,99 , p = 0,046, I ² : 0,0%,	⊕⊕○○ Baja	Wolf, 2018 Evaluó 7 estudios con uso de SIR y 1 estudio con uso de EVE.
Proteinuria	RR: 2,35, IC95%: 1,52-3,64	Alta * ⊕⊕⊕⊕	Mallat, 2017 Evaluó 12 estudios; 2844 pacientes I: 119/1194; C: 67/1650

Mallat, 2017

- Los desenlaces fueron medidos entre 6 meses y 5 años, no se entregan medidas diferenciadas por periodo de tiempo
- Combinaciones para brazo de intervención imTOR: (EVE+MFS+CE); (EVE+TAC+PD); (EVE+CIC+CE); (SIR+MFM+CE); (SIR+MFM); (SIR+TAC); (SIR+AZA+CE)
- Combinaciones para brazo comparador: (TAC +MFM +/- CE); (TAC+MFS+CE); (CIC +MFM); (CIC+MFM +/- CE); (CIC+MFS +/- CE); (CIC+AZA+CE)

Wolf, 2017

- Seguimiento superior a 24 meses
- Combinaciones para brazo de intervención imTOR: (TAC+SIR↑↓); (SIR+CIC); (SIR+TAC); (EVE↑↓+CIC)
- Combinaciones para brazo comparador ICN: (CIC+AMF); TAC+AMF)

Abreviaturas imTOR: inhibidores de mTOR; ICN: inhibidores de calcineurina; SIR: Sirolimus; EVE: Everolimus; AMF: Ácido micofenólico; MFS: Micofenolato de sodio; MFM: Micofenolato de mofetilo; AZA: Azatioprina; TAC: Tacrolimus; CIC: Ciclosporina; CE: Corticosteroide; PD: Prednisona; BEL: Belatacept; MFM: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; CMV: citomegalovirus

Nota: * Adoptado de Mallat, 2017

Fuente: elaboración propia con información tomada de tomada de los estudios de Mallat 2017 et al 2017 (75) y Wolf et al 2018 (94)

Particularmente el estudio de Mallat et al, 2017 (75) realizó análisis por subgrupos con el objeto de entregar evidencia más detallada con relación al uso de cada uno de imTOR (EVE y SIR), el cual se muestra a continuación.

- Análisis por subgrupos de terapias basadas en imTOR

El primer análisis nos presenta evidencia de efectividad con relación al uso de SIR combinada con cualquier terapia inmunosupresora (TI) comparada contra CIC combinada con cualquier antimetabolito (AntMet). Se evidencia que pacientes quienes recibieron SIR+TI tienen un mayor riesgo de rechazar el órgano trasplantado que quienes fueron tratados con CIC+AntMet. Sin embargo, las TFG de los pacientes tratados con SIR+TI fueron mejores (ver Tabla 64). La certeza en la evidencia es moderada para los dos desenlaces de efectividad evaluados (ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Tabla 64. Evaluación de Efectividad para la terapia basada SIR+TI vs CIC+AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo	SIR+TI	RR: 1,32; IC95%: 1,4-1,53; p=<0,001, I ² : 0%	⊕⊕⊕○ Moderado	Mallat, 2017 Evaluó 9 estudios, 1693 pacientes; I:288/842; C: 220/851
	TFG	vs CIC+AntMet	DM: 5,57; IC95%: 1,07-10,07; p= 0,02, a favor de mTOR.	⊕⊕⊕○ Moderado	Mallat, 2017 Evaluó 8 estudios, 1558 pacientes; I:767; C: 791;

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
------	-----------	-------------	--	-------------------------	----------

* Los desenlaces fueron medidos entre 6 meses y 5 años, no se entregan medidas diferenciadas por periodo de tiempo

Abreviaturas SIR: Sirolimus; CIC: Ciclosporina; TAC: Tacrolimus; AntMet: antimetabolito; TI: terapia inmunosupresora; AZA: Azatioprina; MFS: Micofenolato de sodio; MFM: Micofenolato de mofetilo I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular; CE: corticosteroide

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Mallat 2017 et al 2017 (75)

En términos de seguridad, se evidencia que los pacientes en el grupo SIR+TI tienen un menor riesgo de desarrollar infección por CMV (RR: 0,44; IC95%: 0,30-0,66), pero mayor riesgo de proteinuria (RR: 2,59; IC95%: 1,36-4,92) y la certeza en la evidencia es moderada. En los tres estudios que evaluaron el desenlace de infección por virus BK, solo se presentaron dos casos en el grupo de pacientes que recibió SIR+TI (ver Tabla 65). Los detalles de la evaluación de certeza de la evidencia se pueden ver la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 65. Evaluación de seguridad para la terapia basada SIR+TI vs CIC+AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Infección CMV	SIR+TI	RR: 0,44; IC95%: 0,30-0,66; p= <0,001, I ² : 27%	⊕⊕⊕○ Moderado	Mallat, 2017 Evaluó 9 estudios, 1684 pacientes; I:54/824; C: 129/860;
	Infección por Virus BK	vs CIC+AntMet	RR: NC	⊕⊕○○ Baja	Mallat, 2017 Evaluó 3 estudios, 394 pacientes; I:2/196; C: 0/198;
	Proteinuria		RR: 2,59; IC95%: 1,36-4,92; p=0,004, I ² : 50%	⊕⊕⊕○ Moderado	Mallat, 2017 Evaluó 6 estudios, 1396 pacientes; I:74/680; C: 27/716

* Los desenlaces fueron medidos entre 6 meses y 5 años, no se entregan medidas diferenciadas por periodo de tiempo

Abreviaturas SIR: Sirolimus; TAC: Tacrolimus; AntMet: antimetabolito; TI: terapia inmunosupresora; AZA: Azatioprina; MFS: Micofenolato de sodio; MFM: Micofenolato de mofetilo I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular; NC: No calculado; CE: corticosteroide

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Mallat 2017 et al 2017 (75)

Un segundo análisis nos presenta información donde se comparó el uso de SIR combinada con cualquier terapia inmunosupresora (TI) contra terapias basadas en TAC combinada con alguno de los ácidos micofenólicos (AMF). En términos de efectividad, los desenlaces evaluados tales como rechazo agudo y TFG no mostraron diferencias significativas, sin embargo se observa al parecer una mayor probabilidad de rechazo en el grupo que usó SIR, al igual que una menor TFG con una muy baja certeza en la evidencia (ver Tabla 66 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 66. Evaluación de efectividad para la terapia basada SIR+TI vs TAC+AMF

Fase	Desenlace	Comparación			Estudios
------	-----------	-------------	--	--	----------

			Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	
Mantenimiento	Rechazo agudo	SIR+TI vs	RR: 1,55; IC95%: 0,85-2,96; p= 0,19, I ² : 86%	⊕○○○ Muy baja	Mallat, 2017 Evaluó 5 estudios, 1554 pacientes; I: 230/762; C: 149/792;
	TFG	TAC+AMF	DM: -2,76; IC95%: -7,55-2,02; p= 0,26.	⊕○○○ Muy baja	Mallat, 2017 Evaluó 5 estudios, 1481 pacientes; I:767; C: 714;

* Los desenlaces fueron medidos entre 6 meses y 5 años, no se entregan medidas diferenciadas por periodo de tiempo

Abreviaturas SIR: Sirolimus; CIC: Ciclosporina; TAC: Tacrolimus; AMF: Ácido micofenólico TI: terapia inmunosupresora; AZA: Azatioprina; MFS: Micofenolato de sodio; MFM: Micofenolato de mofetilo I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular; CE: corticosteroide; DM: diferencia de medias.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Mallat 2017 et al 2017 (75)

En el análisis de seguridad, aunque no se evidenciaron diferencias significativas en los desenlaces evaluados y la certeza en la evidencia es baja o muy baja, al parecer, los pacientes que recibieron SIR+TI tienen una menor probabilidad de tener infecciones por CMV, virus BK y otras infecciones y presentan un mayor riesgo de tener proteinuria, Tabla 67.

Tabla 67. Evaluación de seguridad para la terapia basada SIR+TI vs TAC+AMF

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Infección CMV	SIR+TI vs	RR: 0,77; IC95%: 0,46-1,30; p= 0,32, I ² : 32%	⊕⊕○○ Baja	Mallat, 2017 Evaluó 5 estudios, 1540 pacientes; I:45/743; C: 66/797;
	Infección por Virus BK		RR: 0,76; IC95%: 0,36-1,59; p= 0,46, I ² : 0%	⊕⊕○○ Baja	Mallat, 2017 Evaluó 4 estudios, 757 pacientes; I:13/363; C: 18/394;
	Proteinuria	TAC+AMF	RR: 1,55; IC95%: 0,76-3,13; p=0,23, I ² : 53%	⊕○○○ Muy baja	Mallat, 2017 Evaluó 3 estudios, 1253 pacientes; I:42/600; C: 35/653;

* Los desenlaces fueron medidos entre 6 meses y 5 años, no se entregan medidas diferenciadas por periodo de tiempo

Abreviaturas SIR: Sirolimus; CIC: Ciclosporina; TAC: Tacrolimus; AMF: Ácido micofenólico TI: terapia inmunosupresora; AZA: Azatioprina; MFS: Micofenolato de sodio; MFM: Micofenolato de mofetilo I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular; CE: corticosteroide; DM: diferencia de medias

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Mallat 2017 et al 2017 (75)

Finalmente, se presenta evidencia del uso de EVE combinado con cualquier terapia inmunosupresora (TI) comparado contra CIC combinada con un antimetabolito (AntMet). Los pacientes que recibieron EVE+TI tuvieron una mayor probabilidad de hacer rechazo (RR: 2,56; IC95%: 1,48-4,44; p=<0,001), siendo significativa la

diferencia, pero con una muy baja certeza en la evidencia (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), cuando se compara contra los que recibieron CIC+AntMet. Los tres estudios que evaluaron este desenlace presentaron moderada heterogeneidad en las medidas presentadas para este desenlace. La TFG fue mejor en pacientes tratados con EVE+TI y la diferencia observada al ser comparada contra los que emplearon CIC+AntMet fue significativa (ver Tabla 68), con una baja certeza en la evidencia (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 68. Evaluación de efectividad para la terapia basada EVE+TI vs CIC+AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo	EVE+TI	RR: 2,56; IC95%: 1,48-4,44; p=<0,001, I ² :40%	⊕○○○ Muy baja	Mallat, 2017 Evaluó 3 estudios, 628 pacientes; I:73/321; C: 27/307;
	TFG	vs CIC+AntMet	DM: 5,82; IC95%: 3,12-8,45; p=<0,001	⊕⊕○○ Baja	Mallat, 2017 Evaluó 3 estudios, 696 pacientes; I:353; C343;
* Los desenlaces fueron medidos entre 6 meses y 5 años, no se entregan medidas diferenciadas por periodo de tiempo					

Abreviaturas SIR: Sirolimus; CIC: Ciclosporina; TAC: Tacrolimus; AntMet: antimetabolito; TI: terapia inmunosupresora; AZA: Azatioprina; MFS: Micofenolato de sodio; MFM: Micofenolato de mofetilo I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular; CE: corticosteroide; DM: diferencia de medias

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Mallat 2017 et al 2017 (75)

En términos de seguridad no se observaron diferencias significativas, pero en general se observa un posible menor riesgo de desarrollar infecciones por CMV y virus BK y un mayor riesgo de hacer proteinuria posterior al TR (ver Tabla 69). La calificación de la certeza de la evidencia fue moderada para infección por CMV y baja para infección por virus BK y proteinuria, los detalles pueden ser revisados en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Tabla 69. Evaluación de seguridad para la terapia basada EVE+TI vs CIC+AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Infección CMV	EVE+TI	RR: 0,63; IC95%: 0,34-1,16; p= 0,14, I ² : 0%	⊕⊕⊕○ Moderado	Mallat, 2017 Evaluó 3 estudios, 696 pacientes; I:16/353; C: 125/343;
	Infección por Virus BK	vs CIC+AntMet	RR: 0,74; IC95%: 0,26-2,17; p= 0,59, I ² : 0%	⊕⊕○○ Baja	Mallat, 2017 Evaluó 2 estudios, 396 pacientes; I:6/198; C: 8/198;
	Proteinuria		RR: 2,82; IC95%: 0,36-22,18; p=0,32, I ² :38%	⊕⊕○○ Baja	Mallat, 2017 Evaluó 2 estudios, 434 pacientes; I:8/225; C: 2/209;
* Los desenlaces fueron medidos entre 6 meses y 5 años, no se entregan medidas diferenciadas por periodo de tiempo					

Abreviaturas: SIR: Sirolimus; CIC: Ciclosporina; TAC: Tacrolimus; AntMet: antimetabolito; TI: terapia inmunosupresora; AZA: Azatioprina; MFS: Micofenolato de sodio; MFM: Micofenolato de mofetilo I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular; CE: corticosteroide; DM: diferencia de medias

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Mallat 2017 et al 2017 (75)

Comparación terapia con imTOR+AntMet vs terapia con ICN+AntMet

Otra de las comparaciones encontradas en la evidencia publicada a la fecha, fue el uso de imTOR comparado contra el uso de ICN, ambos acompañados de antimetabolitos (AntMet) y los datos de efectividad y seguridad fueron publicados en el estudio de Hahn et al, 2019 (82), evaluando varios desenlaces a los 2 años y hasta los 5 y 8 años posteriores al trasplante, los cuales son presentados a continuación.

La evaluación de efectividad mostró que a los dos años post TR, el rechazo agudo y la pérdida del injerto son eventos que los pacientes tratados con imTOR tienen mayor riesgo de presentar si se comparan contra los que fueron tratados con ICN y las diferencias observadas son significativas, con una moderada certeza de la evidencia (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). La función renal, evaluada por medio de la TFG a los dos años post TR no mostró diferencias significativas entre los grupos comparados, pero entre los 5 y 8 años post TR fue mejor para los pacientes tratados con imTOR aunque la certeza en la evidencia es baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Sin embargo, se observa una heterogeneidad moderada en las mediciones de los dos estudios incluidos en los análisis, por lo cual los hallazgos deben ser interpretados con precaución (ver Tabla 70).

Tabla 70. Evaluación de efectividad para la terapia basada imTOR+AntMet vs ICN+AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (2 años)	imTOR+AntMet vs ICN+Antmet	RR: 1,6; IC95%:1,25-2,04; I ² :34.9% (a favor de ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 15 estudios, 2708 pacientes, I: 289/1152 pacientes; C: 321/1556 pacientes
	Pérdida del injerto (2 años)		RR: 1,41; IC95%:1,11-1,18; I ² :0% (a favor de ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 20 estudios, 3619 pacientes, I: 131/1503 pacientes; C: 149/2116 pacientes
	TFG (2 años)	DM 2.2 mL/min; IC95%: -1,29-5,68; I ² :73.8% (a favor de imTOR)	⊕○○○ Muy baja	Hanh, 2019 Evaluó 15 estudios, 2983 pacientes, I: 1137 pacientes; C: 1846 pacientes)	
	TFG (5-8 años)		DM 13.51 mL/min; IC95%:6,94-20,08; I ² :65,5% (a favor de imTOR)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 2 estudios, 163 pacientes, I: 81 pacientes; C: 82 pacientes

Abreviaturas: imTOR: Inhibidores de mTOR; AntMet: antimetabolitos; ICN: Inhibidores de calcineurina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular; DM: diferencia de medias

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Hahn et al 2019 (82).

En términos de seguridad se observó que los pacientes tratados con imTOR tienen un menor riesgo de desarrollar infecciones por CMV (RR: 0,43; IC95%:0,29-0,63) con moderada certeza en la evidencia, y un mayor riesgo para desarrollar hipercolesterolemia (RR: 1,74; IC95%:1,17-1,59, baja certeza de la evidencia); e hipertrigliceridemia (RR: 1,72 IC95%:1,2-2,46; baja certeza en la evidencia), así como anemia (RR: 1.47; IC95%:1,28-1,70; moderada certeza en la evidencia) posterior al TR que aquellos pacientes tratados con ICN. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en los otros desenlaces medidos entre los grupos comparados, aunque al parecer el grupo tratado con imTOR presenta mayor riesgo de mortalidad a los dos años posteriores al TR y el riesgo se mantiene casi igual entre los 5 y 8 años. Así mismo, el riesgo de desarrollo de linfoma y DLP y el desarrollo de leucopenia post TR parece ser mayor en el grupo de imTOR, aunque sin ser significativas las diferencias. Por el contrario, los pacientes que recibieron imTOR presentaron un menor riesgo de infecciones por BK, desarrollo de malignidad y diabetes, aunque no se encontró una diferencia significativa (ver Tabla 71). La valoración de certeza en la evidencia y los detalles de la evaluación pueden ser chequeados en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 71. Evaluación de seguridad para la terapia basada imTOR+AntMet vs ICN+AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (2 años)	imTOR+AntMet vs ICN+Amet	RR: 1,31; IC95%:0,87-1,98; I ² :0% (a favor de ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hahn, 2019 Evaluó 9 estudios, 3618 pacientes; I: 50/1500 pacientes; C: 53/2118 pacientes
	Mortalidad (5-8 años)		RR: 1,36; IC95%:0,6-3,08; I ² :0% (a favor de ICN)	⊕⊕○○ Baja	Hahn, 2019 Evaluó 2 estudios, 206 pacientes; I: 12/102 pacientes; C: 9/104 pacientes
	Infección CMV (1-2 años)		RR: 0,43; IC95%:0,29-0,63; p=0,01; I ² :26,7% (a favor de mTOR)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hahn, 2019 Evaluó 13 estudios, 2026 pacientes; I: 50/715 pacientes; C: 206/1311 pacientes
	Infección por Virus BK (1-2 años)		RR: 0,46; IC95%:0,16-1,29; I ² :0% (a favor de imTOR)	⊕⊕○○ Baja	Hahn, 2019 Evaluó 3 estudios; 386 pacientes; I: 4/192 pacientes; C: 11/194 pacientes
	Malignidad Todas (2 años)		RR: 0,86; IC95%:0,5-1,48; I ² :0% (a favor de imTOR)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hahn, 2019 Evaluó 10 estudios; 2584 pacientes; I: 21/1185 pacientes; C: 33/1399 pacientes
	Malignidad Todas (5-8 años)		RR: 0,48; IC95%:0,2-1,13; I ² :0% (a favor de imTOR)	⊕⊕○○ Baja	Hahn, 2019 Evaluó 2 estudios; 106 pacientes; I: 7/102 pacientes; C: 15/104 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Malignidad (Linfoma y DLP) (2 años)		RR: 2,47; IC95%:0,78-7,86; I ² :0% (a favor de ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 8 estudios; 2537 pacientes; I: 8/885 pacientes; C: 4/1652 pacientes
	Diabetes (1- 2 años)		RR: 0,93; IC95%:0,69-1,26; I ² :0% (a favor de ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 15 estudios, 2791 pacientes; I:69/997 pacientes; C: 108/1794 pacientes
	Hipercolesterolemia (1- 2 años)		RR: 1,74; IC95%:1,17-1,59; I ² :50,9% (a favor de ICN)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 4 estudios; 1877 pacientes; I: 100/532 pacientes; C: 126/1345 pacientes
	Hipertrigliceridemia (1- 2 años)		RR: 1,72 IC95%:1,2-2,46; I ² :38,7% (a favor de ICN)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 5 estudios; 1922 pacientes; I: 96/562 pacientes; C: 79/1360 pacientes
	Anemia (1- 2 años)		RR: 1,47; IC95%:1,28-1,70; I ² :0% (a favor de ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 6 estudios; 2216 pacientes; I: 266/717 pacientes; C: 310/1499 pacientes
	Leucopenia (1- 2 años)		RR: 1,52; IC95%:0,95-2,44; I ² :50% (a favor de ICN)	⊕○○○ Muy baja	Hanh, 2019 Evaluó 5 estudios; 1922 pacientes; I: 91/568 pacientes; C: 157/1360 pacientes
	Trombocitopenia (1- 2 años)		RR: 5,26; IC95%:2,87-9,63; I ² :0% (a favor de ICN)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 4 estudios; 592 pacientes; I: 72/304 pacientes; C: 11/289 pacientes

Abreviaturas: imTOR: Inhibidores de mTOR; AntMet: antimetabolitos; ICN: Inhibidores de calcineurina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular; DM: diferencia de medias

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Hahn et al 2019 (82).

Comparación terapia con imTOR+ICN vs terapia con AntMet+ICN




El uso de imTOR combinado con ICN fue comparado contra AntMet combinado con ICN en los estudios realizados por Montero et al, 2019 (85) y Hahn et al, 2019 (82). Los desenlaces fueron medidos en diferentes momentos posteriores al trasplante renal. La TFG fue el único desenlace que mostró una diferencia significativa entre los grupos comparados, evidenciándose que es más baja en los pacientes que recibieron imTOR+ICN a los 2 y 3 años post TR; sin embargo, los estudios que fueron incluidos en su evaluación presentan una alta heterogeneidad por lo cual los datos deben ser interpretados con precaución y la certeza en la evidencia es muy baja. Los pacientes tratados con imTOR+ICN al parecer tienen un menor riesgo de rechazo al año post trasplante, aunque las diferencias no son significativas, pero la certeza en la evidencia moderada. Con respecto a la pérdida del injerto ya sea por cualquier causa y censurada por muerte, se evidencia un mayor riesgo en los

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

pacientes tratado con imTOR+ICN, aunque la diferencia no es significativa y la certeza de la evidencia moderada (ver Tabla 72 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 72. Evaluación de efectividad para terapia con imTOR+ICN vs AntMet+ICN

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	RR: 0,87; IC95%: 0,68-1,11; I ² : 34%; p=0,14 (a favor de imTOR+ICN)	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 10 estudios, 2918 pacientes; I: 230/1462 pacientes; C:245/1456 pacientes
	Rechazo agudo (2 años)		RR: 0,95; IC95%: 0,81-1,12; p=0,55; I ² : 50,8% (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 24 estudios, 10101 pacientes; I: 914/6066 pacientes; C:574/4035 pacientes
			RR: 1,09; IC95%: 0,76-1,54; I ² : 0%; p=0,63 (a favor de AntMet+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 420 pacientes; I: 48/209 pacientes; C:45/211 pacientes
	Pérdida del injerto (2 años)		RR: 1,14; IC95%: 0,93-1,4; p=0,35; I ² : 8,3% (a favor de AntMet+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 27 estudios, 7626 pacientes; I: 316/4646 pacientes; C:165/2980 pacientes
	Pérdida del injerto (5-8 años)		RR: 1,08; IC95%: 0,73-1,6; p=0,13; I ² : 43,9% (a favor de AntMet+ICN)	⊕○○○ Muy baja	Hahn, 2019 Evaluó 5 estudios, 791 pacientes; I: 155/516 pacientes; C:77/275 pacientes
	Pérdida del injerto censurada por muerte (1 año)		RR: 1,02; IC95%: 0,74-1,4; I ² : 17%; p=0,26 (a favor de AntMet+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 20 estudios, 6251 pacientes; I: 138/3468 pacientes; C:95/2783 pacientes
	TFG (1 año)		DM: -1,35 mL/kg/1.73m ² ; p=0,36 IC95%: -4,24- 1,55; I ² :91%; (peor en imTOR+ICN) Calculada con fórmula MDRD	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 11 estudios, 3999 pacientes; I: 2128 pacientes; C:1871 pacientes
			DM: -4,29 mL/kg/1.73m ² ; IC95%: -8,91- 0,34; p=0,07; I ² : 80% (peor en imTOR+ICN) Calculada con fórmula Cockcroft - Gault	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 0 estudios, 2203 pacientes; I: /1408 pacientes; C:/795 pacientes
	TFG (2 años)		DM: -2,89 ml/min; IC95%: -4,91- -0,88; p=0; I ² : 70,1% (peor en imTOR+ICN)	⊕○○○ Muy baja	Hanh, 2019 Evaluó 25 estudios, 8099 pacientes; I: 4628 pacientes; C:3471 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	TFG (5-8 años)		DM: -7,21 ml/min; IC95%: -19,5-5,08; p=0,25; I ² : 86,3% (a favor de AntMet+ICN)	 Muy baja	Hanh, 2019 Evaluó 5 estudios, 534 pacientes, I: 340 pacientes; C:194 pacientes
	TFG (3 años)		DM: -9,83 mL/kg/1.73m2; IC95%: -26,86- 7,19; p=0,26; I ² : 94% (peor en imTOR+ICN) Calculada con Fórmula MDRD	 Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 167 pacientes, I: 78 pacientes; C:89 pacientes
			DM: -10,57 mL/kg/1.73m; IC95%: -18,47- -2,67; p=009; I ² : 86% (peor en imTOR+ICN) Calculada con fórmula Cockcroft - Gault	 Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 1013 pacientes, I: 664 pacientes; C:349 pacientes

Abreviaturas: imTOR: Inhibidores de mTOR; AntMet: antimetabolitos; ICN: Inhibidores de calcineurina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular; DM: diferencia de medias

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios de Montero et al, 2016 (85) y Hahn et al, 2019 (82).

En la evaluación de seguridad tanto Montero, 2019 (85) como Hahn, 2019 (82) demostraron que los pacientes asignados al grupo que recibió imTOR+ ICN tienen un menor riesgo de tener infección por CMV al año (RR: 0,37; IC95%: 0,27-0,50; p=<0,0000; moderada certeza en la evidencia); y dos años (RR: 0,28; IC95%: 0,18-0,44; p=<0,0000; moderada certeza en la evidencia) post TR, así como un menor riesgo de infección por virus BK (RR: 0,62; IC95%: 0,5-0,76; alta certeza en la evidencia), para el desarrollo de neoplasias (RR: 0,51; IC95%: 0,31-0,83; moderada certeza de la evidencia), y leucopenia (RR: 0,43; IC95%: 0,33-0,59; p=<0,0001); siendo significativas las diferencias observadas para esos eventos adversos, aunque con una moderada y alta heterogeneidad vista en los estudios incluidos para su evaluación.

Por otro lado, se evidenció tanto en el estudio de Montero, 2019 como en el de Hahn, 2019, que el mayor riesgo de desarrollo de diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y trombocitopenia lo tienen aquellos pacientes que recibieron el tratamiento con imTOR+ICN y las diferencias observadas contra el grupo comparador son estadísticamente significativas ya sea al año o dos años post TR (ver Tabla 73). La certeza de evidencia fue moderada o baja y los detalles de dicha evaluación se pueden observar en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Otros desenlaces como malignidad, eventos cardiovasculares y desarrollo de DSA, aunque no mostraron diferencias significativas, al parecer no representan un alto riesgo para los pacientes que reciben tratamiento con imTOR+ICN, mientras que eventos como la mortalidad, los linfomas y DLP, así como la anemia si representan

un mayor riesgo para el grupo de intervención, aunque las diferencias no son significativas Tabla 73. La certeza en la evidencia presenta valoración variable entre los estudios que evaluaron cada desenlace y puede ser consultada en detalle en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 73. Evaluación de seguridad para terapia con imTOR+ICN vs AntMet+ICN

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento.	Mortalidad (1 año)	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	RR: 1,01; IC95%: 0,74-1,38; I ² : 0%; p=0,91 (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 21 estudios, 6387 pacientes; I: 99/3537 pacientes; C:76/2850 pacientes
	Mortalidad (2 años)		RR: 1,06; IC95%: 0,84-1,33; p=0,88; I ² : 0% (a favor de AntMet+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 31 estudios, 10482 pacientes; I: 196/6173 pacientes; C:124/4309 pacientes
	Mortalidad (5-8 años)		RR: 1,23; IC95%: 0,9-1,68; I ² : 0%; p=0,92 (a favor de AntMet+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 13 estudios, 2310 pacientes; I: 95/1385 pacientes; C:59/925 pacientes
	Mortalidad (1 año)		RR: 1; IC95%: 0,72-1,39; p=0,43; I ² : 0% (Sin diferencia)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 5 estudios, 791 pacientes; I: 92/516 pacientes; C:43/275 pacientes
	Infección CMV (1 año)		RR: 0,37; IC95%: 0,27-0,50; p<0,0000; I²: 51%; (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 15 estudios, 8144 pacientes; I: 134/2880 pacientes; C: 345/2384 pacientes
	Infección CMV (1-2 años)		RR: 0,44; IC95%: 0,34-0,58; p=0,001; I²: 67,7% (a favor de TOR-I+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 26 estudios, 10049 pacientes; I: 295/5966 pacientes; C:562/4083 pacientes
	Infección CMV (2 años)		RR: 0,28; IC95%: 0,18-0,44; p<0,0000; I²: 0%; (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 8 estudios, 1795 pacientes; I: 33/1131 pacientes; C:70/664 pacientes
	Infección por Virus BK (1 año)		RR: 0,62; IC95%: 0,5-0,76; p=0,49; I²: 0% (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Hanh, 2019 Evaluó 12 estudios, 5152 pacientes; I: 149/2914 pacientes; C:188/2238 pacientes
	Neoplasias (1 año)		RR: 0,77; IC95%: 0,53-1,11; I ² : 6%; p=0,38 (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 9 estudios, 4335 pacientes; I: 61/2312 pacientes; C:63/2023 pacientes
	Neoplasias (2 años)		RR: 0,51; IC95%: 0,31-0,83; I²: 38%; p=0,13 (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 8 estudios, 1466 pacientes; I: 53/945 pacientes; C:56/521 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Malignidad-Todas (2 años)		RR: 0,83; IC95%: 0,64-1,07; p=0,38; I ² : 6,5% (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 17 estudios, 8799 pacientes, I: 151/5187 pacientes; C:123/3612 pacientes
	Malignidad-Todas (5-8 años)		RR: 0,7; IC95%: 0,47-1,05; p=0,31; I ² : 14,1% (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 3 estudios, 617 pacientes, I: 95/403 pacientes; C:65/214 pacientes
	Malignidad (Linfoma y DLP) (2 años)		RR: 1,52; IC95%: 0,62-3,72; p=0,85; I ² : 0% (a favor de AntMet+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 14 estudios, 5415 pacientes, I: 19/3385 pacientes; C:5/2030 pacientes
Mantenimiento	Diabetes (1 año)	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	RR: 1,16; IC95%: 0,97-1,38; I ² : 0%; p=0,84 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 13 estudios, 4561 pacientes, I: 256/2421 pacientes; C:202/2140 pacientes
	Diabetes (1-2 años)		RR: 1,28; IC95%: 1,07-1,54; I ² : 22,2%; p=0,17 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 23 estudios, 8728 pacientes, I: 554/5095 pacientes; C:318/3633 pacientes
	Diabetes (3 años)		RR: 1,75; IC95%: 0,93-3,28; I ² : 0%; p=0,77 (a favor de ICN+ ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 670 pacientes, I: 40/429 pacientes; C:12/241 pacientes
	Hiper colesterolemia (1 año)		RR: 1,64; IC95%: 1,35-1,99; p<0,000; I²: 72%; p=0 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 11 estudios, 4923 pacientes, I: 902/2704 pacientes; C:473/2219 pacientes
	Hiper colesterolemia (1-2 años)		RR: 1,83; IC95%: 1,48-2,25; p=0,04; I²: 45,5% (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 12 estudios, 5725 pacientes, I: 739/3586 pacientes; C:218/2139 pacientes
	Hiper colesterolemia (2 años)		RR: 1,29; IC95%: 1,07-1,55; p=0,006; I²: 0%; p=0,93 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 6 estudios, 1514 pacientes, I: 260/989 pacientes; C:112/525 pacientes
	Hiper trigliceridemia (1-año)		RR: 1,3; IC95%: 1,14-1,49; p<0,0001; I²: 47%; p=0,04 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 12 estudios, 2802 pacientes, I: 654/1641 pacientes; C:328/1161 pacientes)
	Hiper trigliceridemia (1-2 años)		RR: 1,48; IC95%: 1,26-1,74; I²: 26,1% (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 9 estudios, 4698 pacientes, I: 695/3042 pacientes; C:237/1656 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Desenlaces cardiovasculares* (1 año)		RR: 0,85; IC95%: 0,55-1,3; I ² : 52%; p=0,08 (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 5 estudios, 3248 pacientes I: 114/1631 pacientes; C:136/1617 pacientes
	Anemia (1 año)		RR: 1,02; IC95%: 0,91-1,13; I ² : 0%; p=0,53 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 9 estudios, 4444 pacientes, I: 610/2462 pacientes; C:466/1982 pacientes
	Anemia (1-2 años)		RR: 1,06; IC95%: 0,92-1,23; p=0,41; I ² : 67,2% (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 15 estudios, 8595 pacientes, I: 1359/5016 pacientes; C:869/3579 pacientes
	Anemia (2 años)		RR: 1,24; IC95%: 1,05-1,47; I ² : 15%; p=0,31 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Montero, 2019 Evaluó 7 estudios, 2078 pacientes, I: 435/1368 pacientes; C:177/710 pacientes
	Leucopenia (1 año)		RR: 0,46; IC95%: 0,38-0,59; I ² : 0%; p=0,55 (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Montero, 2019 Evaluó 7 estudios, 3856 pacientes, I: 132/2070 pacientes; C:284/1786 pacientes
	Leucopenia (1-2 años)		RR: 0,43; IC95%: 0,33-0,59; p<0,0001; I ² : 51,1% (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Hanh, 2019 Evaluó 15 estudios, 8396 pacientes, I: 307/5010 pacientes; C:431/3386 pacientes
	Leucopenia (2 años)		RR: 0,37; IC95%: 0,14-0,97; I ² : 88%; p=0 (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó (5 estudios, 1691 pacientes, I: 61/981 pacientes; C:127/710 pacientes
	Trombo citopenia (1año)		RR: 1,95; IC95%: 1,36-2,78; I ² : 0%; p=0,63 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Montero, 2019 Evaluó 6 estudios, 3246 pacientes, I: 86/1764 pacientes; C:43/1482 pacientes
	Trombo citopenia (1-2 años)		RR: 1,96; IC95%: 1,38-2,79; p<0,001; I ² : 17,5% (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Hanh, 2019 Evaluó 8 estudios, 5028 pacientes, I: 209/2976 pacientes; C:68/2052 pacientes
	Trombo citopenia (2 años)		RR: 1,65; IC95%: 0,97-2,81; I ² : 0%; p=0,63 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 1413 pacientes, I: 57/944 pacientes; C:17/469 pacientes
	HTA (1 año)		RR: 0,94; IC95%: 0,83-1,06; I ² : 0%; p=0,47 (a favor de imTOR+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 7 estudios, 2135 pacientes, I: 388/1306 pacientes; C:362/829 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	HTA (3 años)		RR: 1,21; IC95%: 0,87-1,68; I ² : 0%; p=0,82 (a favor de ICN+AntMet)	Baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 583 pacientes, I: 93/387 pacientes; C:39/196 pacientes
	Desarrollo de DSA		RR, 0,74; IC95%: 0,46-1,19, p = 0,21 (a favor de imTOR+ICN)	Moderado	Montero, 2019 Evaluó 4 estudios, 637 pacientes, I: 27/321; C: 36/316

Abreviaturas: imTOR: Inhibidores de mTOR; AntMet: antimetabolitos; ICN: Inhibidores de calcineurina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; HTA: hipertensión arterial; DSA: Anticuerpos específicos de donante

Nota: *No especifican el tipo de desenlaces cardiovasculares incluidos en el análisis.

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios de Montero et al, 2016 (85) y Hahn et al, 2019 (82).

Comparación terapia con EVE+AntMet+CE vs AntMet+ICN+CE

El estudio de Liu et al, 2017 (84) evaluó la seguridad y efectividad de la terapia inmunosupresora que combinaba EVE+AntMet+CE comparada contra una terapia que combinaba ICN+AntMet+CE. La mayoría de estudios incluidos emplearon MFM y MFS y solo dos estudios incluyeron el uso de AZA, con respecto al corticosteroide empleado en cada uno de los grupos de comparación, no se entregó dato específico del medicamento empleado. A continuación se describen los hallazgos a nivel de efectividad y seguridad.

El rechazo agudo fue evaluado al año, tres y cinco años post TR, y en todas las mediciones se evidenció un mayor riesgo de rechazo en pacientes tratados con EVE+AntMet+CE, pero solo al año se logró demostrar una diferencia significativa (RR: 1,82; IC95%:1,1-2,99; p=0,02; moderada certeza de la evidencia). La función renal valorada por medio de la TFG fue mejor en el grupo de pacientes que recibieron EVE+AntMet+CE y la certeza en la evidencia fue baja o moderada dependiente del tiempo al cual fue valorado el desenlace. Con relación a la pérdida de injerto, aunque no hubo diferencias significativas y la certeza en la evidencia fue baja, se observa un mayor riesgo al año y a los 5 años, Tabla 74.

Tabla 74. Evaluación de efectividad para terapia con EVE +AntMet +CE vs ICN +AntMet +CE

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)		RR: 1,82; IC95%: 1,1-2,99; p=0,02	Moderado	Liu, 2017 Evaluó 8 estudios; 1274 pacientes; I: 88/645; C: 46/629;

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Rechazo agudo (3 años)	EVE+AntMet+CE vs ICN+AMet+CE	RR: 1,62; IC95%: 0,67-3,92; p=0,28, I ² : 71%;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 2 estudios; 502 pacientes; I: 47/256 pacientes; C: 31/246 pacientes
	Rechazo agudo (5 años)		RR: 1,85; IC95%: 0,94-3,65; p=0,07, I ² : 0%;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 2 estudios; 393 pacientes; I: 22/200 pacientes; C: 11/193 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		RR: 1,43; IC95%: 0,44-4,68; p=0,55;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 8 estudios, 1.274 pacientes; I: 6/645 pacientes; C: 4/629 pacientes
	Pérdida del injerto (3 años)		RR: 0,95; IC95%: 0,14-6,64; p=0,96;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 2 estudios, 502 pacientes; I: 2/256 pacientes; C: 2/246 pacientes
	Pérdida del injerto (5 años)		RR: 1,70; IC95%: 0,51-5,70; p=0,39;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 2 estudios, 393 pacientes; I: 7/200 pacientes; C: 4/193 pacientes
	TFG (1 año)		DM: 5,36; IC95%: 2,32-8,39; p=0,000;	⊕⊕⊕○ Moderado	Liu, 2017 Evaluó 8 estudios, 1237 pacientes; I: 628 pacientes; C: 608 pacientes;
	TFG (3 años)		DM: 6,65; IC95%: 1,65-11,70; p=0,010 I ² : 53%;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 3 estudios; 483 pacientes; I: 249 pacientes; C: 234 pacientes
	TFG (5 años)	DM: 6,50; IC95%: 2,38-10,63; p=0,002 I ² :0%	⊕⊕⊕○ Moderado	Liu, 2017 Evaluó 2 estudios; 285 pacientes; I: 141 pacientes; C: 144 pacientes	

Abreviaturas: EVE: Everolimus; AntMet: antimetabolitos; ICN: Inhibidores de calcineurina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; TFG: tasa de filtración glomerular

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Liu et al, 2017 (84).

A nivel de seguridad, no se observaron diferencias significativas en los eventos evaluados, sin embargo, se evidencia un posible menor riesgo de mortalidad al año, tres y cinco años post TR, así como de infecciones por CMV, virus BK, malignidad y desarrollo de diabetes e hipertrigliceridemia en pacientes tratados con EVE +AntMet+CE, aunque la certeza en la evidencia es baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). En cambio, pueden tener un mayor riesgo de desarrollo de hipercolesterolemia, hiperlipidemia, diarrea, HTA, así como eventos hematológicos tales como anemia, leucopenia y trombocitopenia (ver Tabla 75), aunque la certeza en la evidencia es baja .(ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 75. Evaluación de seguridad para terapia con EVE+AntMet+CE vs ICN+AntMet+CE

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (1 año)	EVE+AntMet+CE vs ICN+AntMet+CE	RR: 0,70; IC95%: 0,22-2,18; p=0,54;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 5 estudios, 1.028 pacientes; I: 4/522 pacientes; C: 6/506 pacientes
	Mortalidad (3 años)		RR: 0,60; IC95%: 0,20-1,82; p=0,37;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 2 estudios, 502 pacientes; I: 5/256 pacientes; C: 8/246 pacientes
	Mortalidad (5 años)		RR: 0,84; IC95%: 0,28-2,54; p=0,75;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 2 estudios, 393 pacientes; I: 6/200 pacientes; C: 7/193 pacientes
	Infección CMV (1 año)		RR: 0,76; IC95%: 0,55-1,06;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 6 estudios; 1,222 pacientes
	Infección por Virus BK (1 año)		RR: 0,59; IC95%: 0,29-1,18	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 3 estudios; 831 pacientes
	Infecciones (1 año)		RR: 1,09; IC95%: 1,0-1,18;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 6 estudios; 1.041 pacientes
	Malignidad (1 año)		RR: 0,79; IC95%: 0,40-1,58;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 3 estudios; 489 pacientes
	Diabetes (1 año)		RR: 0,60; IC95%: 0,29-1,23;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 2 estudios; 396 pacientes
	Hipercolesterolemia (1 año)		RR: 1,95; IC95%: 1,17-3,26;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 4 estudios; 691 pacientes
	Hiperlipidemia (1 año)		RR: 1,93; IC95%: 1,21-3,07;	⊕⊕⊕○ Moderado	Liu, 2017 Evaluó 4 estudios; 932
	Hipertrigliceridemia (1 año)		RR: 0,87; IC95%: 0,34-2,23;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 3 estudios; 730 pacientes
	HTA (1 año)		RR: 1,29; IC95%: 0,53-3,14;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 4 estudios; 546 pacientes
	Diarrea (1 año)		RR: 1,30; IC95%: 0,83-2,02;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 6 estudios; 1.222 pacientes
	Anemia (1 año)		RR: 1,60; IC95%: 1,16-2,20;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 7 estudios; 1.235 pacientes
	Leucopenia (1 año)		RR: 1,15; IC95%: 0,74-1,79;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 6 estudios; 1,165 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Trombocitopenia (1 año)		RR: 2,37; IC95%: 0,48-11,77;	⊕⊕○○ Baja	Liu, 2017 Evaluó 3 estudios; 730 pacientes

Abreviaturas: EVE: Everolimus; AntMet: antimetabolitos; ICN: Inhibidores de calcineurina; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; TFG: tasa de filtración glomerular

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Liu et al, 2017 (84)




Comparación terapia con EVE+ICN ± CE vs AMF+ICN ± CE

Los estudios de He et al, 2018 (95) y Montero et al, 2019 (85) evaluaron en términos de efectividad y seguridad la terapia EVE+ICN vs AMF+ICN. El estudio de Montero, 2019 no especificó el uso de CE como si lo hizo el estudio de He et al, 2018 (95) aunque sin informar cuál de los corticosteroides emplearon.

Ninguno de los dos estudios encontró diferencias significativas en los desenlaces evaluados para efectividad del uso de las terapias; sin embargo, los dos estudios mostraron un posible mayor riesgo de rechazo en el grupo que recibió EVE+ICN +/- CE al año post TR, pero un efecto contrario a los dos años post TR. La pérdida del injerto por cualquier causa y la censurada por muerte al parecer es menor en el grupo que recibió la intervención, sin ser significativa la diferencia observada. Con relación a la función renal, ambos estudios muestran una TFG más baja en el grupo que recibió ICN+AMF+/-CE (ver Tabla 76). La certeza de la evidencia de los desenlaces de efectividad es baja y los detalles pueden ser consultados en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 76. Evaluación de efectividad para terapia con EVE+ICN±CE vs AMF+ICN±CE

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	EVE+ICN ± CE	RR: 1,16; IC95%: 0,96-1,42; p=0,13, I ² :0%	⊕⊕○○ Baja	He, 2018 Evaluó 11 estudios; 2238 pacientes; I: 177/1115; C: 158/1123
			RR: 1,02; IC95%: 0,87-1,19; p=0,8; I ² : 18%; p=0,26 (a favor de ICN+AMF)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 14 estudios, 5187 pacientes, I: 458/2931 pacientes; C:307/2256 pacientes
	Rechazo agudo (2 años)	vs AMF+ICN ± CE	RR: 0,96; IC95%: 0,81-1,14p=0,65; I ² : 0%; p=0,98 (a favor de EVE+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó6 estudios, 1847 pacientes, I: 253/1117 pacientes; C:162/730 pacientes
	Pérdida del injerto (1 año)		RR: 0,89; IC95%: 0,63-1,24; p=0,49, I ² :0%	⊕⊕○○ Baja	He, 2018 Evaluó 11 estudios; 2238 pacientes; I: 59/1115 pacientes; C: 66/1123 pacientes;

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Pérdida del injerto censurada por muerte (1año)		RR: 0,92; IC95%: 0,64-1,32 p=0,64; I ² : 29%; p=0,18; (a favor de EVE+ICN)	 Baja	Montero, 2019 Evaluó 13 estudios, 5154 pacientes, I: 119/2919 pacientes; C:84/2235 pacientes
	TFG (1 año)		* DME: 0,16; IC95%: -0,03 - 0,35; p=0,09, I ² : 73%	 Baja	He, 2018 Evaluó 8 estudios, 1883 pacientes; I:935 pacientes C: 948 pacientes
			DM* 0,78 mL/kg/1.73m2; IC95%: -2,16 a 3,73) I ² : 81%; p=0 (peor en AMF+ICN) Calculada con fórmula MDRD	 Baja	Montero, 2019 Evaluó 9 estudios, 3815 pacientes, I: /2033 pacientes; C:/1782 pacientes

Abreviaturas: EVE: Everolimus; AMF: Ácido micofenólico; ICN: Inhibidores de calcineurina; CE: corticosteroide; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; TFG: tasa de filtración glomerular

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios de He et al, 2018 (95) y Montero et al, 2019 (85)

La evaluación de seguridad mostró diferencias significativas para desenlaces como infección por CMV (RR: 0,45; IC95%: 0,25-0,83; p=0,01; moderada certeza de la evidencia), e infecciones en general (RR: 0,89; IC95%: 0,85-0,94; moderada certeza de la evidencia); al año post TR, donde los pacientes que recibieron EVE+ICN +/- CE tuvieron un menor riesgo de desarrollo de estas, al igual que la presencia de diarrea (RR: 0,67; IC95%: 0,59-0,75; p=0,001; moderada certeza de la evidencia), leucopenia (RR: 0,46; IC95%:0,38-0,56; p=0,001; moderada certeza de la evidencia) e hipertensión (RR: 0,7; IC95%: 0,52-0,95; p=0,02; moderada certeza de la evidencia). Por el contrario, este mismo grupo de pacientes presentó un mayor riesgo de hiperlipidemia (RR: 1,63; IC95%: 1,22-2,17; p=0,0008; baja certeza de la evidencia), hipercolesterolemia (RR: 1,76; IC95%: 1,57-1,98; p=0,001; moderada certeza de la evidencia) y trombocitopenia (RR: 1,94; IC95%: 1,35-2,77; p=0,001; moderada certeza de la evidencia). El evento anemia presentó resultados discordantes entre los dos estudios que evaluaron la combinación EVE+ICN +/- CE vs AMF+ICN +/- CE; Montero et al. 2019, (85) reporto un menor riesgo (RR: 0,71; IC95%: 0,51-0,98; p=0,04), pero la heterogeneidad de los estudios fue alta, mientras de He et al, 2018 (95) reportó un mayor riesgo (RR: 1,20; IC95%: 1,02-1,41; p=0,03), pero con alta heterogeneidad.

Desenlaces como mortalidad, malignidad, diabetes y eventos cardiovasculares no mostraron diferencias significativas entre los grupos comparados, pero al parecer los pacientes del grupo tratado con EVE+ICN ± CE tienen un poco más de riesgo de morir y de desarrollar desórdenes linfoproliferativos (DLP) y diabetes posterior al TR (ver Tabla 77). Los detalles de la evaluación de certeza de la evidencia se pueden ver en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 77. Evaluación de seguridad para terapia con EVE+ICN+CE vs AMF+ICN+CE

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (1 año)	EVE+ICN ± CE vs AMF+ICN ± CE	RR: 1,19; IC95%: 0,69-2,08; p=0,53, I ² :0%	⊕⊕○○ Baja	He, 2018 Evaluó 11 estudios; 2183 paciente; I: 27/1115; C: 21/1068
			RR: 1,01; IC95%: 0,7-1,46; p=0,95; I ² : 0%; p=0,75 (a favor de AMF+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 12 estudios, 5115 pacientes; I: 77/2900 pacientes; C:54/2215 pacientes
	Infección CMV (1 año)		RR: 0,35; IC95%: 0,21-0,57; p<0,0001, I²:58%	⊕⊕○○ Baja	He, 2018 Evaluó 7 estudios,1746 pacientes; I:56/867 pacientes; C: 161/879 pacientes
	Infección CMV (1 año)		RR: 0,45; IC95%: 0,25-0,83; p=0,01; I²: 0%; p=0,45 (a favor de EVE+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 7 estudios, 1328 pacientes, I: 16/807 pacientes; C:34/521 pacientes
	Infecciones (1 año)		RR: 0,88; IC95%: 0,85-0,96; p=0,003, I²:42%	⊕⊕○○ Baja	He, 2018 Evaluó 7 estudios, 2022 pacientes; I:471/1009 pacientes; C: 534/1013 pacientes
			RR: 0,89; IC95%: 0,85-0,94; p=0,001; I²: 0%; p=0,83 (a favor de EVE+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 8 estudios, 3856 pacientes, I: 1164/2069 pacientes; C:1110/1787 pacientes
	Infecciones (3 años)		RR: 1,01; IC95%: 0,92-1,12; p=0,78; I ² : 0%; p=0,55 (a favor de AMF+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 588 pacientes, I: 292/392 pacientes; C:144/196 pacientes
	Malignidad todas (1 año)		RR: 0,76; IC95%: 0,52-1,11; p=0,16; I ² : 5%; p=0,36 (a favor de EVE+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 6 estudios, 3786 pacientes, I: 55/2035 pacientes; C:57/1751 pacientes
	Malignidad DLP (1 año)		RR: 3,12; IC95%: 0,13-72,2 p=0,5; (a favor de AMF+ICN)	⊕○○○ Muy baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 164 pacientes, I: 1/82 pacientes; C:0/82 pacientes
	Diabetes (1 año)		RR: 1,37; IC95%: 1,0-1,85; p=0,05, I ² :0%	⊕⊕○○ Baja	He, 2018 Evaluó 8 estudios, 1937 paciente; I:86/965 pacientes / C: 64/972 pacientes
			RR: 1,12; IC95%: 0,93-1,35; p=0,25; I ² : 0%; p=0,88 (a favor de AMF+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 8 estudios, 3760 pacientes, I: 213/2018 pacientes; C:173/1742 pacientes
	Diabetes (3 años)		RR: 1,7; IC95%: 0,89-3,27; p=0,11; I ² : 0%; p=0,5 (a favor de AMF+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 588 pacientes, I: 38/392 pacientes; C:11/196 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Desenlaces cardiovasculares (1 año)		RR: 0,79; IC95%: 0,61-1,04; p=0,09; I ² : 0%; p=0,64 (a favor de EVE+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 2 estudios, 2636 pacientes; I: 89/1320 pacientes; C:112/1316 pacientes
	Hiperlipidemia (1 año)		RR: 1,63; IC95%: 1,22-2,17; p=0,0008, I²:57%	⊕⊕○○ Baja	He, 2018 Evaluó 7 estudios, 1915 pacientes; I:246/970 pacientes / C: 138/945 pacientes
	Hipercolesterolemia (1 año)		RR: 1,76; IC95%: 1,57-1,98; p=0,001; I²: 0%; p=0,5 (a favor de AMF+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 8 estudios, 4374 pacientes; : 715/2427 pacientes; C:333/1947 pacientes
	Diarrea (1 año)		RR: 0,82; IC95%: 0,60-1,13; p=0,23, I ² :70%	⊕⊕○○ Baja	He, 2018 Evaluó 5 estudios, 1752 pacientes; I:209/890 pacientes / C: 264/862 pacientes
			RR: 0,67; IC95%: 0,59-0,75; p=0,001; I²: 0%; p=E,51 (a favor de EVE+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 2839 pacientes; I: 319/1422 pacientes; C:475/1417 pacientes
	Anemia (1 año)		RR: 1,20; IC95%: 1,02-1,41; p=0,03, I²:0%	⊕⊕⊕○ Moderado	He, 2018 Evaluó 5 estudios, 1752 pacientes; I:239/890 pacientes / C: 193/862 pacientes
			RR: 0,71; IC95%: 0,51-0,98; p=0,04; I²: 90%; p=0 (a favor de EVE+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero, 2019 Evaluó 8 estudios, 4374 pacientes; I: 603/2427 pacientes; C:587/1947 pacientes
	Leucopenia (1 año)		RR: 0,46; IC95%: 0,38-0,56; p=0,001; I²: 0%; p=0,59; (a favor de EVE+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 6 estudios, 3786 pacientes; I: 132/2035 pacientes; C:279/1751 pacientes
	Trombocitopenia (1 año)		RR: 1,94; IC95%: 1,35-2,77; p=0,001; I²: 0%; p=0,47; (a favor de AMF+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 5 estudios, 3176 pacientes; I: 85/1729 pacientes; C:43/1447 pacientes
HTA (1 año)	RR: 0,7; IC95%: 0,52-0,95; p=0,02 (a favor de EVE+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 1 estudios, 70 pacientes; I: 21/35 pacientes; C:30/35 pacientes		

Abreviaturas: EVE: Everolimus; AMF: Ácido micofenólico; ICN: Inhibidores de calcineurina; CE: corticosteroide; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; HTA: hipertensión; DLP: desorden linfoproliferativo.

Fuente: elaboración propia con información tomada de los estudios de He et al, 2018 (95) y Montero et al, 2019 (85)

Comparación terapia con SIR + ICN vs ICN + AntMet

Los beneficios y daños en términos de efectividad y seguridad para la combinación SIR + ICN fueron comparados contra el uso de ICN+AntMet por estudios incluidos en la RSL de Montero et al, 2019 (85). En términos de efectividad no se observaron diferencias significativas en los eventos de rechazo agudo (moderada certeza de la evidencia), ni en la pérdida del injerto censurada por muerte al año y dos años post TR (moderada certeza de la evidencia). Sin embargo, los datos muestran que los pacientes fueron intervenidos con SIR+ICN aunque tienen un menor riesgo de rechazo, presentan un mayor riesgo de pérdida del injerto (moderada certeza de la evidencia). La función renal al año post TR es más deficiente en los pacientes que recibieron la intervención (moderada certeza en la evidencia) y los estudios incluidos muestran alta heterogeneidad por lo cual los datos para este desenlace deben ser interpretados con cautela (ver Tabla 78 y **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 78. Evaluación de efectividad para terapia con SIR + ICN vs ICN + AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	SIR+ICN vs ICN+AntMet	RR: 0,71; IC95%: 0,48-1,04; I ² : 0%; p=0,69 (a favor de SIR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 7 estudios, 771 pacientes, I: 39/386 pacientes; C:56/385 pacientes
	Rechazo agudo (2 años)		RR: 0,92; IC95%: 0,4-2,14; I ² : 44%; p=0,17 (a favor de SIR+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 3 estudios, 300 pacientes, I: 22/150 pacientes; C:23/150 pacientes
	Pérdida del injerto censurada por muerte (1 año)		RR: 1,7; IC95%: 0,81-3,54; I ² : 0%; p=0,66 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 7 estudios, 1097 pacientes, I: 19/54 pacientes; C:11/548 pacientes
	Pérdida del injerto censurada por muerte (2 años)		RR: 1,41; IC95%: 0,69-2,87; I ² : 24%; p=0,27 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero, 2019 Evaluó 3 estudios, 332 pacientes, I: 26/162 pacientes; C:19/170 pacientes
	TFG (1 año)		DM: -10,14 mL/kg/1.73m²; IC95%: -17,55- -2,73; p=0,05; I²: 74% (peor en SIR+ICN) Calculada con fórmula MDRD	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 173 pacientes, I: 85 pacientes; C:88 pacientes
	TFG (3 años)		DM*: -9,83 mL/kg/1.73m ² ; IC95%: -26,86- 7,19; p=0; I ² : 94% (peor en SIR+ICN) Calculada con fórmula MDRD	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 167 pacientes, I: /78 pacientes; C:/89 pacientes

Abreviaturas: SIR: Sirolimus; ICN: Inhibidores de calcineurina; AntMet: antimetabolito; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; TFG: tasa de filtración glomerular; DM: diferencia de medias.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Montero et al, 2019 (85)

La evaluación de seguridad para esta combinación solo mostró diferencias significativas para un menor riesgo de desarrollo de cualquier tipo de malignidad (RR: 0,21; IC95%: 0,07-0,6; baja certeza de la evidencia) e HTA (RR: 0,7; IC95%: 0,52-0,95; muy baja certeza de la evidencia), así como un mayor riesgo para desarrollo de hipertrigliceridemia (RR: 1,4; IC95%: 1,07-1,83; moderada certeza en la evidencia), aunque esta última presenta alto grado de heterogeneidad en los estudios que evalúan este desenlace, por lo cual se debe tener precaución al interpretar el dato. Los otros desenlaces no mostraron significancia pero el grupo tratado con SIR+ICN al parecer tiene menor riesgo de presentar infección por CMV, desorden linfoproliferativo a los 5 años y anemia al año y los tres años; por el contrario se incrementa el riesgo de diabetes, hipercolesterolemia, leucopenia a los tres años por TR y trombocitopenia (ver Tabla 79). La evaluación de la certeza en la evidencia de los desenlaces de seguridad puede ser vista en detalle, en la **Figura 79. Evaluación de la certeza en la evidencia de los desenlaces de seguridad**. **No se encuentra el origen de la referencia.**

Tabla 79. Evaluación de seguridad para terapia con SIR + ICN vs ICN + AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (1 año)	SIR+ICN vs ICN+AntMet	RR: 0,99; IC95%: 0,55-1,8; I ² : 0%; p=0,79 (a favor de SIR+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 9 estudios, 1272 pacientes; I: 22/637 pacientes; C:22/635 pacientes
	Mortalidad (2 años)		RR: 1,26; IC95%: 0,79-2,01; I ² : 8%; p=0,36 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 6 estudios, 652 pacientes; I: 41/321 pacientes; C:32/331 pacientes
	Infección CMV (1 año)		RR: 0,64; IC95%: 0,32-1,28; I ² : 15%; p=0,32 (a favor de SIR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 712 pacientes; I: 17/361 pacientes; C:28/351 pacientes
	Infección CMV (3 años)		RR: 0,43; IC95%: 0,1-1,95; I ² : 0%; p=0,84 (a favor de SIR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 4 estudios, 382 pacientes; I: 1/187 pacientes; C:5/195 pacientes
	Malignidad-Todas (1 año)		RR: 1,46; IC95%: 0,42-5,1; I ² : 0%; p=0,78 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 3 estudios, 549 pacientes; I: 6/277 pacientes; C:4/272 pacientes
	Malignidad-Todas (5 años)		RR: 0,21; IC95%: 0,07-0,6; I²: 0%; p=0,92 (a favor de SIR+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 200 pacientes; I: 4/100 pacientes; C:19/100 pacientes
	Malignidad DLP (1 año)		RR: 2,93; IC95%: 0,12-71,36; I ² : 0%; p=0,66 (a favor de ICN+AntMet)	⊕○○○ Muy baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 328 pacientes; I: 1/166 pacientes; C:0/162 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Malignidad DLP (5 años)		RR: 0,48; IC95%: 0,06-3,66; I ² : 0%; p=0,43 (a favor de SIR+ICN)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 200 pacientes, I: 1/100 pacientes; C:3/100 pacientes
	Diabetes (1 año)		RR: 1,43; IC95%: 0,91-2,25; I ² : 0%; p=0,52 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 5 estudios, 801 pacientes, I: 43/403 pacientes; C:29/398 pacientes
	Diabetes (3 años)		RR: 2,43; IC95%: 0,23-25,78; I ² : 0%; p=0,46 (a favor de ICN+AntMet)	⊕○○○ Muy baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 82 pacientes, I: 2/37 pacientes; C:1/45 pacientes
	Hipercolesterolemia (1 año)		RR: 1,44; IC95%: 0,96-2,15; I ² : 57%; p=0,1 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 3 estudios, 549 pacientes, I: 187/277 pacientes; C:140/272 pacientes
	Hipertrigliceridemia (1año)		RR: 1,4; IC95%: 1,07-1,83 ; I ² : 79%; p=0,002 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 4 estudios, 628 pacientes, I: 210/316 pacientes; C:147/312 pacientes
	Desenlaces cardiovasculares (1 año)		RR: 1,20; IC95%: 0,31-4,62; I ² : 76%; p=0,01 (a favor de ICN+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 3 estudios, 612 pacientes, I: 25/311 pacientes; C:24/301 pacientes
	Anemia (1 año)		RR: 0,7; IC95%: 0,3-1,63; I ² : 0%; p=0,41 (a favor de SIR+ICN)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 70 pacientes, I: 7/35 pacientes; C:10/35 pacientes
	Anemia (3 años)		RR: 0,91; IC95%: 0,35-2,39; I ² : 0%; p=0,85 (a favor de SIR+ICN)	⊕○○○ Muy baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 82 pacientes, I: 6/37 pacientes; C:8/45 pacientes
	Leucopenia (1 año)		RR: 0,09; IC95%: 0,01-1,58; I ² : 0%; p=0,1 (a favor de SIR+ICN)	⊕○○○ Muy baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 70 pacientes, I: 0/35 pacientes; C:5/35 pacientes
	Leucopenia (3 años)		RR: 2,43; IC95%: 0,23-25,78; I ² : 0%; p=0,46 (a favor de ICN+AntMet)	⊕○○○ Muy baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 82 pacientes, I: 2/37 pacientes; C:1/45 pacientes
	Trombocitopenia (1año)		RR: 4,0; IC95%: 1,03-15,94; I ² : 0%; p=0,87 (a favor de ICN+AntMet)	⊕○○○ Muy baja	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 415 pacientes, I: 10/211 pacientes; C:2/204 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	HTA (1 año)		RR: 0,7; IC95%: 0,52-0,95; I ² : 0%; p=0,02 (a favor de SIR+ICN)	⊕○○○ Muy baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudio, 70 pacientes, I: 21/35 pacientes; C:30/35 pacientes

Abreviaturas: SIR: Sirolimus; ICN: Inhibidores de calcineurina; AntMet: antimetabolito; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; HTA: hipertensión; DLP: desorden linfoproliferativo; CMV: citomegalovirus; DM: diferencia de medias.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio Montero et al, 2019 (85).

Comparación terapia con SIR + CIC vs CIC + AntMet

Montero et al., 2019 (85) en la evaluación de efectividad incorporaron dos estudios que no lograron demostrar diferencia en los esquemas de tratamiento comparados, sin embargo, los datos muestran que pacientes quienes recibieron SIR+CIC presentaron un menor riesgo de rechazo y mayor riesgo de pérdida del injerto censurada por muerte al año post TR con baja certeza en la evidencia (ver Tabla 80 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). No se reportaron datos relacionados con la función renal en los grupos comparados.

Tabla 80. Evaluación de efectividad para terapia con SIR + CIC vs CIC + AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	SIR+CIC vs CIC+AntMet	RR: 0,64; IC95%: 0,31-1,34; p=0,24; I ² : 0%; p=0,38 (a favor de SIR+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 170 pacientes, I: 10/85 pacientes; C:16/85 pacientes
	Pérdida del injerto censurada por muerte (1 año)		RR: 1,74; IC95%: 0,43-7,0; p=0,44 (a favor de CIC+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 253 pacientes, I: 5/131 pacientes; C:3/122 pacientes
	TFG (1 año)		No reportada	No evaluada	Montero,2019

Abreviaturas: SIR: Sirolimus; CIC: Ciclosporina; AntMet: antimetabolito; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza; TFG: tasa de filtración glomerular.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio Montero et al, 2019 (85)

La malignidad (RR: 0,22; IC95%: 0,05-0,98; p=0,05 ; baja certeza en la evidencia) y la hipertensión al año post TR (RR: 0,7; IC95%: 0,52-0,95; p=0,02 , baja certeza en la evidencia) representan un menor riesgo de manera significativa para los pacientes tratados con SIR+CIC; por otro lado hay un elevado riesgo para el desarrollo de hipercolesterolemia (RR: 4,56; IC95%: 1,52-13,73; p=0,007,

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

moderada certeza en la evidencia) y de hipertrigliceridemia (RR: 26,19; IC95%: 1,49-460,45; p=0,03; moderada certeza en la evidencia), sin embargo, se debe tener en cuenta que los estudios que evaluaron estos desenlaces tuvieron poblaciones pequeñas asignadas a cada brazo de intervención (ver Tabla 81). Los detalles de valoración de la certeza de la evidencia se pueden ver en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Tabla 81. Evaluación de seguridad para terapia con SIR + CIC vs CIC + AntMet

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (1 año)	SIR+CIC vs CIC+AntMet	RR: 1,54; IC95%: 0,41-5,74; p=0,52; I ² : 0%; p=0,63 (a favor de CIC+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 3 estudios, 310 pacientes, I: 5/151 pacientes; C:3/159 pacientes
	Infección (1 año)		RR: 1,35; IC95%: 1-1,83; p=0,05 (a favor de CIC+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 90 pacientes, I: 32/42 pacientes; C:27/48 pacientes
	Infección CMV (1 año)		RR: 0,33; IC95%: 0,01-7,91; p=0,5(a favor de SIR+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 70 pacientes, I: 0/35 pacientes; C:1/35 pacientes
	Malignidad-Todas (1 año)		RR: 0,22; IC95%: 0,05-0,98; p=0,05 (a favor de SIR+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 100 pacientes, I: 2/50 pacientes; C:9/50 pacientes
	Diabetes (1 año)		RR: 3,13; IC95%: 0,88-11,08; p=0,08 (a favor de CIC+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 145 pacientes, I: 9/71 pacientes; C:3/74 pacientes
	Diabetes (5 años)		RR: 0,67; IC95%: 0,12-3,82; p=0,65 (a favor de SIR+CIC))	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 100 pacientes, I: 2/50 pacientes; C:3/50 pacientes
	Hipercolesterolemia (1 año)		RR: 4,56; IC95%: 1,52-13,73; p=0,007 (a favor de CIC+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 70 pacientes, I: 17/35 pacientes; C:6/35 pacientes
	Hipertrigliceridemia (1 año)		RR: 26,19; IC95%: 1,49-460,45; p=0,03 (a favor de CIC+AntMet)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 170 pacientes, I: 50/85 pacientes; C:40/85 pacientes
	Anemia (1 año)		RR: 0,7; IC95%: 0,3-1,63; p=0,41 (a favor de CIC+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 70 pacientes, I: 7/35 pacientes; C:10/35 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Trombocitopenia (1 año)		RR: 3; IC95%: 0,13-71,22; p=0,5 (a favor de CIC+AntMet)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 70 pacientes, I: 1/35 pacientes; C:0/35 pacientes
	HTA (1 año)		RR: 0,7; IC95%: 0,52-0,95; p=0,02 (a favor de SIR+CIC)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 70 pacientes, : 21/35 pacientes; C:30/35 pacientes

Abreviaturas: SIR: Sirolimus; CIC: Ciclosporina; AntMet: antimetabolito; HTA: hipertensión arterial; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio Montero et al, 2019 (85)

Comparación terapia con EVE + TAC vs TAC + MFM/AMF

La última comparación reportada por Montero et al, 2019 (85), el análisis de 4 estudios no mostró diferencias significativas para el rechazo agudo, pérdida del injerto y TFG al año siguiente de haber sido trasplantados y recibir ya sea el tratamiento de intervención (EVE+TAC) o tratamiento comparador (TAC+MFM/AMF). Sin embargo, la TFG y la pérdida del injerto parecen ser de menor riesgo en pacientes que recibieron el tratamiento de intervención y la pérdida del injerto mayor, aunque las diferencias observadas no lograron ser significativas y la certeza de la evidencia es baja o muy baja (ver Tabla 82 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 82. Evaluación de efectividad para terapia con EVE + TAC vs TAC + MFM/AMF

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y no Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)		RR: 1,1; IC95%: 0,55-2,18; p=0,79; I ² : 55%; p=0,08 (a favor de TAC+AMF)	⊕○○○ Muy baja	Montero,2019 Evaluó 4 estudios, 888 pacientes, I: 79/447 pacientes; C:58/441 pacientes
	Pérdida del injerto censurada por muerte (1 año)	EVE+TAC vs TAC+MFM/AMF	RR: 0,37; IC95%: 0,16-0,86; p=0,02; I ² : 0%; p=0,77 (a favor de EVE+TAC)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 4 estudios, 885 pacientes, I: 7/445 pacientes; C:19/440 pacientes
	TFG (1 año)		DM* 0,2 mL/kg/1.73m ² ; IC95%: -5,58- 5,98; p=0,95; I ² : 83%; p=0,001 (a favor de EVE+TAC) * Calculada con Formula MDRD	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 4 estudios, 927 pacientes, I: 466 pacientes; C:461 pacientes

Abreviaturas: EVE: Everolimus; TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; AMF: Ácido micofenólico; TFG: tasa de filtración glomerular; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio Montero et al, 2019 (85)

El único desenlace significativo para la evaluación de seguridad, fue el menor riesgo que tienen los pacientes que recibieron EVE+TAC de presentar diarrea (RR: 0,62; IC95%: 0,51-0,77; p=0,001, alta certeza de la evidencia). Otros desenlaces que al parecer representan un menor riesgo, aunque no son significativos en este grupo de pacientes son las infecciones en general (moderada certeza en la evidencia), las ocasionadas por CMV (muy baja certeza de la evidencia) y el desarrollo de trombocitopenia (moderada certeza en la evidencia). La mortalidad podría representar un mayor riesgo para los pacientes tratados con el grupo de intervención (baja certeza de la evidencia). Ver Tabla 83 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 83. Evaluación de efectividad para terapia con EVE + TAC vs TAC + MFM/AMF

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (1 año)	EVE+TAC TAC+MFM/AMF	RR: 1,21; IC95%: 0,51-2,87; p=0,67; I ² : 0%; p=0,96 (a favor de TAC+MFM/AMF)	⊕⊕○○ Baja	Montero,2019 Evaluó 3 estudios, 846 pacientes, I: 11/426 pacientes; C:9/420 pacientes
	Infección (1 año)		RR: 0,9; IC95%: 0,81-1,01; p=0,07; I ² : 0%; p=0,53 (a favor de EVE+TAC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 4 estudios, 883 pacientes, I: 239/442 pacientes; C:264/441 pacientes
	Infección CMV (1 año)		RR: 0,58; IC95%: 0,24-1,41; p=0,23 (a favor de EVE+TAC)	⊕○○○ Muy baja	Montero,2019 Evaluó 3 estudios, 275 pacientes, I: 7/138 pacientes; C:12/137 pacientes
	Diarrea (1 año)		RR: 0,62; IC95%: 0,51-0,77; p=0,001; I²: 0%; p=0,39 (a favor de EVE+TAC)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Montero,2019 Evaluó 2 estudios, 813 pacientes, I: 100/408 pacientes; C:159/405 pacientes
	Trombocitopenia (1año)		RR: 0,33; IC95%: 0,01-8,01 (a favor de EVE+TAC)	⊕⊕⊕○ Moderado	Montero,2019 Evaluó 1 estudios, 203 pacientes, I: 0/102 pacientes; C:1/101 pacientes

Abreviaturas: EVE: Everolimus; TAC: Tacrolimus; MFM: Micofenolato de mofetilo; AMF: Ácido micofenólico; CMV: citomegalovirus; I: intervención; C: comparador; IC: intervalo de confianza.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio Montero et al, 2019 (85).

Comparación de uso de esteroides

Aunque este posicionamiento tenía planteado el uso de las diferentes combinaciones de medicamentos con y sin esteroides, la evidencia encontrada no arrojó información detallada del corticosteroide (CE) empleado con cada combinación por lo cual no fue posible tener evidencia de efectividad y seguridad de cada una de las terapias con y sin CE. Sin embargo, se identificó una RSL y MA

realizada por Haller et al. en el año 2019 (79), la cual entregó evidencia del uso de terapias inmunosupresora con y sin CE la cual es presentada a continuación.


Comparación terapia inmunosupresora con retiro tardío del CE (>14 días) vs mantenimiento del CE

Una RSL de Haller et al, 2016 (79) comparó en términos de efectividad y seguridad diversas terapias inmunosupresoras asociadas al retiro tardío del CE (>14 días) vs el mantenimiento del CE. Para los desenlaces de rechazo agudo a 1 año comprobado por biopsia y pérdida del injerto excluyendo muerte, los resultados fueron a favor del mantenimiento del CE, aunque de forma no significativa. La terapia con retiro tardío del esteroide mostró significativamente aumentar el rechazo agudo (RR: 1,77; IC95%: 1,2-2,61; moderada certeza de la evidencia) y la pérdida del injerto de 1-5 años (RR: 1,41; IC95%: 1-2,01: moderada certeza de la evidencia) (ver Tabla 84). Los detalles de la valoración de la certeza de la evidencia se puede ver en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 84. Evaluación de efectividad para terapia con retiro tardío del CE (>14 días) vs Mantenimiento del CE

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo (1 año)	Retiro tardío del CE (después de 14 días post TR)	RR: 1,77; IC95%: 1,2-2,61; p=0,003; I ² : 54%; p=0,02 (a favor de Mantenimiento de esteroides)	Moderada *	Haller, 2016 Evaluó 10 estudios, 1913 pacientes, I: 226/963 pacientes; C:144/950 pacientes
	Rechazo agudo comprobado por biopsia (1 año)		RR: 1,32; IC95%: 0,78-2,22; p=0,3; I ² : 65%; p=0,02 (a favor de mantenimiento de esteroides)	Muy baja	Haller, 2016 Evaluó 5 estudios, 1292 pacientes, I: 131/649 pacientes; C:98/643 pacientes
	Pérdida del injerto incluyendo muerte (1 año)	vs	RR: 0,97; IC95%: 0,64-1,49; p=0,9; I ² : 0%; p=0,69 (a favor de retiro tardío de esteroides)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 8 estudios, 1817 pacientes, I: 42/913 pacientes; C:42/904 pacientes
	Pérdida del injerto excluyendo muerte (1 año)	Mantener el CE	RR: 1,17; IC95%: 0,72-1,92; p=0,52; I ² : 0%; p=0,65 (a favor de mantenimiento de esteroides)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 8 estudios, 1817 pacientes, I: 34/913 pacientes; C:29/904 pacientes
	Pérdida del injerto incluyendo muerte (1-5 años)		RR: 1,41; IC95%: 1-2,01; p=0,05; I ² : 0%; p=0,75 (a favor de mantenimiento de esteroides)	Moderado	Haller, 2016 Evaluó 7 estudios, 1092 pacientes, I: 67/547 pacientes; C:47/545 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Pérdida del injerto excluyendo muerte (1-5 años)		RR: 1,61; IC95%: 0,98-2,64; p=0,059; I ² : 0%; p=0,61 (a favor de mantenimiento de esteroides)	 Moderado	Haller, 2016 Evaluó 7 estudios, 1092 pacientes, I: 39/547 pacientes; C:24/545 pacientes






Abreviaturas: CE: corticosteroide; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; TR: trasplante renal; I: intervención; C: comparador.



Nota: * valoración GRADE adoptada de Haller, 2019 (79)

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Haller et al, 2016 (79)

En la evaluación de seguridad ninguno de los estimadores fue significativo y la certeza en la evidencia fue baja (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). La mayoría de los desenlaces evaluados a un año (mortalidad, infecciones) y a cinco años (neoplasia, diabetes y desenlaces cardiovasculares) estuvieron a favor del retiro tardío de esteroide. Solamente la mortalidad y la infección por CMV a cinco años estuvieron a favor del manteamiento de la terapia con CE (ver Tabla 85).

Tabla 85. Evaluación de Seguridad para terapia con retiro tardío del CE (>14 días) vs Mantenimiento del CE

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (1 año)	Retiro tardío del CE (después de 14 días post TR) vs Mantener el CE	RR: 0,68; IC95%: 0,36-1,3; p=0,25; I ² : 0%; p=0,88 (a favor de retiro tardío de esteroides)	 Baja	Haller, 2016 Evaluó 10 estudios, 1913 pacientes, I: 14/963 pacientes; C:21/950 pacientes
	Mortalidad (1 a 5 años)		RR: 1,26; IC95%: 0,73-2,17; p=0,41; I ² : 0%; p=0,89 (a favor de mantenimiento de esteroides)	 Baja	Haller, 2016 Evaluó 7 estudios, 1118 pacientes, I: 28/558 pacientes; C:22/560 pacientes)
	Infección (1 año)		RR: 1,02; IC95%: 0,84-1,22; p=0,87; I ² : 30%; p=0,22 (a favor de retiro tardío de esteroides)	 Baja	Haller, 2016 Evaluó 5 estudios, 1819 pacientes, I: 254/909 pacientes; C:249/910 pacientes
	Infección CMV (5 años)		RR: 1,04; IC95%: 0,8-1,36; p=0,77; I ² : 0%; p=0,64 (a favor de mantenimiento de esteroides)	 Baja	Haller, 2016 Evaluó 5 estudios, 1758 pacientes, I: 93/882 pacientes; C:88/876 pacientes
	Neoplasias (5 años)		RR: 0,77; IC95%: 0,41-1,46; p=0,42; I ² : 0%; p=0,67	 Baja	Haller, 2016 Evaluó 3 estudios, 756 pacientes,

		(a favor de retiro tardío de esteroides)		I: 16/378 pacientes; C:21/378 pacientes
	Diabetes (5 años)	RR: 0,77; IC95%: 0,49-1,21; p=0,26; I ² : 0%; p=0,77 (a favor de retiro tardío de esteroides)	 Baja	Haller, 2016 Evaluó 6 estudios, 1439 pacientes, I: 31/721 pacientes; C:41/718 pacientes
	Desenlaces cardiovasculares (5 años)	RR: 0,98; IC95%: 0,42-2,33; p=0,97; I ² : 0%; p=0,35 (a favor de Retiro tardío de esteroides)	 Baja	Haller, 2016 Evaluó 2 estudios, 607 pacientes, I: 10/302 pacientes; C:10/305 pacientes



Abreviaturas: CE: corticosteroide; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; TR: trasplante renal; I: intervención; C: comparador; CMV: citomegalovirus

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Haller et al, 2016 (79).

Comparación terapia inmunosupresora con retiro temprano del CE (<14 días) vs mantenimiento del CE

Haller et al, 2016 (79) proporcionaron resultados para la comparación entre retirar tempranamente el CE vs mantener el CE. Los resultados fueron significativos a favor del mantenimiento del CE. Los pacientes a quienes se les retiró tempranamente el CE presentaron mayor riesgo de rechazo agudo comprobado por biopsia (RR: 1,94; IC95%: 1,26-2,98; moderada certeza en la evidencia) a un año, aunque la heterogeneidad en los estudios estuvo arriba de 40%. Para la pérdida del injerto a 1 año con o sin la exclusión de la muerte del paciente, los resultados no fueron significativos, tuvieron baja certeza de la evidencia y estuvieron a favor del mantenimiento de los esteroides, aunque la pérdida del injerto a 5 años lo fue a favor de su retiro temprano, (ver Tabla 86 y **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 86. Evaluación de efectividad para terapia con retiro temprano del CE (<14 días) vs Mantenimiento del CE

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo comprobado por biopsia (1 año)	Retiro temprano del CE (antes de 14 días post TR)	RR: 1,94; IC95%: 1,26-2,98; p=0,026; I ² : 45%; p=0,11 (a favor de mantenimiento de esteroides)	 Moderado	Haller, 2016 Evaluó 6 estudios, 1073 pacientes, I: 150/597 pacientes; C:53/476 pacientes
	Pérdida del injerto incluyendo muerte (1 año)	vs Mantener el CE	RR: 1,08; IC95%: 0,72-1,62; p=0,72; I ² : 0%; p=0,93 (a favor de mantenimiento de esteroides)	 Baja	Haller, 2016 Evaluó 7 estudios, 1211 pacientes, I: 46/669 pacientes; C:36/542 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Pérdida del injerto excluyendo muerte (1 año)		RR: 1,09; IC95%: 0,64-1,86; p=0,74; I ² : 0%; p=1 (a favor de mantenimiento de esteroides)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 7 estudios, 1211 pacientes, I: 29/669 pacientes; C:23/542 pacientes
	Pérdida del injerto incluyendo muerte (1-5 años)		RR: 0,79; IC95%: 0,53-1,18; p=0,25; I ² : 32%; p=0,19 (a favor de retiro temprano de esteroide)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 7 estudios, 1245 pacientes, I: 64/616 pacientes; C:84/629 pacientes
	Pérdida del injerto excluyendo muerte (1-5 años)		RR: 0,98; IC95%: 0,66-1,45; p=0,91; I ² : 0%; p=0,63 (a favor de retiro temprano de esteroide)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 7 estudios, 1245 pacientes, I: 45/616 pacientes; C:48/629 pacientes

Abreviaturas: CE: corticosteroide; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; TR: trasplante renal; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Haller et al, 2016 (79)

Con relación a los desenlaces de seguridad (mortalidad, infecciones, neoplasias, diabetes y eventos cardiovasculares) todos los estimadores estuvieron a favor del retiro temprano del CE aunque ninguno de ellos alcanzó la significancia estadística y tuvieron baja certeza en la evidencia (ver Tabla 87 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Es de considerar que la terapia con el mantenimiento de los CE es efectiva para la disminución del rechazo agudo, pero no para los desenlaces de seguridad.

Tabla 87. Evaluación de seguridad para terapia con retiro temprano del CE (<14 días) vs Mantenimiento del CE

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (1 año)	Retiro temprano del CE (antes de 14 días post TR) vs Mantener el CE	RR: 0,96; IC95%: 0,52-1,8; p=0,91; I ² : 0%; p=0,51 (a favor de retiro temprano de esteroide)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 10 estudios, 1462 pacientes, I: 22/791 pacientes; C:21/671 pacientes
	Mortalidad (1 a 5 años)		RR: 0,57; IC95%: 0,32-1,01; p=0,055; I ² : 0%; p=0,56 (a favor de retiro temprano de esteroide)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 7 estudios, 1201 pacientes, I: 17/595 pacientes; C:35/606 pacientes
	Infección (1 año)		RR: 0,93; IC95%: 0,84-1,03; p=0,16; I ² : 0%; p=0,48 (a favor de Retiro temprano de esteroide)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 9 estudios, 1833 pacientes, I: 389/966 pacientes; C:352/867 pacientes

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Infección CMV (5 años)		RR: 0,96; IC95%: 0,7-1,31; p=0,81; I ² : 0%; p=0,54 (a favor de retiro temprano de esteroide)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 6 estudios, 1454 pacientes, I: 77/782 pacientes; C:71/672 pacientes
	Neoplasias (5 años)		RR: 0,97; IC95%: 0,61-1,52; p=0,88; I ² : 0%; p=0,48 (a favor de retiro temprano de esteroide)	Baja	Haller, 2016 Evaluó 7 estudios, 1635 pacientes, I: 36/868 pacientes; C:39/767 pacientes
	Diabetes (5 años)		RR: 0,75; IC95%: 0,51-1,1; p=0,14; I ² : 24%; p=0,23 (a favor de retiro temprano de esteroide)	Moderado	Haller, 2016 Evaluó 9 estudios, 1618 pacientes, I: 72/878 pacientes; C:79/740 pacientes
	Desenlaces cardiovasculares (5 años)		RR: 0,56; IC95%: 0,3-1,05; p=0,07; I ² : 25%; p=0,26 (a favor de Retiro temprano de esteroide)	Moderado	Haller, 2016 Evaluó 4 estudios, 1013 pacientes, I: 21/504 pacientes; C:40/509 pacientes

Abreviaturas: CE: corticosteroide; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; TR: trasplante renal; I: intervención; C: comparador; CMV: citomegalovirus.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Haller et al, 2016 (79)

Comparación terapia inmunosupresora con retiro tardío del CE (>14 días) vs retiro temprano del CE (<14 días)

La comparación entre retiro tardío y temprano del CE fue evaluada por Haller et al.2016. Para esta comparación todos los desenlaces de efectividad excepto la pérdida del injerto a 1 año incluyendo la muerte estuvieron a favor del retiro tardío de los esteroides. En ninguno de los desenlaces hubo medida del efecto significativa y la certeza en la eviencia fue moderada (ver Tabla 88 y **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 88. Evaluación de efectividad para terapia con retiro tardío del CE (>14 días) vs retiro temprano del CE (<14 días)

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Rechazo agudo comprobado por biopsia (1 año)	Retiro temprano del CE (antes de 14 días post TR)	RR: 1,6; IC95%: 0,69-3,7 (a favor de retiro tardío de esteroides)	Moderado	Haller, 2016 Evaluó 1 estudios, 222 pacientes, I: 13/112 pacientes; C:8/110 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
	Pérdida del injerto incluyendo muerte (1 año)	vs Retiro tardío del CE (después de 14 días post TR)	RR: 0,86; IC95%: 0,32-2,29; p=0,76 (a favor de retiro temprano de esteroides)	⊕⊕⊕○ Moderado	Haller, 2016 Evaluó 1 estudios, 222 pacientes, I: 7/112 pacientes; C:8/110 pacientes
	Pérdida del injerto excluyendo muerte (1 año)		RR: 1,64; IC95%: 0,4-6,68; p=0,49; (a favor de Retiro tardío de esteroides)	⊕⊕⊕○ Moderado	Haller, 2016 Evaluó 1 estudios, 222 pacientes, I: 5/112 pacientes; C:3/110 pacientes
	Pérdida del injerto incluyendo muerte (1-5 años)		RR: 2,44; IC95%: 0,89-6,7; p=0,083; I ² : 0%; p=0,72 (a favor de retiro tardío de esteroide)	⊕⊕⊕○ Moderado	Haller, 2016 Evaluó 2 estudios, 152 pacientes, I: 11/72 pacientes; C:5/80 pacientes
	Pérdida del injerto excluyendo muerte (1-5 años)		RR: 1,91; IC95%: 0,48-7,67; p=0,36; I ² : 0%; p=0,93 (a favor de retiro tardío de esteroides)	⊕⊕⊕○ Moderado	Haller, 2016 Evaluó 2 estudios, 152 pacientes, I: 5/72 pacientes; C:3/80 pacientes

Abreviaturas: CE: corticosteroide; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; TR: trasplante renal; I: intervención; C: comparador.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Haller et al, 2016 (79).

En la evaluación de seguridad la única medida significativa fue la infección por CMV a 5 años (RR: 0,53; IC95%: 0,3-0,92; alta certeza en la evidencia) que estuvo a favor del retiro temprano del CE así como la mortalidad a 1 año (moderada certeza en la evidencia) y la aparición de diabetes mellitus después del TR (moderada certeza en la evidencia). Para la mortalidad de 1 a 5 años, las infecciones y las neoplasias los resultados favorecieron, aunque de forma no significativa al retiro tardío de los CE con una moderada certeza de la evidencia (ver Tabla 89 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 89. Evaluación de seguridad para terapia con retiro tardío del CE (>14 días) vs retiro temprano del CE (<14 días)

Fase	Desenlace	Comparación	Medida del Efecto y Frecuencia del Desenlace	Certeza de la Evidencia	Estudios
Mantenimiento	Mortalidad (1 año)	Retiro temprano del CE (antes de 14 días post TR)	RR: 0,39; IC95%: 0,08-1,98; p=0,26 (a favor de retiro temprano esteroides)	⊕⊕⊕○ Moderado	Haller, 2016 Evaluó 1 estudios, 222 pacientes, I: 2/112 pacientes; C:5/110 pacientes
	Mortalidad (1 a 5 años)	vs Retiro tardío del CE	RR: 2,67; IC95%: 0,63-11,32; p=0,18; I ² : 0%; p=0,54 (a favor de retiro tardío de esteroides)	⊕⊕⊕○ Moderado	Haller, 2016 Evaluó 2 estudios, 152 pacientes, I: 6/72 pacientes; C:2/80 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

	(después de 14 días post TR)			
Infección (1 año)		RR: 1,07; IC95%: 0,76-1,5; p=0,71; I ² : 75%; p=0,02 (a favor de retiro tardío de esteroides)	⊕⊕⊕○ Moderado	Haller, 2016 Evaluó 3 estudios, 374 pacientes, I: 108/184 pacientes; C:115/190 pacientes
Infección CMV (5 años)		RR: 0,53; IC95%: 0,3-0,92 ; p=0,025; I ² : 0%; p=0,71 (a favor de retiro temprano de esteroide)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Haller, 2016 Evaluó 2 estudios, 284 pacientes, I: 16/140 pacientes; C:31/144 pacientes
Neoplasias (5 años)		RR: 1,57; IC95%: 0,28-8,94; p=0,61 (a favor de retiro tardío de esteroides)	⊕⊕⊕○ Moderado	Haller, 2016 Evaluó 1 estudio, 90 pacientes, I: 3/44 pacientes; C:2/46 pacientes
Diabetes (5 años)		RR: 0,63; IC95%: 0,36-1,09; p=0,009; I ² : 0%; p=0,41 (a favor de retiro temprano de esteroide)	⊕⊕⊕○ Moderado	Haller, 2016 Evaluó 3 estudios, 351 pacientes, I: 18/172 pacientes; C:32/179 pacientes

Abreviaturas: CE: corticosteroide; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; TR: trasplante renal; I: intervención; C: comparador; CMV: citomegalovirus.

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Haller et al, 2016 (79)

Con el objeto de tener un mejor conocimiento sobre los esquemas de tratamiento con y sin corticosteroides empleados en el estudio de Haller et al, 2016 y cuál fue el corticosteroide más empleado se revisó la evidencia y se documentaron las combinaciones empleadas y evaluadas en este estudio, con el objeto de tener información un poco más detallada, la cual puede ser revisada en la Tabla 90.

En resumen, 18 estudios emplearon junto con su esquema de mantenimiento la metilprednisolona y prednisona, 14 solo emplearon prednisona, 2 prednisolona, un estudio no especificó el CE empleado y un estudio del año 1985 reportó el uso de fluocortolona oral.

Tabla 90. Esquemas de tratamiento utilizados en la terapia con y sin esteroides

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroides utilizados
Retiro tardío del esteroide (después de 14 días post trasplante) vs mantenimiento del esteroide			
Ahsan, (105) 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Duración: no reportado • Periodo de seguimiento: 1 año • País: USA • Número: retiro tardío (134); grupo de mantenimiento (132) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 3 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIC+ MMF 	Prednisona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroides utilizados
Aswad, 1998 (106)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: no reportado • Periodo de seguimiento: no reportado • País: USA • Número analizado: retiro tardío (11); grupo de mantenimiento (10) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 6 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • TAC+ AZA 	Prednisona
Boletis, 2001 (107)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 1996 a 1998 • Periodo de seguimiento: 1 año País: Grecia • Número aleatorizado: retiro tardío (34); grupo de mantenimiento (32) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 6 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide en días alternados <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIC+ MMF 	Metilprednisona
Bouma, 1996 (108)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 1993 a 1995 • Periodo de seguimiento: 1 año • País: Países bajos • Número (analizados): retiro tardío (42); grupo de mantenimiento (42) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide al menos 1 año después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIC 	Prednisona
Burke, 2000 (109)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: no reportado, pero antes de 2000 • Periodo de seguimiento: 3 años • País: USA • Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (26/14); grupo de mantenimiento (25/15) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 6 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIC+MMF 	Prednisona
del Castillo, 2005 (110)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 2002 a 2004 • Periodo de seguimiento: 1 año • País: España, Portugal • Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (70/70); grupo de mantenimiento (72/72) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 6 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIC + MMF 	Prednisona
EVIDENCE Study, 2014 (111)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 2009 a 2012 • Periodo de seguimiento: 9 meses 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 3 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p>	Metilprednisona y Prednisona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroide utilizado
	<ul style="list-style-type: none"> País: Italia Numero: retiro tardío (68); grupo de mantenimiento (71) 	<ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> Basiliximab CIC+ EVL 	
Farmer, 2006 (112,113)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: no reportado, pero antes de 2006 Periodo de seguimiento: 1 año País: UK Numero: retiro tardío (44); grupo de mantenimiento (48) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide > 1 año después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC+AZA 	Prednisolona
Gulanikar, 1991 (114)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 1982 a 1992 Periodo de seguimiento: 5 años País: Canadá Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (260/260); grupo de mantenimiento (263/263) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide después al menos 90 días <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC 	Prednisona
Isoniemi, 1990 (115)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 1986 a 1987 Periodo de seguimiento: 4 años País: Finlandia Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (32/32); /grupo de mantenimiento (32/29) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide 10 semanas después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC+AZA 	Metilprednisona
Jankowska-Gan, 2009 (116)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 2002 Periodo de seguimiento: 3 años País: USA Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (32/32); grupo de mantenimiento (10/10) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide > 1 año después del trasplante. Retiro lento durante 3 meses, luego interrumpido <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CNI+MMF 	Prednisona
Kacar, 2004 (117)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: no reportado, pero antes de 2004 Periodo de seguimiento: no reportado País: Turquía 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide > 2 años después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p>	No reportado

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroide utilizado
	<ul style="list-style-type: none"> Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (31/31); grupo de mantenimiento (30/30) 	<ul style="list-style-type: none"> Información adicional no reportada 	
Lebranchu, 1999 (118)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 1996 a 1997 Periodo de seguimiento: 12 meses País: Europa, Australia, Sur África Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (252/252); grupo de mantenimiento (248/248) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide 3 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC+MMF 	Prednisolona
Maiorca, 1988 (119)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 1983 a 1986 Periodo de seguimiento: 27 ± 9 meses País: Italia Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (35/35); grupo de mantenimiento (31/31) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide 6 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC: información adicional no reportada 	Prednisona
Matl, 2000 (120)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: no reportado, pero antes de 2000 Periodo de seguimiento: 1 año País: Checa Republic Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (46/45); grupo de mantenimiento (42/42) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide 1 año después del trasplante gradualmente en un periodo de 6 meses <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC+AZA 	Prednisona
Park, 1994 (121)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: no reportado, pero antes de 1994 Periodo de seguimiento: 1 año (6 años para 68 pacientes) País: Corea Número (aleatorizados): retiro tardío (141); grupo de mantenimiento (153) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide 3 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC 	Metilprednisona y prednisona
Pelletier, 2006 (122)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 1997 a 2002 Periodo de seguimiento: media de 3.7 años País: USA Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (60/59); grupo de mantenimiento 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide en tiempos diferentes después del trasplante (> 14 días) <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p>	Prednisona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroide utilizado
	(60/59)	<ul style="list-style-type: none"> • Basiliximab (54 pacientes) • OKT3 (40 pacientes) • Timoglobulina (6 pacientes) • Sin inducción: 14 pacientes • CIC+MMF 	
Pisani, 2001 (123)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: no reportado • Periodo de seguimiento: no reportado • País: Italia • Número (analizados): retiro tardío (15); grupo de mantenimiento (15) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 6 meses después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basiliximab • CIC+MMF 	Metilprednisona y prednisona
Ratcliffe, 1993 (124)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 1988 - 1991 • Periodo de seguimiento: 1 año (otros 24 meses no controlados) • País: Reino unido • Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (49/49); grupo de mantenimiento (51/51) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 1 a 6 años después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIC+ AZA 	Prednisona
Schulak, 1989 (125)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 1987 a 1989 • Periodo de seguimiento: 2 años • País: USA • Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío(32/32); grupo de mantenimiento (35/35) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide después 6 a 20 días después del trasplante (la mayoría tuvo esteroide < 14 días) <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALG+ CIC 	Metilprednisona y Prednisona
Smak Gregoor, 1999 (126)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 1997 a 1999 • Periodo de seguimiento: 18 meses • País: Países bajos • Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (76/76); grupo de mantenimiento (73/73) 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 6 meses después del trasplante. <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIC+MMF 	Prednisona
Sola, 2002 (127)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: no reportado, pero antes de 2002 • Periodo de seguimiento: 2 años 	<p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide después 3 meses <p>Grupo de mantenimiento</p>	Metilprednisona y prednisona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroide utilizado
	<ul style="list-style-type: none"> País: España Número (aleatorizados): retiro tardío (46); grupo de mantenimiento (46) 	<ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide Inmunosupresión de base <ul style="list-style-type: none"> TAC+MMF 	
THOMAS Study, 2002 (128)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 1998 a 2000 Periodo de seguimiento: 6 meses Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (281/279); grupo de mantenimiento (279/277) 	Grupo de retiro tardío <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide 3 meses después del trasplante Grupo de mantenimiento <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide Inmunosupresión de base <ul style="list-style-type: none"> TAC+ MMF 	Metilprednisona y prednisona
Zhu, 2008 (129)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 2003 a 2005 Periodo de seguimiento: 2 años País: China Número (aleatorizados): 45 total 	Grupo de retiro tardío <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide 6 meses después del trasplante Grupo de mantenimiento <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide Inmunosupresión de base <ul style="list-style-type: none"> TAC+MMF 	Metilprednisona y prednisona
Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroide utilizado
Retiro temprano del esteroide (antes de 14 días post trasplante) vs mantenimiento del esteroide			
ATLAS Study, 2005 (130)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: no reportado, pero antes de 2005 Periodo de seguimiento: 3 años País: 10 Países europeos Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (152/147); grupo de mantenimiento (151/151) 	Grupo de retiro temprano <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide día 1 después del trasplante y sin esteroides adicionales Grupo de mantenimiento <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide Inmunosupresión de base <ul style="list-style-type: none"> TAC+ MMF 	Metilprednisona y prednisona
De Vecchi, 1986 (131)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: no reportado, pero antes de 1986 Periodo de seguimiento: 2 años País: Italia Número (aleatorizados/analizados): retiro temprano (25/25); grupo de mantenimiento 26/26) 	Grupo de retiro temprano <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide día 1 después del trasplante y sin esteroides adicionales Grupo de mantenimiento <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide Inmunosupresión de base <ul style="list-style-type: none"> CIC 	Metilprednisona
FRANCIA Study, 2007 (132)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 2001 a 2005 	Grupo de retiro temprano	Metilprednisona y prednisona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroide utilizado
	<ul style="list-style-type: none"> • Periodo de seguimiento: 1 año • País: Francia • Número (aleatorizados/analizados): retiro tardío (98/103); grupo de mantenimiento (103/99) 	<p>Retiro del esteroide día 1 después del trasplante y sin esteroides adicionales</p> <p>Grupo de mantenimiento</p> <p>Mantenimiento del esteroide hasta al menos 6 meses después del trasplante</p> <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATG • CIC+ MMF 	
INFINITY Study, 2013 (133)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: no reportado • Periodo de seguimiento: 6 mes • País: Francia • Numero: 131 analizados 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisona IV día 0 <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • IL-2RA • CIC+MPS 	Metilprednisona y prednisona
Johnson, 1989 (134)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: inicio en 1981 • Periodo de seguimiento: 7 años • País: Reino unido • Número (aleatorizados): retiro temprano (376); grupo de mantenimiento (182) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisona IV durante el trasplante y sin esteroides adicionales <p>Grupo de mantenimiento</p> <p>Metilprednisona IV durante el trasplante y mantenimiento del esteroide</p> <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIC 	Metilprednisona y prednisona
Kim, 2002 (135)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 1998 a 1999 • Periodo de seguimiento: 2 años • País: USA • Número (aleatorizados/analizados): retiro temprano (12/11); grupo de mantenimiento (12/12) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 4 días después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basiliximab • CIC+MMF 	Metilprednisona
Kumar, 2005 (136)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 2000 a 2002 • Periodo de seguimiento: 1 año • País: USA • Número 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 7 días después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p>	Metilprednisona y prednisona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroides utilizados
	(aleatorizados/analizados): retiro temprano (45/45); grupo de mantenimiento(32/32)	<ul style="list-style-type: none"> • Basiliximab • CIC+ MMF ◦ MMF intolerancia: SRL 	
Laftavi, 2005 (137)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 2002 a 2004 • Periodo de seguimiento: 1 año • País: USA • Número (aleatorizados): retiro temprano (32); grupo de mantenimiento (28) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide al día 7 después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALG • TAC+MMF 	Metilprednisona y prednisona
Montagnino, 2005 (138)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: no reportado, pero antes de 2005 • Periodo de seguimiento: 3 años • País: Italia • Número (aleatorizados/analizados): grupo de retiro temprano (65/65); grupo de mantenimiento(68/68) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 7 días después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basiliximab • CIC+ EVL 	Prednisona
Nagib, 2015 (139)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 2003 a 2014 • Periodo de seguimiento: en media de 66 ± 41 meses • País: Egipto • Número (aleatorizados): retiro temprano (214); grupo de mantenimiento (214) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide al día 4 <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basiliximab • TAC+ MMF 	Metilprednisona
Nematalla, 2007 (140)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 2004 a 2005 • Periodo de seguimiento: 1 año • País: Egipto • Número (aleatorizados/analizados): retiro temprano (50/50); grupo de mantenimiento (50/50) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide día 4 después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basiliximab • TAC+MMF 	Metilprednisona
Nott, 1985 (141)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 1982 • Periodo de seguimiento: 14 a 39 meses • País: Reino unido 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide día 1 después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide 	Metilprednisona y prednisolona

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroide utilizado
	<ul style="list-style-type: none"> Número (aleatorizados): retiro temprano (59); grupo de mantenimiento (58) 	<p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC 	
Ponticelli, 1997 (142)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 1990 a 1993 Periodo de seguimiento: 9 años País: Italia Número (aleatorizados): retiro temprano (115); grupo de mantenimiento (117) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide al 5 día después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC 	Metilprednisona
Sandrini, 2009 (143)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 2002 a 2004 Periodo de seguimiento: 4 años País: Italia Número (aleatorizados): retiro temprano (49/44); grupo de mantenimiento (47/46) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide día 5 después del trasplante <p>Grupo de retiro tardío</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide 6 meses después del trasplante <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> Basiliximab CIC+ SRL 	Metilprednisona
Stiller, 1983 (144)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 1982 a 1983 Periodo de seguimiento: no reportado País: Canadá Número (aleatorizados): retiro temprano (33); grupo de mantenimiento (36) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> Sin esteroide en ningún momento <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> CIC 	Prednisona
Vincenti, 2003 (145)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: no reportado pero antes de 2003 Periodo de seguimiento: 12 meses País: no reportado Número (aleatorizados/analizados) retiro temprano (40/40); grupo de mantenimiento (43/43) 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide día 5 después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide <p>Inmunosupresión de base</p> <ul style="list-style-type: none"> Basiliximab CIC+ MMF 	Metilprednisona y prednisona
Woodle, 2005 (146)	<ul style="list-style-type: none"> Diseño: ECA Marco temporal: 1999 a 2007 Periodo de seguimiento: 5 años País: USA 	<p>Grupo de retiro temprano</p> <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide día 8 después del trasplante <p>Grupo de mantenimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantenimiento del esteroide 	Corticosteroide

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroides utilizados
	Número (aleatorizados/analizados): retiro temprano (197/191); grupo de mantenimiento (200/195)	Inmunosupresión de base <ul style="list-style-type: none"> • Antilinfocitos o anti-IL2 • TAC+ MMF 	
Retiro tardío del esteroide (después de 14 días post trasplante) vs retiro temprano (antes de 14 días post trasplante)			
Albert, (147) 1985	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 1983 a 1984 • Periodo de seguimiento: 13 (2 a 23) meses • País: Alemania • Número analizado: retiro temprano (25); retiro tardío (25) 	Grupo de retiro temprano <ul style="list-style-type: none"> • Sin esteroides Grupo de retiro tardío <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 3 a 6 meses después del trasplante Inmunosupresión de base <ul style="list-style-type: none"> • CIC 	Fluocortolona oral
Boots, (148) 2002	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 1997 a 2000, excluyendo octubre 1998 a octubre 1999 • Periodo de seguimiento: 2.7 años • País: Netherlys • Número (aleatorizados/analizados): retiro temprano (28/28); retiro tardío (34/34) 	Grupo de retiro temprano <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 8 días después del trasplante Grupo de retiro tardío <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide 3 a 5 meses después del trasplante Inmunosupresión de base <ul style="list-style-type: none"> • TAC 	Metilprednisona y Prednisona
FREEDOM Study, (149) 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 2001 a 2005 • Periodo de seguimiento: 1 año • País: Norte América, Sur África, Europa, Australia, Asia • Número (aleatorizados/analizados): 1 (112/111); 2 (116/115); (109/109) 	Grupo de tratamiento 1 <ul style="list-style-type: none"> • Sin uso de esteroides Grupo de tratamiento 2 <ul style="list-style-type: none"> • Retiro del esteroide día 7 después del trasplante Grupo de control <ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento del esteroide Inmunosupresión de base <ul style="list-style-type: none"> • Basiliximab • CIC+ MFS 	Metilprednisona y prednisolona
DOMINOS Study, (150) 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño: ECA • Marco temporal: 2007 a 2009 • Periodo de seguimiento: 6 meses • País: Francia • Número (aleatorizados/analizados): retiro temprano(112/112); Grupo de retiro tardío 	Grupo de retiro temprano <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide día 1 después del trasplante Grupo de retiro tardío <ul style="list-style-type: none"> Retiro del esteroide 4 a 6 meses después del trasplante Inmunosupresión de base	Metilprednisona y prednisona

Autor, año	Diseño del estudio	Esquemas de intervención	Esteroides utilizados
	(110/110)	<ul style="list-style-type: none"> • IL-2RA • CIC+MFS 	

Fuente: elaboración propia con información tomada del estudio de Haller et al, 2016 (79).

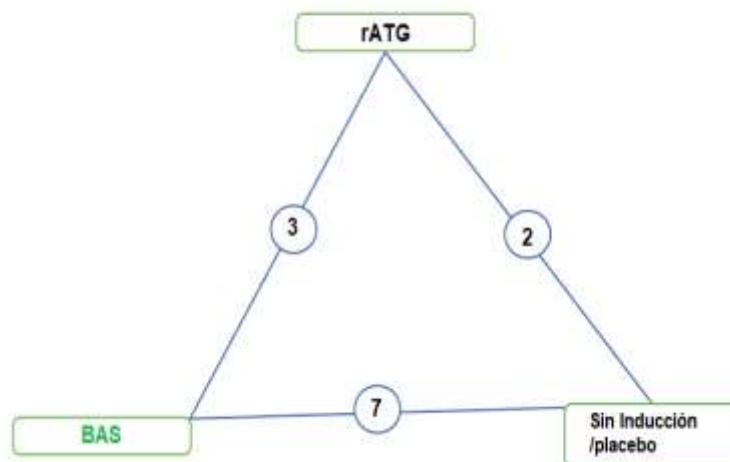
Síntesis de la evidencia para el meta análisis en red (MAR)

Un MAR de alta calidad y bajo riesgo de sesgo, publicado por Jones-Hughes et al, 2016 (24) fue incluido como evidencia para el análisis de efectividad de terapias de inducción y mantenimiento en TR. Se evaluaron desenlaces al año post TR tales como pérdida del injerto, mortalidad, rechazo agudo medido por biopsia y función renal medida mediante TFG.

Fase de inducción

Particularmente para la evaluación de terapias de inducción se incluyeron tres comparaciones rATG vs no inducción/placebo; BAS vs no inducción/placebo y vs BAS vs rATG, las cuales reportaron resultados para desenlaces de efectividad como pérdida del injerto, mortalidad y rechazo agudo medido por biopsia Figura 4. Diagrama en red de estudios incluidos para inducción que reportaron pérdida del injerto, mortalidad y rechazo agudo medido por biopsia Figura 4. Diagrama en red de estudios incluidos para inducción que reportaron pérdida del injerto, mortalidad y rechazo agudo medido por biopsia Figura 4.

Figura 4. Diagrama en red de estudios incluidos para inducción que reportaron pérdida del injerto, mortalidad y rechazo agudo medido por biopsia



Abreviaturas: BAS: Basiliximab; rATG: inmunoglobulina antitimocítica de conejo.

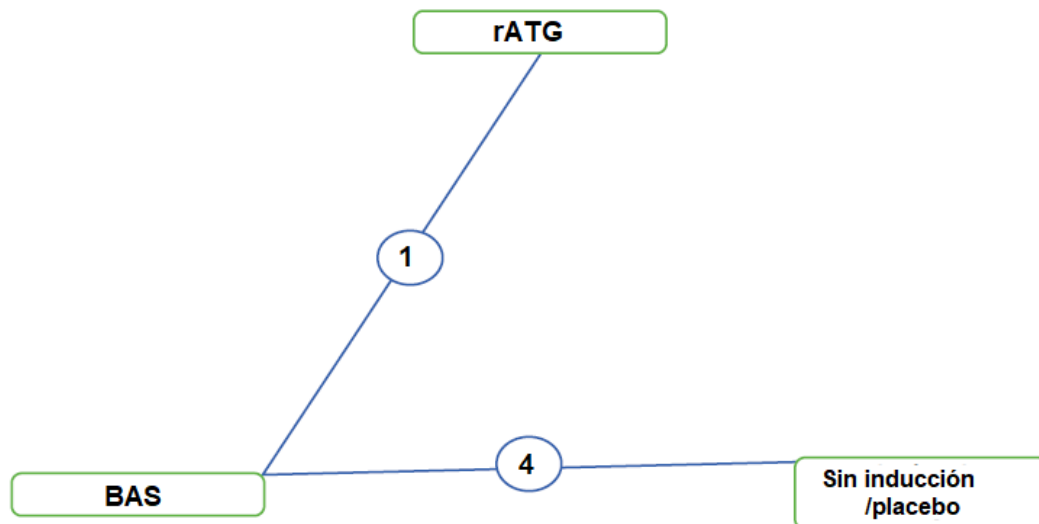
Nota: los círculos denotan el número de estudios.

Fuente: adaptado del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

Para este ejercicio de posicionamiento solo se tomaron los datos correspondientes a la comparación BAS vs rATG, la cual fue evaluada por un total de tres estudios, Figura 4, donde los análisis permitieron ver que el criterio de información de desviación (CID) o DIC (del inglés *Deviance Information Criterion*) mostró poca diferencia entre el ajuste de modelo de efectos fijos vs el modelo de efectos aleatorio, obteniendo que para pérdida del injerto el OR y su ICr (intervalo de credibilidad) posterior a la media fueron de 0,94 (ICr95: 0,50–1,75), para mortalidad fue de 0,84 (ICr95: 0,36–1,96) y para rechazo de 0,70 (ICr95: 0,47–1,03) y mostrando que no hay diferencia entre los tratamientos comparados para ninguno de los tres desenlaces evaluados.

Con respecto a la función renal, solo un estudio, Figura 5 evaluó la comparación rATG vs BAS, el cual reportó una TFG de -6,06 ml/min/1,73 m² (ICr95%: -13,46-1,37), mostrando que no hay evidencia que sugiera que un medicamento es mejor que el otro.

Figura 5. Diagrama en red de estudios incluidos en inducción que reportaron TFG



Abreviaturas: BAS: Basiliximab; rATG: inmunoglobulina antitimocítica de conejo.

Nota: los círculos denotan el número de estudios.

Fuente: adaptado del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

El análisis de las tres comparaciones evaluadas en la red de inducción (rATG vs no inducción/placebo; BAS vs no inducción/placebo y rATG vs BAS) indica que para pérdida del injerto la rATG tuvo un 57% de probabilidad de ser más efectiva y el BAS el 38%, en mortalidad, la probabilidad de mayor efectividad fue del 54% para rATG y del 22% para BAS y para rechazo medido por biopsia fue la rATG la que tuvo un 96% de probabilidad de ser más efectiva que el BAS, el cual solo tuvo un 3% de probabilidad.

El análisis para TFG revela que el BAS tiene una probabilidad del 89% de ser más efectivo que la rATG, la cual tuvo solo un 5% de probabilidad. En la evaluación de

todos los desenlaces se observó poca evidencia de inconsistencia en la red. En la Tabla 91 se presentan las comparaciones entre los resultados de los modelos de efectos fijos vs efectos aleatorios para cada uno de los desenlaces y los datos de análisis de la red.

Fase de mantenimiento

La evaluación de efectividad de terapias de mantenimiento en el MAR publicado por Jones-Hughes et al, 2016, incluyó un total de 49 estudios que evaluaron desenlaces de efectividad que incluyeron: pérdida del injerto, mortalidad, rechazo medido por biopsia y función renal, medida mediante TFG; y abarcaron la comparación de 13 terapias, las cuales son esquematizadas en la Figura 6.

- Evaluación para pérdida del injerto

Se evaluaron para este desenlace un total de 40 estudios que incluyeron 12 tratamientos. Las Tabla 92 y Tabla 93 muestran los OR y los ICr al 95% obtenidos empleando un modelo de efectos fijos y de efectos aleatorios para las diferentes comparaciones realizadas entre las combinaciones de medicamentos y no muestran evidencia que un tratamiento sea mejor que el otro.

El análisis de probabilidad de que un medicamento fuera mejor que otros mostró una probabilidad del 60% para EVE, del 29% para SIR + AZA, del 6% para SIR + CIC, del 2% para BEL + SIR y para BEL + MFM y del 1% para EVE + CIC. Combinaciones tales como: CIC + AZA, TAC + AZA, MFM + CIC, TAC + MFM, SIR + TAC y SIR + MFM mostraron porcentajes de probabilidad menores al 1%. Sin embargo, hay poca evidencia que muestre que el EVE reduzca la pérdida del injerto comparado contra otros tratamientos. En la Tabla 92 los OR de EVE comparado contra otras combinaciones son < 1 indicando que hay baja probabilidad de pérdida del injerto, sin embargo, los ICr > 1 indican que la probabilidad puede incrementar. Al realizar la comparación entre los resultados obtenido con el modelo de efectos fijos y efectos aleatorios no hay evidencia que sugiera inconsistencia de la red dado que los DIC son muy similares (157,4 vs 154,4), Tabla 94.

- Evaluación para mortalidad

Un total de 42 estudios compararon 13 tratamientos con el objeto de ver la efectividad para reducir la mortalidad al año post TR. El análisis de los valores calculados con el modelo de efectos aleatorios, Tabla 95, para las diferentes comparaciones mostró que BEL + MFM es mas efectiva en reducir la mortalidad que TAC + MFM (OR 0,31; ICr95%: 0,11-0,83) y que SIR + MFF vs BEL + MFM (OR: 3,65; ICr95%: 1,35-10,62), mientras que los resultados obtenidos con el modelo de efectos fijos Tabla 96 no muestran evidencia que una comparación sea mejor que la otra. La comparación del DIC muestra que el modelo de efectos fijos tuvo un ligero mejor ajuste que el modelo de efectos aleatorios (137,7 vs 139,5) Tabla 94.

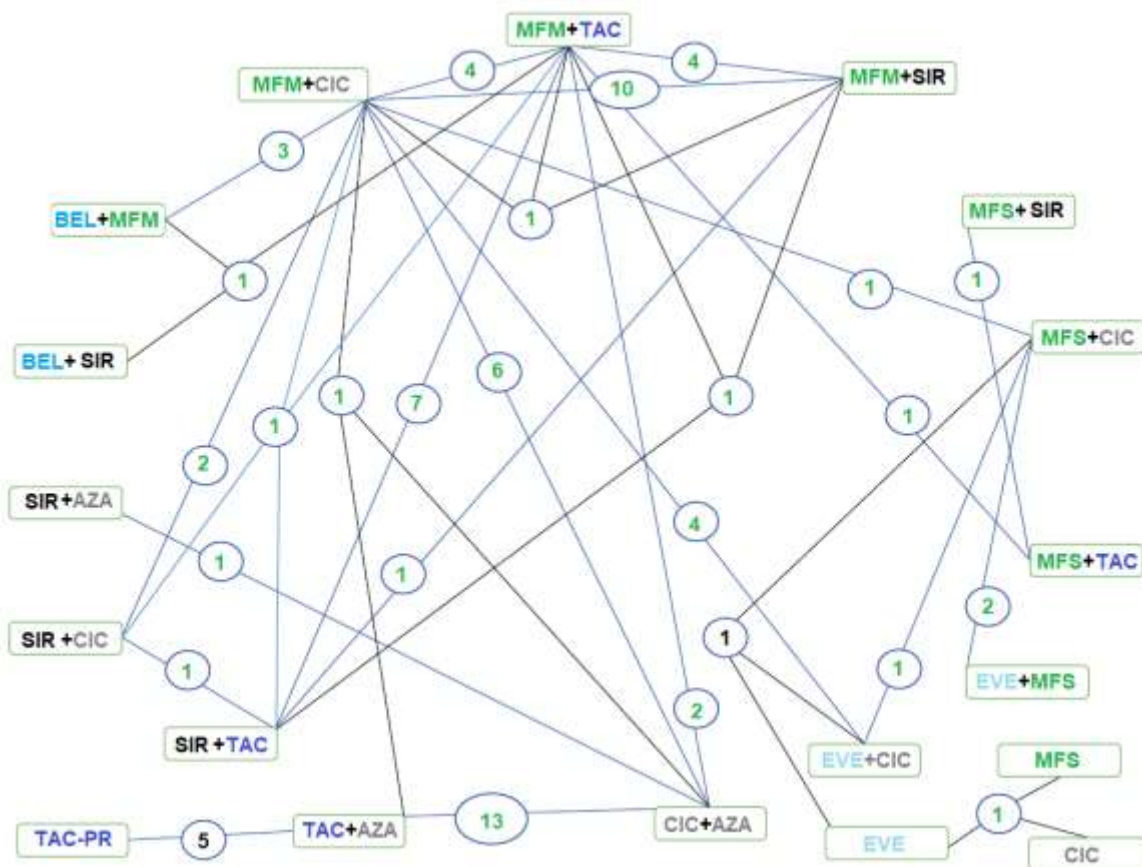
Tabla 91. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para desenlaces evaluados en terapia de inducción

Comparación	Desenlace	Efectos fijos		Efectos aleatorios	
		Consistencia	Inconsistencia	Consistencia	Inconsistencia
Ratg vs BAS	Pérdida del injerto				
	OR (ICr 95%)	0.92 (0.53 - 1.59)	0.80 (0.38 - 1.66)	0.93 (0.51 - 1.69)	0.80 (0.40 - 1.80)
	Heterogeneidad entre los estudios			0.15 (0.01 - 0.63)	0.16 (0.01 - 0.70)
	Devianza residual total	19.56	20.26	20.44	21.16
	Número relativo de parámetros del modelo	14.63	15.60	15.71	16.66
	DIC	34.19	35.86	36.15	37.82
	Mortalidad				
	OR (ICr 95%)	0.72 (0.34 - 1.47)	0.74 (0.29 - 1.79)	0.68 (0.23 - 1.73)	0.68 (0.15 - 2.32)
	Heterogeneidad entre los estudios			0.39 (0.02 - 1.74)	0.46 (0.02 - 2.20)
	Devianza residual total	25.08	26.12	24.66	25.53
	Número relativo de parámetros del modelo	13.35	14.28	15.41	16.49
	DIC	38.43	40.40	40.07	42.02
	Rechazo medido por Biopsia				
	OR (ICr 95%)	0.70 (0.51 - 0.97)	0.73 (0.47 - 1.12)	0.71 (0.49 - 1.04)	0.75 (0.46 - 1.26)
	Heterogeneidad entre los estudios			0.12 (0.01 - 0.46)	0.13 (0.01 - 0.52)
	Devianza residual total	21.00	21.96	21.08	21.83
	Número relativo de parámetros del modelo	14.01	15.00	15.84	16.96
	DIC	35.01	36.96	36.92	38.79
	Función renal (TFG)				
	OR (ICr 95%)	-1.86 (-6.72 - 3.00)	-6.05 (-13.46 - 1.34)	-2.03 (-8.53 - 4.19)	-6.04 (-15.13 - 3.05)
Heterogeneidad entre los estudios			2.27 (0.12 - 4.80)	2.14 (0.11 - 4.78)	
Desviación residual total	14.28	13.11	12.38	11.95	
Número relativo de parámetros del modelo	7.98	8.99	9.85	10.41	
DIC	22.26	22.10	22.23	22.36	

Abreviaturas: rATG: globulina antimotocítica de conejo; BAS: Basiliximab; OR: odds ratio; ICr: intervalo de credibilidad; TFG: tasa de filtración glomerular; DIC: deiance information crietrian.

Fuente: información tomada y adaptada de Jones-Hugues, 2016 (24)

Figura 6. Diagrama en red de estudios incluidos que usaron terapia de mantenimiento y reportaron pérdida del injerto, mortalidad, rechazo medido por biopsia y TFG



Abreviaturas: MFS: Micofenolato de sodio. MFM: micofenolato de mofetilo AZA: azatioprina SIR: sirolimus EVE: everolimus BEL: belatacept; CIC: ciclosporina TAC: tacrolimus; TAC-PR: Tacrolimus liberación prolongada.

Nota: los círculos denotan el número de estudios.

Fuente: adaptado del estudio de Jones-Hughes, 2016 (24)

La evaluación de probabilidades para ver cual tratamiento fue más efectivo en reducir la mortalidad arrojó que la combinación SIR + AZA, el EVE y el BEL + SIR tienen mayor probabilidad de ser más efectivos en reducir la mortalidad (34%, 30% y 27% respectivamente), mientras que combinaciones como EVE + MFM, BEL + MFM; SIR + CIC tienen un 4% y 3% respectivamente, CSA + AA, TAC + AZA, MFM + CIC, EVE + CIC, SIR + TAC y SIR + MFM tienen una probabilidad menor al 1% y TAC + MFM no tienen ninguna probabilidad. Sin embargo, vale la pena resaltar que los OR <1 para las combinaciones SIR + AZA y BEL + SIR aunque muestran efectividad para reducir la mortalidad, los ICr al 95% >1 posibilitan el hecho de poder incrementar la mortalidad frente a otros tratamientos.

Tabla 92. OR e ICr 95% para pérdida del injerto (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos aleatorios

Tratamiento Intervención	Tratamiento comparador											
	CIC + AZA	TAC + AZA	MFM + CIC	TAC + MFM	BEL + SIR	BEL + MFM	EVE + CIC	SIR + TAC	SIR + CIC	SIR + MFM	SIR + AZA	
TAC + AZA	1,13 0,67-2,15											
MFM+ CIC	0,76 0,5-1,44	0,67 0,24-1,5										
TAC + MFM	0,69 0,28-1,55	0,631 0,19-1,56	0,92 0,48-1,77									
BEL + SIR	1,41 0,14-13,14	1,247 0,11-12,02	1,89 0,20-16,49	2,05 0,22-18,01								
BEL + MFM	0,62 0,20-1,78	0,55 0,14-1,72	0,82 0,35-1,97	0,89 0,32-2,53	0,43 0,05-3,94							
EVE + CIC	0,63 0,20-1,58	0,56 0,14-1,58	0,84 0,39-1,63	0,91 0,33-22,27	0,44 0,04-4,47	1,02 0,31-2,95						
SIR + TAC	1,19 0,38-3,35	1,05 0,28-3,27	1,57 0,64-3,93	1,71 0,80-3,69	0,83 0,08-8,57	1,92 0,56-6,48	1,88 0,62-6,32					
SIR + CIC	0,54 0,10-2,56	0,48 0,07-2,42	0,73 0,15-3,10	0,79 0,16-3,36	0,38 0,03-5,31	0,88 0,15-4,66	0,87 0,16-4,54	0,46 0,09-2,05				
SIR + MFM	1,06 0,38-2,43	0,94 0,27-2,45	1,4 0,72-2,58	1,52 0,74-2,92	0,74 0,08-7,09	1,71 0,56-4,70	1,67 0,66-4,40	0,89 0,34-2,15	1,92 0,41-9,74			
SIR + AZA	0,25 0,01-3,10	0,22 0,01-2,86	0,33 0,01-4,71	0,36 0,01-5,39	0,17 0,01-5,68	0,4 0,01-6,53	0,4 0,01-6,52	0,21 0,01-3,45	0,46 0,01-9,83	0,24 0,01-3,68		
EVE	0,09 0,01-2,15	0,08 0,01-1,96	0,13 0,01-2,67	0,14 0,1-3,12	0,06 0,01-3,65	0,15 0,01-3,65	0,15 0,01-3,34	0,08 0,01-1,96	0,17 0,01-5,60	0,09 0,01-2,09	0,36 0,01-41,00	

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept

Notas: OR < 1 a favor del tratamiento de intervención, OR >1 a favor del tratamiento comparador

Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24).

Tabla 93. OR e ICr 95% para pérdida del injerto (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos fijos

Tratamiento intervención	Tratamiento comparador											
	CIC + AZA	TAC + AZA	MFM+ CIC	TAC + MFM	BEL + SIR	BEL + MFM	EVE + MPS	EVE + CIC	SIR + TAC	SIR + CIC	SIR+ MFM	
TAC + AZA	1.01 0.71 - 1.44											
MFM + CIC	0.83 0.53 - 1.29	0.83 0.47 - 1.44										
TAC + MFM	0.73 0.41 - 1.27	0.72 0.37 - 1.40	0.87 0.56 - 1.36									
BEL + SIR	1.46 0.19 - 10.34	1.45 0.18 - 10.58	1.75 0.23 - 11.93	2.01 0.27 - 13.62								
BEL + MFM	0.67 0.33 - 1.35	0.66 0.30 - 1.45	0.80 0.46 - 1.39	0.92 0.45 - 1.84	0.46 0.07 - 3.37							
EVE + CIC	0,76 0.41 - 1.43	0,76 0.37 - 1.55	0,92 0.58 - 1.44	1,05 0.56 - 1.97	0,52 0.07 - 4.09	1,15 0.56 - 2.35						
SIR + TAC	1,26 0.58 - 2.72	1,25 0.54 - 2.91	1,52 0.77 - 2.97	1,73 0.97 - 3.14	0,87 0.12 - 6.90	1,90 0.80 - 4.52	1,65 0.74 - 3.71					
SIR + CIC	0,59 0.14 - 2.12	0,59 0.13 - 2.21	0,71 0.17 - 2.39	0,82 0.20 - 2.72	0,40 0.04 - 4.09	0,88 0.20 - 3.38	0,77 0.18 - 2.83	0,47 0.11 - 1.61				
SIR + MFM	1,24 0.69 - 2.23	1,23 0.62 - 2.42	1,49 0.98 - 2.28	1,71 1.10 - 2.67	0,85 0.12 - 6.46	1,86 0.93 - 3.74	1,62 0.88 - 3.02	0,98 0.50 - 1.91	2,09 0.61 - 8.77			
SIR + AZA	0,25 0.01 - 2.47	0,25 0.01 - 2.54	0,30 0.01 - 3.12	0,35 0.01 - 3.66	0,17 0.01 - 3.77	0,38 0.01 - 4.19	0,33 0.01 - 3.53	0,20 0.01 - 2.25	0,42 0.01 - 6.49	0,20 0.01 - 2.17		
EVE	0,10 0.01 - 1.96	0,10 0.01 - 2.00	0,13 0.01 - 2.27	0,14 0.01 - 2.72	0,07 0.01 - 2.55	0,16 0.01 - 3.03	0,14 0.01 - 2.50	0,08 0.01 - 1.64	0,17 0.01 - 4.52	0,08 0.01 - 1.58	0,41 0.01 - 36.99	

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept

Notas: OR < 1 a favor del tratamiento de intervención, OR >1 a favor del tratamiento comparador

Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24)

Tabla 94. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para pérdida del injerto en terapia de mantenimiento

Comparación	Efectos fijos		Efectos aleatorios	
	Consistencia	Inconsistencia	Consistencia	Inconsistencia
TAC + AZA vs. CIC + AZA	1.01 (0.71 - 1.44)	1.00 (0.71 - 1.43)	1.13 (0.67 - 2.15)	1.11 (0.65 - 2.11)
MFM + CIC vs. CIC + AZA	0.83 (0.53 - 1.29)	0.69 (0.42 - 1.10)	0.76 (0.35 - 1.44)	0.59 (0.24 - 1.24)
TAC + MFM vs. CIC + AZA	0.73 (0.41 - 1.27)	1.79 (0.64 - 5.51)	0.69 (0.28 - 1.55)	1.79 (0.40 - 8.47)
SIR + AZA vs. CIC + AZA	0.25 (0.01 - 2.47)	0.25 (0.01 - 2.047)	0.25 (0.01 - 3.10)	0.25 (0.01 - 3.17)
TAC + MFM vs. MFM + CIC	0.87 (0.56 - 1.35)	0.85 (0.50 - 1.42)	0.92 (0.48 - 1.77)	1.14 (0.51 - 3.11)
BEL + MFM vs. MFM + CIC	0.80 (0.45 - 1.39)	0.73 (0.41 - 1.30)	0.82 (0.35 - 1.97)	0.70 (0.27 - 1.71)
EVE + CIC vs. MFM + CIC	0.92 (0.59 - 1.44)	0.92 (0.59 - 1.44)	0.84 (0.39 - 1.63)	0.84 (0.38 - 1.64)
SIR + TAC vs. MFM + CIC	1.52 (0.77 - 2.97)	0.55 (0.11 - 2.03)	0.57 (0.64 - 3.93)	0.76 (0.11 - 5.21)
SIR + CIC vs. MFM + CIC	0.71 (0.17 - 2.39)	0.55 (0.13 - 1.85)	0.73 (0.15 - 3.10)	0.69 (0.13 - 3.73)
SIR + MFM vs. MFM + CIC	1.49 (0.98 - 2.28)	1.42 (0.91 - 2.23)	1.40 (0.72 - 2.58)	1.13 (0.49 - 2.23)
EVE vs. CIC + AZA	0.13 (0.01 - 2.27)	0.13 (0.01 - 2.28)	0.13 (0.01 - 2.67)	0.12 (0.01 - 2.69)
BEL + SIR vs. TAC + MFM	2.01 (0.27 - 13.63)	11.82 (0.59 - 5642.03)	2.05 (0.22 - 18.01)	12.33 (0.48 - 6727.78)
BEL + MFM vs. TAC + MFM	0.92 (0.45 - 1.84)	9.13 (0.46 - 4429.31)	0.89 (0.32 - 2.53)	9.55 (0.38 - 5014.05)
SIR + TAC vs. TAC + MFM	1.73 (0.97 - 3.14)	2.48 (1.22 - 5.31)	1.71 (0.80 - 3.69)	2.59 (1.05 - 6.95)
SIR + MFM vs. TAC + MFM	1.71 (1.10 - 2.67)	2.34 (0.95 - 5.97)	1.52 (0.74 - 2.91)	2.43 (0.78 - 8.17)
Desviación residual	107,6	103,8	93,64	90,14
Número relativo de parámetros del modelo	49,868	53,499	60,791	63,518
DIC	157,498	157,299	154,431	153,658

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept ; EVE: Everolimus
Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24)

Tabla 95. OR e IC95% para mortalidad (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos aleatorios

Tratamiento Intervención	Tratamiento comparador												
	CIC + AZA	TAC + AZA	MFM+ CIC	TAC+MFM	BEL + SIR	BEL + MFM	EVE + MPS	EVE + CIC	SIR + TAC	SIR + CIC	SIR + MFM	SIR + AZA	
TAC + AZA	1,38												
	0,74-2,60												
MFM + CIC	0,94	0,68											
	0,45-1,95	0,26-1,78											
TAC + MFM	1,53	1,10	1,61										
	0,63-3,71	0,37-3,28	0,89-3,00										
BEL + SIR	0,31	0,22	0,34	0,21									
	0,01-8,78	0,46-6,65	0,01-8,57	0,01-5,21									
BEL + MFM	0,47	0,34	0,50	0,31	1,49								
	0,15-1,38	0,09-1,18	0,21-1,11	0,11-0,83	0,05-729,6								
EVE + MFS	0,94	0,68	1,00	0,62	3,24	2,03							
	0,08-10,78	0,06-8,29	0,09-10,09	0,05-6,73	0,05-2374	0,16-24,24							
EVE + CIC	1,40	1,01	1,47	0,91	4,47	2,98	1,48						
	0,52-3,65	0,32-3,20	0,77-2,84	0,37-2,21	0,16-2219	1,04-8,75	0,13-17,37						
SIR + TAC	1,38	1,00	1,46	0,91	4,40	2,95	1,46	0,99					
	0,49-3,88	0,30-3,32	0,65-3,23	0,48-1,70	0,16-2217	0,96-9,45	0,13-17,68	0,36-2,76					
SIR + CIC	0,62	0,46	0,66	0,41	2,03	1,33	0,66	0,44	0,45				
	0,14-2,70	0,09-2,24	0,17-2,37	0,01-1,53	0,06-1,055	0,27-6,22	0,04-9,51	0,10-1,88	0,10-1,80				
SIR + MFM	1,72	1,24	1,81	1,13	5,48	3,65	1,81	1,23	1,24	2,75			
	0,68-4,31	0,41-3,78	0,98-3,42	0,62-2,01	0,21-2627	1,35-10,62	0,17-20,70	0,50-3,05	0,58-2,67	0,70-11,71			
SIR + AZA	0,19	0,14	0,2	0,13	0,66	0,41	0,19	0,14	0,14	0,3	0,11		
	0,01-6,03	0,01-4,51	0,01-6,91	0,01-4,39	0,01-634,1	0,01-15,87	0,01-14,58	0,01-4,89	0,01-5,11	0,01-3,73	0,01-3,91		
EVE	0,25	0,18	0,27	0,17	0,81	0,54	0,25	0,18	0,18	0,4	0,15	1,27	
	0,01-6,20	0,01-4,84	0,01-5,96	0,01-3,92	0,01-759,8	0,01-13,82	0,01-13,72	0,01-4,55	0,01-4,55	0,01-12,89	0,01-3,52	0,01-11,84	

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept; EVE: Everolimus

Notas: OR < 1 a favor del tratamiento de intervención, OR >1 a favor del tratamiento comparador. La evidencia que sugiere una referencia entre los tratamientos esta resaltada en negrita.

Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24)

Tabla 96. OR e IC95% para mortalidad (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos fijos

Tratamiento intervención	Tratamiento comparador												
	CIC + AZA	TAC + AZA	MMF + CIC	TAC + MMF	BEL + SIR	BEL + MMF	EVL + MPS	EVL + CIC	SIR + TAC	SIR + CIC	SIR + MMF	SIR + AZA	
TAC + AZA	1.40 (0.80 - 2.55)												
MMF + CIC	0.95 (0.49 - 1.85)	0.67 (0,28-1,62)											
TAC + MMF	1.53 (0.68 - 3.48)	1.08 (0,40-2,96)	1.61 (0.92 - 2.88)										
BEL + SIR	0.32 (0.01 - 8.29)	0.22 (0,01-6,20)	0.34 (0.01 - 8.25)	0.21 (0.01 - 4.96)									
BEL + MMF	0.47 (0.16 - 1.30)	0.33 (0,10-1,07)	0.50 (0.22 - 1.07)	0.31 (0.12 - 0.78)	1.48 (0.06 - 746.80)								
EVL + MPS	0.93 (0.09 - 9.81)	0.66 (0,06-7,43)	0.98 (0.10 - 9.46)	0.61 (0.06 - 6.29)	3.15 (0.06 - 2029)	1.97 (0.18 - 21.70)							
EVL + CIC	1.41 (0.57 - 3.46)	1.00 (0,34-2,91)	1.48 (0.82 - 2.73)	0.92 (0.40 - 2.11)	4.43 (0.17 - 2261)	2.98 (1.13 - 8.21)	1.51 (0.15 - 16.00)						
SIR + TAC	1.39 (0.53 - 3.66)	0.99 (0,32-3,01)	1.47 (0.69 - 3.13)	0.91 (0.50 - 1.64)	4.35 (0.17 - 2178)	2.95 (1.02 - 8.84)	1.5 (0.14 - 16.46)	0.99 (0.37 - 2.59)					
SIR + CIC	0.62 (0.14 - 2.48)	0.44 (0,09-1,98)	0.66 (0.17 - 2.25)	0.41 (0.10 - 1.43)	2 (0.06 -1052)	1.32 (0.29 - 5.75)	0.67 (0.05 - 8.92)	0.44 (0.10 - 1.73)	0.45 (0.11 - 1.68)				
SIR + MMF	1.74 (0.75 - 4.12)	1.24 (0,44-3,46)	1.84 (1.04 - 3.33)	1.14 (0.67 - 1.95)	5.45 (0.22 -2730)	3.7 (1.44 - 9.99)	1.88 (0.18 - 19.72)	1.24 (0.54 - 2.87)	1.25 (0.62 - 2.57)	2.79 (0.77 - 11.44)			
SIR + AZA	0.19 (0.01 - 6.02)	0.14 (0,01-4,51)	0.2 (0.01 - 6.82)	0.13 (0.01 - 4.39)	0.62 (0.01 - 641.3)	0.41 (0.01 - 15.10)	0.19 (0.01 - 13.93)	0.14 (0.01 - 4.87)	0.14 (0.01 - 5.03)	0.3 (0.01 - 13.27)	0.11 (0.01 - 3.86)		
EVL	0.24 (0.01 - 6.09)	0.17 (0.01 - 4.58)	0.26 (0.01 - 5.99)	0.16 (0.01 - 3.89)	0.75 (0.01 - 729.2)	0.51 (0.01 - 13.38)	0.24 (0.01 - 13.20)	0.17 (0.01 - 4.02)	0.17 (0.01 - 4.53)	0.38 (0.01 - 12.10)	0.14 (0.01 - 3.46)	1.23 (0.01 -1232)	

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept; EVE: Everolimus; MFS: Micofenolato de sodio

Notas: OR < 1 a favor del tratamiento de intervención, OR >1 a favor del tratamiento comparador. La evidencia que sugiere una diferencia entre los tratamientos esta resaltada en negrita.

Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24).

Tabla 97. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para mortalidad en terapia de mantenimiento

Comparación	Efectos fijos		Efectos aleatorios	
	Consistencia	Inconsistencia	Consistencia	Inconsistencia
TAC + AZA vs. CIC + AZA	1.40 (0.80 - 2.54)	1.40 (0.80 - 2.55)	1.38 (0.74 - 2.60)	1.38 (0.73 - 2.61)
MFM + CIC vs. CIC + AZA	0.95 (0.49 - 1.85)	0.89 (0.43 - 1.83)	1.06 (0.45 - 1.95)	0.88 (0.40 - 1.93)
TAC + MFM vs. CIC + AZA	1.53 (0.68 - 3.48)	2.26 (0.40 - 18.76)	1.53 (0.63 - 3.71)	2.32 (0.38 - 6.89)
SIR + AZA vs. CIC + AZA	0.19 (0.01 - 6.02)	0.20 (0.1 - 5.98)	0.20 (0.01 - 6.03)	0.20 (0.01 - 6.60)
TAC + MFM vs. MFM + CIC	1.61 (0.92 - 2.88)	1.84 (0.95 - 3.57)	1.61 (0.89 - 3.00)	1.89 (0.93 - 735.09)
BEL + MFM vs. MFM + CIC	0.50 (0.22 - 1.07)	0.42 (0.17 - 0.93)	0.50 (0.21 - 1.11)	0.41 (0.16 - 0.98)
EVE + MPS vs. MFM + CIC	0.98 (0.10 - 9.46)	0.98 (0.10 - 9.62)	1.00 (0.09 - 10.08)	0.98 (0.10 - 10.43)
EVE + CIC vs. MFM + CIC	1.48 (0.82 - 2.73)	1.48 (0.82 - 2.73)	1.48 (0.77 - 2.83)	1.46 (0.76 - 2.87)
SIR + TAC vs. MFM + CIC	1.47 (0.69 - 3.13)	0.77 (0.10 - 3.71)	1.46 (0.65 - 3.23)	0.82 (0.10 - 4.48)
SIR + CIC vs. MFM + CIC	0.66 (0.17 - 2.25)	0.63 (0.17 - 2.17)	0.66 (0.17 - 2.37)	0.65 (0.16 - 2.41)
SIR + MFM vs. MFM + CIC	1.83 (1.04 - 3.33)	1.88 (0.99 - 3.63)	1.81 (0.98 - 3.42)	1.84 (0.90 - 3.82)
EVE vs. MFM + CIC	0.26 (0.01 - 5.99)	0.26 (0.01 - 6.05)	0.27 (0.01 - 5.96)	0.24 (0.01 - 6.00)
BEL + SIR vs. TAC + MFM	0.21 (0.01 - 4.96)	1.15 (0.01 - 740.26)	0.21 (0.01 - 5.21)	1.17 (0.01 - 753.70)
BEL + MFM vs. TAC + MFM	0.31 (0.12 - 0.78)	4.85 (0.16 2421.16)	0.31 (0.11 - 0.83)	4.94 (0.16 2457.75)
SIR + TAC vs. TAC + MFM	0.91 (0.50 - 1.64)	0.95 (0.47 - 1.88)	0.91 (0.48 - 1.70)	0.94 (0.44 - 1.94)
SIR + MFM vs. TAC + MFM	1.14 (0.67 - 1.95)	1.54 (0.63 - 3.79)	1.13 (0.62 - 2.01)	1.53 (0.58 - 4.06)
Desviación residual total	85,74	85,85	85,17	85,32
Número relativo de parámetros del modelo	51,958	56,274	54,343	58,586
DIC	137,698	142,124	139,513	143,906

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept; EVE: Everolimus
Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24).

- Evaluación para rechazo agudo mediado por biopsia

Este desenlace de efectividad fue evaluado por 42 estudios que compararon 13 tratamientos. Se emplearon para su interpretación, los datos del modelo de efectos aleatorios Tabla 98 dado a que este comprado contra el modelo de efectos fijos Tabla 99 presentó un DIC más bajo (156,3 vs 170,8) Tabla 100.

La probabilidad de que cada tratamiento fuera mas efectivo que los otros para reducir el rechazo agudo fue del 58% para la combinación BEL + SIR y del 0% para la combinación CIC + AZA. Sin embargo, no hay evidencia que el BEL + SIR sea el mas efectivo tal y como se aprecia en la Tabla 98, donde los OR y los ICr al 95% no muestran diferencias con respecto al tratamiento contra los cuales fue comparada esta combinación. Por otro lado, los resultados del MAR, indicaron que TAC MFM + CSA, TAC + MFM y SIR + TAC fueron más efectivos en reducir el rechazo que el EVE + MFS y hubo una gran incertidumbre asociada con los OR estimados para EVE + MFS y CIC + AZA dado el amplio ICr al 95% observado en algunas comparaciones. También se evidenció que combinaciones como TAC + AZA, MFM + CIC, TAC + MIC, EVE + CIC; SIR + TAC, SIR + MFM fueron mejores en la reducción de rechazo cuando se compararon contra CIC + AZA.

No hubo evidencia que la red fuera afectada por inconsistencia. Al comparar el DIC entre consistencia e inconsistencia del modelo de efectos aleatorios se observa que la consistencia del modelo de efectos aleatorios presentó un mejor ajuste (156,3 vs 159,7), Tabla 100.

- Evaluación para función renal evaluado mediante TFG

Esta evaluación incluyo 35 estudios con 12 tratamientos. Al comparar los modelos se observó un mejor DIC para el modelo de efectos aleatorios que para el del efectos fijos (147,8 vs 323,7), sugiriendo un mejor ajuste de los datos, por tanto, las mediciones obtenidas con este modelo fueron las evaluadas para identificar las combinaciones de tratamientos mas efectivas con relación a una mejor función renal posterior al TR.

El tratamiento con BEL + SIR fue el que tuvo una mayor probabilidad (44%) de ser más efectivo, seguido por SIR + AZA (28%), sin embargo, las medidas obtenidas Tabla 101 no evidencian que esta combinación sea mejor que otras para tener una buena función renal. Los OR e ICr al 95% Tabla 102 calculados para las diferentes combinaciones de tratamiento comparados, sugieren que TAC + AZA, TAC + MFM, BEL + MFM y SIR + AZA son más efectivos que CIC + AZA y TAC + AZA es mejor que MFM + CIC, SIR + TAC y SIR + CIC aunque los ICr al 95% presentan una gran amplitud.

El modelo de efectos aleatorios tuvo poca evidencia de inconsistencia dentro de la red. La comparación del DIC entre la consistencia e inconsistencia de modelo de efectos aleatorios sugirió que el modelo de consistencia fue el que tuvo el mejor ajuste de datos (147,8 vs 150) Tabla 103

Tabla 98. OR e IC95% rechazo agudo (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos aleatorios

Tratamiento intervención	Tratamiento comparador												
	CIC + AZA	TAC+AZA	MFM + CIC	TAC+ MFM	BEL+SIR	BEL+MFM	EVE+ MPS	EVE+ CIC	SIR+CIC	SIR+TAC	SIR+MFM	SIR+AZA	
TAC + AZA	0.58												
	0.36 - 0.93												
MFM + CIC	0.47	0.81											
	0.25 - 0.88	0.37 a 1.80											
TAC + MFM	0.40	0.69	0.85										
	0.19 - 0.79	0.29 - 1.60	0.52 - 1.35										
BEL+ SIR	0.17	0.30	0.37	0.43									
	0.01 - 1.74	0.01 - 3.18	0.01 - 3.40	0.01 - 4.08									
BEL+MFM	0.81	1.39	1.71	2.02	4.64								
	0.34 - 1.94	0.51 - 3.80	0.91 - 3.20	0.96 - 4.38	0.52 - 150.5								
EVE+MPS	1.48	2.56	3.14	3.71	8.77	1.84							
	0.40 - 5.54	0.65 - 10.40	1.01 - 10.10	1.10 - 13.26	0.69 - 333.80	0.50 - 6.96							
EVE+CIC	0.46	0.79	0.97	1.14	2.64	0.57	0.31						
	0.21 - 0.99	0.32 - 1.97	0.61 - 1.54	0.60 - 2.26	0.27 - 89.39	0.26 - 1.24	0.09 - 1.05						
SIR+TAC	0.38	0.67	0.82	0.96	2.24	0.48	0.26	0.84					
	0.16 - 0.93	0.24 - 1.82	0.40 - 1.64	0.51 - 1.80	0.22 - 76.12	0.19 - 1.20	0.07 - 0.98	0.36 - 1.94					
SIR+CIC	0.28	0.48	0.59	0.70	1.63	0.34	0.19	0.61	0.72				
	0.06 - 1.08	0.10 - 2.04	0.15- 2.03	0.18 - 2.38	0.12 - 62.23	0.08 - 1.37	0.03 - 1.01	0.14 - 2.28	0.18 - 2.52				
SIR+MFM	0.43	0.75	0.92	1.09	2.53	0.54	0.29	0.95	1.13	1.57			
	0.22 - 0.92	0.32 - 1.85	0.61 - 1.44	0.67 - 1.89	0.26 - 84.18	0.26 - 1.17	0.09 - 1.02	0.52 - 1.84	0.57 - 2.38	0.45 - 6.39			
SIR + AZA	1.16	2.00	2.45	2.89	6.88	1.43	0.78	2.53	3.00	4.19	2.66		
	0.34 - 3.96	0.53 - 7.50	0.62 - 9.71	0.71 - 12.11	0.49 - 272.60	0.32 - 6.48	0.13 - 4.66	0.59 - 10.83	0.66 - 13.93	0.67 - 28.50	0.62 - 10.91		
EVE	1.26	2.18	2.67	3.16	7.47	1.56	0.85	2.76	3.28	4.58	2.91	1.09	
	0.33 - 4.81	0.53 - 9.08	0.83 - 8.77	0.99 - 11.48	0.58 - 289.90	0.41 - 6.02	0.16 - 4.43	0.84 - 9.21	0.84 - 13.15	0.83 - 27.72	0.81 - 10.03	0.18 - 6.71	

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept

Notas: OR < 1 a favor del tratamiento de intervención, OR >1 a favor del tratamiento comparador. La evidencia que sugiere una referencia entre los tratamientos esta resaltada en negrita.

Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24).

Tabla 99. OR e ICr 95% para rechazo agudo (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos fijos

Tratamiento de intervención	Tratamiento comparador												
	CIC + AZA	TAC + AZA	MFM + CIC	TAC + MFM	BEL + SIR	BEL + MFM	EVE + MPS	EVE + CIC	SIR + TAC	SIR + CIC	SIR + MFM	SIR + AZA	
TAC + AZA	0.55 0.41 - 0.73												
MFM + CIC	0.47	0.86											
TAC + MFM	0.43	0.78	0.90										
BEL + SIR	0.18	0.32	0.38	0.41									
BEL + MFM	0.83	1.52	1.75	1.94	4.67								
EVE + MPS	1.48	2.70	3.12	3.45	8.48	1.78							
EVE + CIC	0.46	0.84	0.97	1.07	2.59	0.55	0.31						
SIR + TAC	0.39	0.70	0.82	0.90	2.18	0.46	0.26	0.84					
SIR + CIC	0.28	0.50	0.58	0.64	1.56	0.33	0.18	0.60	0.71				
SIR + MFM	0.32	0.59	0.68	0.75	1.82	0.39	0.22	0.70	0.84	1.17			
SIR + AZA	1.15	2.10	2.44	2.69	6.61	1.39	0.78	2.51	2.99	4.22	3.57		
EVE	1.26	2.30	2.66	2.94	7.25	1.52	0.85	2.74	3.27	4.61	3.90	1.09	
	0.49 - 3.35	0.86 - 6.36	1.10 - 6.67	1.17 - 7.65	0.76 - 231.7	0.58 - 4.09	0.26 - 2.78	1.12 - 6.92	1.17 - 9.35	1.17 - 20.58	1.55 - 10.09	0.30 - 4.10	

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept

Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24)

Tabla 100. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para rechazo agudo medido por biopsia en terapia de mantenimiento

Comparación	Efectos fijos		Efectos aleatorios	
	Consistencia	Inconsistencia	Consistencia	Inconsistencia
TAC + AZA vs. CIC + AZA	0.55 (0.41 - 0.74)	0.55 (0.41 - 0.73)	0.58 (0.36 - 0.93)	0.58 (0.35 - 0.94)
MFM + CIC vs. CIC + AZA	0.47 (0.34 - 0.66)	0.49 (0.34 - 0.71)	0.47 (0.25 - 0.88)	0.49 (0.24 - 1.01)
TAC + MFM vs. CIC + AZA	0.43 (0.29 - 0.64)	0.34 (0.14 - 0.78)	0.40 (0.19 - 0.79)	0.34 (0.10 - 1.14)
SIR + AZA vs. CIC + AZA	1.15 (0.47 - 2.81)	1.15 (0.47 - 2.82)	1.16 (0.34 - 3.96)	1.15 (0.33 - 4.00)
TAC + MFM vs. MFM + CIC	0.91 (0.70 - 1.17)	0.99 (0.75 - 1.31)	0.85 (0.52 - 1.35)	0.79 (0.41 - 1.43)
BEL + MFM vs. MFM + CIC	1.75 (1.20 - 2.59)	1.68 (1.15 - 2.50)	1.71 (0.91 - 3.20)	1.56 (0.79 - 3.01)
EVE + MPS vs. MFM + CIC	3.12 (1.48 - 7.01)	3.13 (1.49 - 7.02)	3.14 (1.01 - 10.09)	3.15 (1.00 - 10.19)
EVE + CIC vs. MFM + CIC	0.97 (0.76 - 1.25)	0.97 (0.76 - 1.25)	0.97 (0.61 - 1.54)	0.97 (0.60 - 1.56)
SIR + TAC vs. MFM + CIC	0.81 (0.49 - 1.36)	0.19 (0.02 - 0.75)	0.82 (0.40 - 1.64)	0.16 (0.02 - 0.89)
SIR + CIC vs. MFM + CIC	0.58 (0.18 - 1.63)	0.43 (0.11 - 1.29)	0.59 (0.15 - 2.03)	0.50 (0.08 - 1.62)
SIR + MFM vs. MFM + CIC	0.68 (0.53 - 0.87)	0.69 (0.54 - 0.34)	0.92 (0.62 - 1.44)	1.05 (0.67 - 1.74)
EVE + MFM + CIC	2.66 (1.10 - 6.67)	2.66 (1.09 - 6.67)	2.67 (0.82 - 8.77)	2.79 (0.79 - 10.27)
BEL + SIR vs. TAC + MFM	0.41 (0.01 - 3.16)	1.15 (0.03 - 44.21)	0.43 (0.01 - 4.08)	1.16 (0.03 - 50.80)
BEL + MFM vs. TAC + MFM	1.94 (1.23 - 3.07)	6.96 (0.88 - 196.37)	2.02 (0.01 - 4.37)	7.08 (0.73 - 227.01)
SIR + TAC vs. TAC + MFM	0.90 (0.55 - 1.46)	1.21 (0.63 - 2.32)	0.96 (0.51 - 1.80)	1.22 (0.54 - 2.78)
SIR + MFM vs. TAC + MFM	0.75 (0.57 - 0.99)	1.07 (0.45 - 2.55)	1.09 (0.67 - 1.89)	1.14 (0.41 - 3.20)
SIR + CIC vs. SIR + TAC	0.71 (0.21 - 2.04)	1.05 (0.03 - 42.95)	0.72 (0.18 - 2.52)	1.05 (0.02 - 46.43)
SIR + MFM vs. SIR + TAC	0.84 (0.50 - 1.40)	0.68 (0.25 - 1.75)	1.113 (0.57 - 2.38)	0.68 (0.18 - 2.43)
Desviación residual -tal	117	115,9	88,44	87,91
Numero relativo de parámetros del modelo	53,843	59,588	67,828	71,836
DIC	170,843	175,488	156,268	159,746

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept
Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24).

Tabla 101. Diferencia de medias para TFG (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos aleatorios

Tratamiento Intervención	Tratamiento comparador											
	CIC + AZA	TAC + AZA	MFM+ CIC	TAC + MFM	BEL + SIR	BEL + MFM	EVE + MPS	EVE + CIC	SIR + TAC	SIR + CIC	SIR+ MFM	
TAC + AZA	9,31											
	4,32-14,28											
MFM + CIC	1,61	-7,70										
	-4,16-7,41	-14,53--0,86										
TAC + MFM	6,53	-2,78	4,92									
	0,38-12,68	-10,08-4,54	0,87-8,98									
BEL + SIR	12,33	3,01	10,71	5,79								
	-3,97-28,60	-13,75-19,72	-4,81-26,20	-9,53-21,06								
BEL + MFM	10,54	1,24	8,94	4,02	-1,76							
	2,47-18,66	-7,65-10,19	3,13-14,79	-2,72-10,73	-17,52-13,94							
EVE + MfS	0,33	-8,98	-1,27	-6,19	-12,01	-10,21						
	-12,22-12,96	-22,07-4,18	-12,45-9,93	-18,06-5,70	-31,12-7,20	-22,81-2,44						
EVIL + CIC	4,85	-4,44	3,26	-1,66	-7,47	-5,69	4,52					
	-2,84-12,58	-12,97-4,08	-1,82-8,34	-8,19-4,84	-23,76-3,69	-13,44-2,08	-7,80-16,81					
SIR + TAC	-0,34	-9,66	-1,96	-6,88	-12,67	-10,90	-0,68	-5,22				
	-8,53-7,85	-18,68-0,59	-8,35-4,43	-13,01-0,75	-32,77	-19,40-2,43	-13,59-12,15	-13,35-2,94				
SIR + CIC	-1,63	-10,93	-3,23	-8,16	-13,95	-12,18	-1,95	-6,49	-1,26			
	-11,13-7,96	-21,14-0,63	-11,07-4,64	-16,34-0,09	-31,08-3,24	-21,86-2,43	-15,66-11,66	-15,83-2,85	-8,97-6,45			
SIR + MFM	3,84	-5,47	2,24	-2,69	-8,47	-6,71	3,50	-1,02	4,20	5,47		
	-2,72-10,43	-13,02-2,12	-1,55-6,05	-6,92-1,57	-24,16-7,24	-13,52-0,12	-8,29-15,31	-7,35-5,33	-2,02-10,41	-2,72-13,67		
SIR + AZA	10,78	1,47	9,17	4,24	-1,52	0,24	10,43	5,93	11-12	12,41	6,93	
	1,07-20,44	-21,762	-2,13-20,47	-7,23-15,73	-20,45-17,46	-12,40-17,46	-5,48-26,36	-6,47-18,29	-1,55-23,81	-1,20-25,99	-4,77-18,61	

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept

Notas: una media > 0 favorece el tratamiento de la intervención; una media < a 0 favorece el tratamiento comparador

Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24).

Tabla 102. Diferencia de medias para TFG (intervención vs comparador) empleando MAR con modelo de efectos fijos

Tratamiento intervención	Tratamiento comparador											
	CIC+ AZA	TAC + AZA	MFM+ CIC	TAC + MFM	BEL + SIR	BEL + MFM	EVE + MPS	EVE + CIC	SIR + TAC	SIR + CIC	SIR + MFM	
TAC + AZA	12,54											
	11.17 - 13.90											
MFM + CIC	4.34	-8.19										
	3.12 - 5.57	-9.73 - - 6.66										
TAC + MFM	5.37	-7.17	1,03									
	5.07 - 5.68	-8.56 - - 5.77	-0.21 - 2.27									
BEL + SIR	12.68	0.14	8,34	7,31								
	0.02 - 25.32	-12.57 - 12.87	-4.35 - 21.04	-5.34 - 19.96								
BEL + MFM	13.02	0.49	8,68	7,65	0,34							
	9.95 - 16.10	-2.73 - 3.70	5.83 - 11.53	4.58 - 10.73	-12.49 - 13.21							
EVE + MPS	3.08	-9.45	-1.26	-2.30	-9.59	-9.94						
	-3.18 - 9.33	-15.79 - - 3.14	-7.41 - 4.86	-8.56 - 3.97	-23.69 - 4.49	-16.75 - - 3.18						
EVE + CIC	6.01	-6.53	1,67	0,64	-6.67	-7.01	2,93					
	3.30 - 8.73	-9.41 - - 3.66	-0.76 - 4.09	-2.09 - 3.36	-19.60 - 6.24	-10.77 - - 3.25	-3.65 - 9.52					
SIR + TAC	1.12	-11.42	-3.22	-4.25	-11.56	-11.90	-1.97	-4.89				
	-1.79 - 4.02	-14.57 - - 8.28	-6.16 - - 0.30	-7.16 - - 1.35	-24.52 - 1.40	-15.98 - - 7.83	-8.76 - 4.85	-8.69 - - 1.08				
SIR + CIC	-1.39	-13.93	-5.73	-6.76	-14.07	-14.42	-4.47	-7.40	-2.51			
	-4.53 - 1.77	-17.27 - -10.59	-8.82 - - 2.64	-9.90 - - 3.61	-27.08 - - 1.05	-18.6 - - 10.21	-11.34 - 2.41	-11.32 - - 3.49	-4.93 - - 0.09			
SIR + MFM	1.94	-10.60	-2.40	-3.43	-10.74	-11.08	-1.14	-4.07	0,82	3,33		
	0.01 - 3.87	-12.84 - - 8.36	-4.28 - - 0.52	-5.36 - - 1.50	-23.53 - 2.05	-14.50 - - 7.69	-7.54 - 5.27	-7.15 - - 1.01	-2.29 - 3.94	-0.04 - 6.69		
SIR + AZA	10.80	-1.74	6,45	5,43	-1.87	-2.22	7,73	4,79	9,69	12,2	8,86	
	8.40 - 13.20	-4.50 - 1.02	3.76 - 9.15	3.01 - 7.85	-14.78 - 11.02	-6.12 - 1.67	1.03 - 14.44	1.17 - 8.42	5.90 - 13.45	8.22 - 16.14	5.78 - 11.94	

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept
Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24).

Tabla 103. Comparación de consistencia e inconsistencia de modelos de efectos fijos y aleatorios para TFG en terapia de mantenimiento

Comparación	Efectos fijos		Efectos aleatorios	
	Consistencia	Inconsistencia	Consistencia	Inconsistencia
TAC + AZA vs. CIC + AZA	12.54 (11.17 - 13.9)	13.09 (11.7 - 14.48)	9.31 (4.32 - 14.28)	9.78 (4.65 - 14.87)
MFM+ CIC vs. CIC + AZA	4.34 (3.12 - 5.57)	6.00 (4.53 - 7.47)	1.61 (-4.16 - 7.41)	3.60 (-3.88 - 11.09)
TAC +MFM vs. CIC + AZA	5.37 (5.07 - 5.68)	5.30 (4.99 - 5.61)	6.53 (0.38 - 12.68)	5.29 (-4.13 - 14.71)
SIR + AZA vs. CIC + AZA	10.80 (8.40 - 13.20)	10.80 (8.40 - 13.20)	10.78 (1.07 - 20.44)	10.77 (1.10 - 20.48)
TAC +MFM vs. MFM+ CIC	1.03 (-0.21 - 2.27)	5.20 (2.56 - 7.84)	4.92 (0.87 - 8.98)	4.98 (-0.75 - 10.70)
BEL +MFM vs. MFM+ CIC	8.68 (5.83 - 11.53)	8.52 (5.55 - 11.48)	8.94 (3.13 - 14.79)	7.83 (1.48 - 14.18)
EVE + MPS vs. MFM+ CIC	-1.26 (-7.41 - 4.86)	-1.26 (-7.41 - 4.87)	-1.27 (-12.45 - 9.93)	-1.25 (-12.49 - 9.91)
EVE + CIC vs. MFM+ CIC	1.67 (-0.76 - 4.09)	1.67 (-0.75 - 4.09)	3.26 (-1.82 - 8.34)	3.25 (-1.82 - 8.34)
SIR + CIC vs. MFM+ CIC	-5.73 (-8.82 - -2.64)	1.20 (-3.08 - 5.47)	-3.23 (-11.07 - 4.64)	1.19 (-9.14 - 11.52)
SIR +MFM vs. MFM+ CIC	-2.40 (-4.28 - -0.52)	-2.66 (-4.92 - -0.41)	2.24 (-1.55 - 6.05)	2.00 (-2.34 - 6.39)
BEL + SIR vs. TAC +MFM	7.31 (-5.35 - 19.96)	7.80 (-5.02 - 20.63)	5.79 (-9.53 - 21.06)	7.76 (-8.18 - 23.79)
BEL +MFM vs. TAC +MFM	7.65 (4.58 - 10.73)	9.58 (-1.03 - 20.20)	4.02 (-2.72 - 10.73)	9.60 (-4.61 - 23.70)
SIR + TAC vs. TAC +MFM	-4.25 (-7.16 - -1.35)	-8.36 (-12.11 - -4.60)	-6.88 (-13.01 - -0.75)	-9.87 (-17.58 - -2.18)
SIR +MFM vs. TAC +MFM	-3.43 (-5.36 - -1.50)	-2.14 (-5.45 - 1.15)	-2.69 (-6.92 - 1.57)	-0.61 (-7.01 - 5.82)
SIR + CIC vs. SIR + TAC	-2.51 (-4.93 - -0.09)	-5.24 (-7.92 - -2.57)	-1.26 (-8.97 - 6.45)	-5.22 (-15.03 - 4.55)
SIR +MFM vs. SIR + TAC	0.82 (-2.29 - 3.94)	4.14 (-5.31 - 13.59)	4.20 (-2.02 - 10.41)	4.08 (-9.18 - 17.46)
Total residual deviance	277.7	245.7	82.75	83.42
Número relativo de parámetros del modelo	45.987	50.949	65.058	66.594
DIC	323.687	296.649	147.808	150.014

Abreviaturas: TAC: Tacrolimus; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CIC: Ciclosporina; SIR: Sirolimus; BEL: Belatacept
Fuente: tomado y adaptado de Jones-Hugues, 2016 (24).

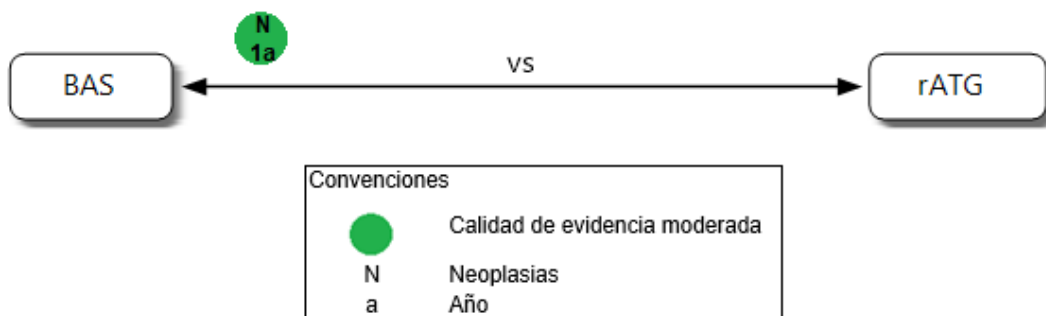
Conclusiones

A continuación se realiza una descripción de los principales hallazgos en términos de efectividad y seguridad para cada uno de los tratamientos evaluados que se emplean en las fases de inducción y mantenimiento en el TR y que se posicionarán. Dicho análisis está soportado en la medida del estimador del efecto, su intervalo de confianza o credibilidad, así como en la certeza de la evidencia evaluada.

Fase de inducción

Los medicamentos BAS y rATG empleados en la fase de inducción, fueron evaluados por los estudios de Jones-Hughes et al, 2016 y de Wang et al, 2018. La evidencia obtenida muestra que en términos de efectividad no hay diferencias entre BAS y rATG, sin embargo, pareciera haber menor probabilidad de rechazo, pérdida del injerto y mejor TFG cuando se suministra rATG. Sin embargo, a nivel de seguridad, solo el BAS mostró un efecto favorable y moderada certeza en la evidencia, para una menor frecuencia de desarrollo de neoplasias al año post TR (ver Figura 7 y Tabla 1). En general ninguno de los dos medicamentos mostró superioridad en términos de efectividad.

Figura 7. Resumen efectividad y seguridad para terapia de inducción



Abreviaturas: BAS: Basiliximab, rATG: Globulina antitimocítica de conejo

Fuente: Elaboración propia

Tabla 104. Resumen efectividad y seguridad para terapia de inducción

Desenlaces	Inducción	
	BAS vs rATG	
Efectividad - Críticos		
Rechazo (1 año)	OR: 1,32 (0,93-1,87) (a) (a favor de ATG) 7 estudios, 1.042 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 1,57 (0,95-2,61) (b) (a favor de ATG) 3 estudios, 483 pacientes ⊕○○○ Muy baja
Supervivencia del injerto (1 año)	OR: 0,73 (0,45-1,18) (a) (a favor de ATG) 8 estudios, 1.147 pacientes ⊕⊕○○ Baja	
Pérdida del injerto (1 año)		OR: 1,36 (0,61-3,03) (b) (a favor de ATG) 3 estudios, 483 pacientes ⊕⊕○○ Baja
TFG (1 año)		DM: 6,10 ml/min/1,72 m2 (-1,420-13,612) (b) (a favor de BAS) 1 estudio, ⊕○○○ Muy baja
Supervivencia del paciente (1 año)	OR: 0,52 (0,27-1,02) (a) (a favor de BAS) 8 estudios, 1.153 pacientes ⊕⊕○○ Baja	
Seguridad - Críticos		
Infección por CMV (1 año)		OR: 0,86 (0,63-1,17) (a favor de rATG) 2 estudios, ⊕○○○ Muy baja
Otras infecciones (1 año)	OR: 0,90 (0,48-1,68) (a) (a favor de BAS) 7 estudios, 1.053 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 0,86 (0,63-1,17) (b) (a favor de BAS) 2 estudios,; 383 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Neoplasia (1 Año)	OR: 0,26 (0,08-0,78) (a) (a favor de BAS) 5 estudios, 824 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	OR: 0,15 (0,01-2,87) (b) (a favor de BAS) 2 estudios,; 378 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Diabetes mellitus post trasplante (1 año)		OR: 0,98 (0,06-16,11) (b) (a favor de BAS) 1 estudio, 101 pacientes ⊕○○○ Muy baja
Referencias : a. Wang, 2018; b. Jones-Hughes, 2016		

Abreviaturas: BAS: Basiliximab, rATG: Globulina antitimocítica de conejo

Fuente: Elaboración propia

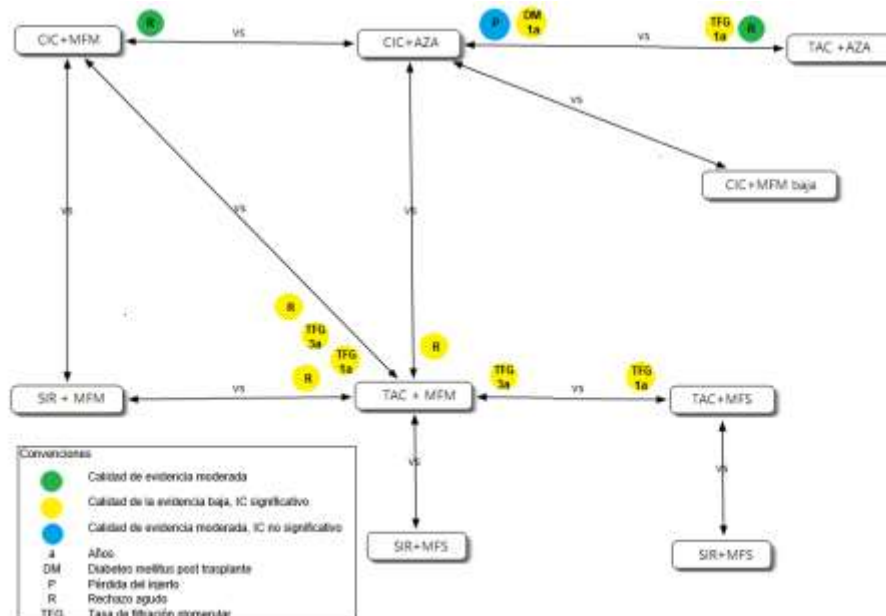
Fase de mantenimiento

La evidencia proveniente de diferentes estudios, mostró múltiples combinaciones y comparaciones entre los medicamentos pertenecientes a cuatro grupos principales como son los ICN+AntMet; imTOR+ICN; los imTOR+AntMet y Bloqueador de células T+AntMet o imTOR.

- ICN + AntMet

En este grupo se realizaron 10 comparaciones, con datos provenientes de los estudios de Jones-Hughes et al, 2016, Wang et al, 2018 y Saengram et al, 2018, (ver Figura 8). Las únicas comparaciones que muestran evidencia significativa son CIC+MFM vs CIC+AZA donde la menor probabilidad de rechazo (OR: 0,47, IC95% 0,36-0,62; moderada certeza en la evidencia) estuvo a favor de CIC+MFM; la comparación TAC+AZA vs CIC+AZA tuvo menor probabilidad de rechazo a un año post TR a favor de TAC+AZA (OR: 0,50; IC95%: 0,39-0,64; moderada certeza de la evidencia) y la TFG a 1 año aunque fue significativa (DM: 0,310 ml/min/1,72m²; IC95%: 0,143-0,47), tuvo una baja certeza en la evidencia. Otros desenlaces como diabetes mellitus y pérdida del injerto, estuvieron a favor de CIC+AZA, indicando una menor probabilidad de presentación del desenlace en este grupo, pero solo la diabetes fue significativa (OR: 2,16; IC95%: 1,13-4,14), aunque con baja certeza en la evidencia. La combinación TAC+MFM fue la que obtuvo mayor evidencia significativa a favor aunque con baja calidad de la evidencia para una menor probabilidad de rechazo a un año y TFG a 1 año y a 3 años cuando se comparó contra CIC+AZA; CIC+MFM; TAC+MFS; SIR+MFM y SIR+MFS. En general, se evidencia que en términos de efectividad la combinación TAC+MFM parece ser superior a las otras combinaciones. En la Tabla 105 se puede consultar el detalle de los resultados de efectividad y seguridad resumidos.

Figura 8. Resumen efectividad y seguridad para ICN+AntMet



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Abreviaturas: CIC: ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; AZA: Azatioprina; TAC: Tacrolimus; SIR: Sirolimus; MFS: Micofenolato de sodio; IC: Intervalo de confianza

Fuente: Elaboración propia

Tabla 105. Resumen efectividad y seguridad para ICN+AntMet

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC+AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS+TAC
Efectividad - Críticos									
Rechazo (1 año)	OR: 0,47 (0,36-0,62) (b) (a favor de MFM) 5 estudios, 1.105 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado			OR: 0,35 (0,15-0,82) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 289 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,59 (0,37-0,94) (b) (a favor de TAC) 4 estudios, 1.080 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,32 (0,12-0,87) (b) (a favor de TAC) 3 estudios, 226 pacientes ⊕○○○ Muy baja		OR: 0,50 (0,39-0,64) (b) (a favor de TAC) 9 estudios, 1.658 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	OR: 0,26 (0,05-1,32) (b) (a favor de MFM) 1 estudio, 150 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Rechazo (2 años)							OR: 0,63 (0,35-1,14) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 207 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Supervivencia del injerto (2 años)							OR: 0,90 (0,06-14,68) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 204		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM↓vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+ MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC +AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS +TAC
							pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Pérdida del injerto (1 año)	OR: 0,76 (0,38-1,50) (b) (a favor de MFM) 3 estudios, 779 pacientes ⊕⊕○○ Baja			OR: 1,75 (0,62-4,96) (b) 1 estudio, 289 pacientes (a favor de CIC) ⊕○○○ Muy baja	OR: 1,43 (0,37-5,52) (b) (a favor de CIC) 5 estudios, 1.132 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,68 (0,18-2,58) (b) (a favor de TAC) 4 estudios, 388 pacientes ⊕○○○ Muy baja		OR: 1,18 (0,72-1,93) (b) (a favor de CIC) 6 estudios, 1.561 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	NC (b) Frecuencia en MFM+TAC: 2,66% Frecuencia en MFS+TAC: 2,66% 1 estudio, 150 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Pérdida del injerto (5 años)	OR: 0,92 (0,61-1,40) (b) (a favor de MFM) 1 estudio, 448 pacientes ⊕⊕○○ Baja				OR: 1,19 (0,53-2,69) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 448 pacientes ⊕⊕○○ Baja			OR: 0,92 (0,61-1,40) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 448 pacientes ⊕⊕○○ Baja	

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM↓vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+ MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC +AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS +TAC
TFG (1 año)	DM: -0,11ml/min/1,72m2 (-0,58-0,35) (b) (a favor de AZA) 1 estudio, ⊕⊕○○ Baja				DMP: 4,22 ml/min/1,72 m2; (1,23-7,20) (b) (a favor de TAC) 3 estudios, 1.086 pacientes ⊕⊕○○ Baja	DMP: -2,50 ml/min/1,72m2 (-6,85-1,85) (b) (a favor de TAC) 2 estudios, 284 pacientes ⊕○○○ Muy baja		DM: 0,310 ml/min/1,72m2 (0,143-0,47) (b) (a favor de TAC) Un segundo estudio, mostró resultados contrarios y no reportó medida del efecto. (TAC +A ZA: 60,2 ml/minuto/1.73m2 (11,5-86,2) y para CIC+A ZA: 64.9 ml/minuto/1.73m2 (29.5-84.5)) 2 estudios, ⊕⊕○○ Baja	DMP: -1,90 ml/min/1,72 m2 (-2,29-1,52) (b) (a favor de MFS) 1 estudio, 143 pacientes ⊕⊕○○ Baja
TFG (3 años)					DMP: 4,60 ml/min/1,72 m2; (1,35-7,85) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 800 pacientes ⊕⊕○○ Baja		DM: 0,139 (-0,0274-0,3053) (b) (a favor de TAC) TAC +A ZA: 67.3 ml/minuto/1.73m2; DE: 23.6 CIC+A ZA: 64.0 ml/minuto/1.73m2; DE: 23.9 Un segundo estudio, mostró resultados contrarios y no	DMP: 0,52 ml/min/1,72 m2 (0,20-0,85) (b) (a favor de MFM) 1 estudio, ⊕⊕○○ Baja	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM↓vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+ MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC +AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS +TAC
								reportó medida del efecto. (TAC +A ZA: 64.0 (38.9–97.9) y para CIC+A ZA: 64.9 66.9 (9.5–94.2)) 2 estudios, ⊕⊕○○ Baja	
Supervivencia del paciente (2 años)							OR: 0,90 (0,17-4,59) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 204 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Seguridad - Críticos									
Mortalidad (1 año)	OR: 1,19 (0,47-3,02) (b) (a favor de AZA) 3 estudios, 699 pacientes ⊕⊕○○ Baja			OR: 2,07 (0,37-11,49) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 289 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 1,62 (0,77-3,44) (b) (a favor de CIC) 5 estudios, 1.239 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,80 (0,13-4,99) (b) (a favor de TAC) 4 estudios, 388pacientes ⊕○○○ Muy baja		OR: 1,51 0,75-3,06 I2: 14,8% (a favor de CIC) 7 estudios, 1.681 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR:NC (b) (a favor de MFM) 1 estudio, 150 pacientes ⊕○○○ Muy baja

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM↓ vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+ MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC +AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS +TAC
Mortalidad (4 años)									OR:0,65 (0,10-4,05) (b) (a favor de MFM) 1 estudio,150 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Infección por CMV (1 año)	OR: 1,27 (0,77-2,10) (b) (a favor de AZA) 2 estudios,; 390 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 0,61 (0,28-1,38) (b) (a favor de MFM,↓) 1 estudio, 497 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 1,87 (0,83-4,19) (b) (a favor de MFM) 1 estudio, 497 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 0,89 (0,49-1,62) (b) (a favor de TAC) 1 estudio,; 289 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: NC (b) (a favor de CIC) 1 estudio,; 60 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 0,96 (0,33-2,75) (b) (a favor de TAC) 1 estudio,; 122 pacientes ⊕○○○ Muy baja		OR: 0,78 0,498-1,24 p=0,3065 (a favor de TAC) 4 estudios, 734 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR:NC (b) (a favor de MFS) 1 estudio, 60 pacientes ⊕○○○ Muy baja
Infección por CMV (2 años)					OR: 1,33 (0,63-2,81) (b) (a favor de CIC) 1 estudio,; 160 pacientes ⊕⊕○○ Baja		OR: 0,71 (0,18-2,74) (b) (a favor de TAC) 1 estudio,; 204 pacientes ⊕⊕○○ Baja		OR:1,33 (0,63-2,8) (b) (a favor de MFS) 1 estudio, 160 pacientes ⊕⊕○○ Baja

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM↓ vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+ MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC +AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS +TAC
Infección por CMV (3 años)		OR: 1,05 (0,44-2,45) (b) (a favor de MFM↓) 1 estudio, 497 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 0,57 (0,26-1,25) (a favor de AZA) 1 estudio, 497 pacientes ⊕○○○ Muy baja						
Infección por CMV (5 años)	OR: 0,58 (0,23-1,47) (b) (a favor de MFM) 1 estudio,; 248 pacientes ⊕○○○ Muy baja								
Otras infecciones (1 año)	OR: 1,59 (0,95-2,59) (b) (a favor de AZA) 1 estudio,; 319 pacientes ⊕○○○ Muy baja				OR: 2,89 (0,86-9,74) (b) (a favor de CIC) 1 estudio,; 60 pacientes ⊕⊕○○ Baja			OR: 0,80 0,51-1,24 p=0,3278 (a favor de TAC) 2 estudios, 614 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	OR:0,89 (0,35-2,25) (b) (a favor de MFM) 1 estudio,150 pacientes ⊕⊕○○ Baja

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM↓vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+ MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC +AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS +TAC
Otras infecciones (3 años)								OR: 0,83 0,33-2,10 p=0,7088 (a favor de TAC) 1 estudio, 448 pacientes ⊕⊕○○ Baja	
Otras infecciones (4 años)									OR:0,70 (0,35-1,37) (b) (a favor de MFM) 1 estudio,150 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Otras infecciones (5 años)	OR: 0,69 (0,40-1,18) (b) (a favor de MFM) 1 estudio,; 248 pacientes ⊕○○○ Muy baja								
Neoplasias (1 año)	OR: 0,58 (0,23-1,47) (b) (a favor de AZA) 1 estudio,; 248 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 1,41 (0,68-3,15) (b) (a favor de AZA) 1 estudio, 497 pacientes	OR: 0,85 (0,38-1,91) (b) (a favor de AZA) 1 estudio, 497 pacientes	OR: 0,60 (0,14-2,57) (b) (a favor de TAC) 1 estudio,; 289 pacientes	OR: NC (b) (a favor de TAC) 1 estudio,; 45 pacientes ⊕○○○ Muy baja			OR: 1,29 0,97-3,16 p=0,7060 (a favor de CIC) 2 estudios, 648 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR:NC (b) Frecuencia MFM+TAC: 0 % Frecuencia MFS +TAC: 0 % 1 estudio,116 pacientes

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM↓ vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+ MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC +AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS +TAC
		⊕○○○ Muy baja	⊕○○○ Muy baja	⊕○○○ Muy baja					⊕○○○ Muy baja
Neoplasias (2 años)					OR: 1,5 (0,24-9,22) (b) (a favor de CIC) 1 estudio,; 160 pacientes ⊕⊕○○ Baja		OR: 0,99 (0,13-7,14) (b) (a favor de TAC) 1 estudio,; 283 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Neoplasias (3 años)		OR: 0,78 (0,43-1,40) (b) (a favor de MFM↓) 1 estudio, 497 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 1,66 (0,86-3,10) (b) (a favor de MFM) 1 estudio, 497 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 0,50 (0,14-2,57) (b) (a favor de TAC) 1 estudio,; 289 pacientes ⊕○○○ Muy baja			OR: 1,32 0,41-4,23 p=0,8581 (a favor de CIC) 1 estudio, 448 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM↓vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+ MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC +AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS +TAC
Neoplasias (4 años)									OR:1,83 (0,16-20,76) (b) (a favor de MFS) 1 estudio,116 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Diabetes mellitus post trasplante (1 año)				OR: 0,76 (0,29- 1,96) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 265 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 0,86 (0,05-14,82) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 45 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,87 (0,24-3,16) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 80 pacientes ⊕○○○ Muy baja		OR: 2,16 (1,13- 4,14) (b) (a favor de CIC) 5 estudios, 966 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR:1,05 (0,33-3,36) (b) (a favor de MFS) 1 estudio,116 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Diabetes mellitus post trasplante (2 años)								OR: 2,45 (0,72- 8,24) p=0,1360 (a favor de CIC) 1 estudio, 557 pacientes ⊕⊕○○ Baja	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación ICN+Antimetabolito								
	Esquemas combinados								
	CIC+MFM vs CIC+AZA	CIC+MFM↓vs CIC+AZA	CIC+AZA vs CIC+MFM	TAC+MFM vs CIC+AZA	TAC+MFM vs CIC+MFM	TAC+ MFM vs SIR+MFM	TAC+MFS vs SIR+MFS	TAC +AZA vs CIC+AZA	MFM+TAC vs MFS +TAC
Diabetes mellitus post trasplante (3 años)				OR: 1,30 (0,62-2,59) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 289 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 2,04 (0,80-5,17) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 113 pacientes ⊕⊕○○ Baja				
Diabetes mellitus post trasplante (4 años)								OR: 2,81 0,81-9,75 p=0,089 (a favor de CIC) 1 estudio, 448 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR:1,59 (0,60-4,19) (b) (a favor de MFS) 1 estudio,116 pacientes ⊕⊕○○ Baja

Abreviaturas: CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; AZA: Azatioprina; TAC: Tacrolimus; SIR: Sirolimus; MFS: Micofenolato de sodio

Fuente: Elaboración propia

Referencias: a. Wang, 2018; b. Jones-Hughes, 2016; c.Saengram, 2018

Pese a que se encontró información relacionada con el uso de TAC-LI (tacrolimus de liberación inmediata y TAC-LE tacrolimus de liberación extendida) esta no hará parte del posicionamiento dado que no se tenía previsto el uso de esas presentaciones, como tampoco el uso de diferentes dosis o tiempos de manejo de MFM y TAC.

- imTOR + ICN e imTOR + AntMet

Este grupo incluyó 9 comparaciones (ver Figura 9) evaluadas en los estudios de Jones-Hughes et al, 2016 y Montero et al, 2019. Los desenlaces de efectividad tales como rechazo y TFG fueron significativos y con baja calidad de la evidencia; específicamente la menor probabilidad de rechazo a 1 año estuvo a favor de CIC+MFS, mientras que una mejor TFG a 1 año estuvo a favor de SIR+TAC y la TFG a 3 años y a 5 años lo fue a favor de CIC+MFM. La pérdida del injerto a 1 año fue menos probable en el grupo de MFM+TAC y aunque no fue significativo la calidad de la evidencia fue moderada.

El análisis con respecto a desenlaces de seguridad, muestra que la combinación CIC+MFS tiene menor probabilidad de desarrollar hipercolesterolemia e hipetrigliceridemia al año post TR cuando se compara contra EVE+CIC y la evidencia es significativa y la certeza en la evidencia es moderada. La probabilidad de sufrir infecciones o infección por CMV, es menor en el grupo de MFM+SIR cuando se compara contra CIC+MFM, siendo significativa su diferencia y con moderada calidad de la evidencia. Al comparar EVE↓↑+CIC vs CIC+MFM el grupo de EVE↓↑+CIC tiene menor probabilidad de sufrir infección por CMV a un año siendo significativo y con moderada calidad de la evidencia, mientras que el grupo de CIC+MFM tiene menor probabilidad de desarrollar diabetes mellitus al año post TR.

Para la combinación EVE+CIC vs CIC+MFS la probabilidad de presentar la diarrea, neoplasias y diabetes mellitus a 3 años fue menor en el grupo CIC+MFS aunque las diferencias no fueron significativa pero hubo una moderada certeza en la evidencia; por otro lado, la probabilidad de desarrollar infecciones a tres años o tener rechazo a un año post TR fue menor en el grupo de EVE+CIC con moderada certeza en la evidencia.

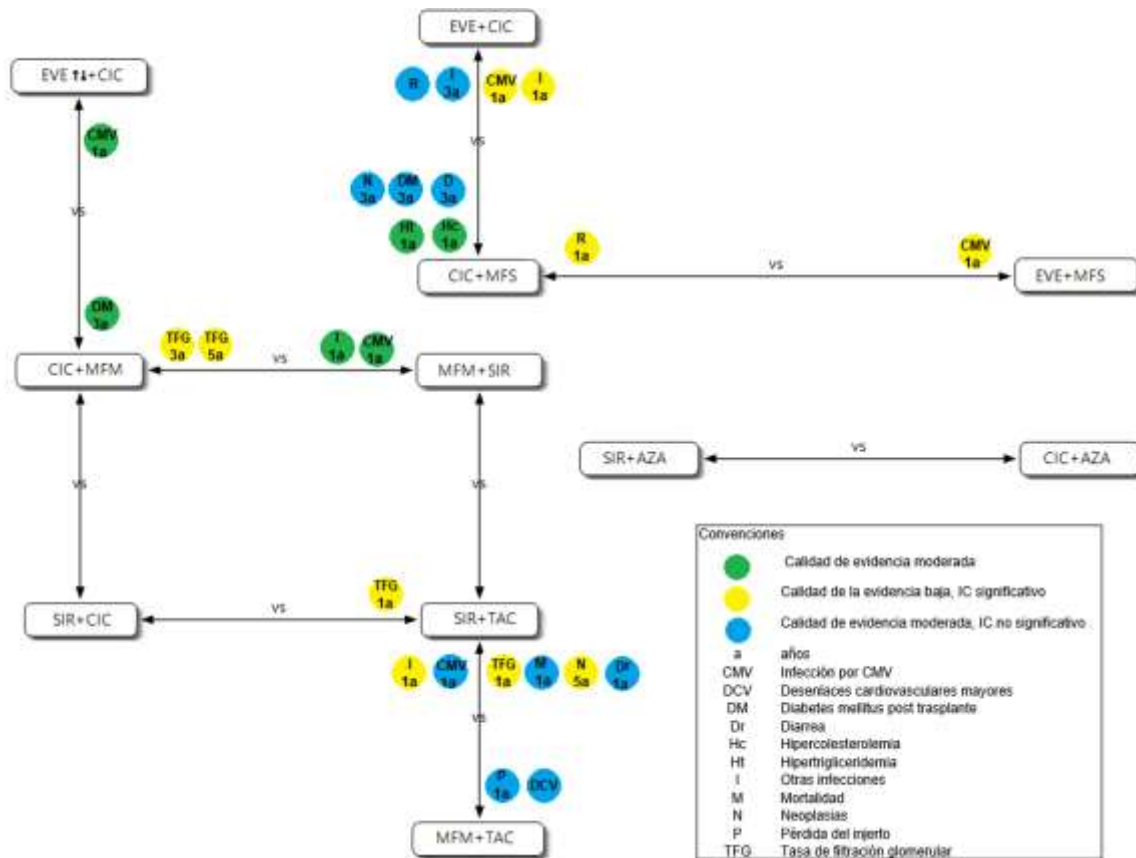
Finalmente, al comparar SIR+TAC vs MFM+TAC el grupo de SIR+TAC tuvo una menor probabilidad de tener infección por CMV, diabetes mellitus y diarrea a un año post TR con una moderada certeza en la evidencia pero sin diferencias significativas; mientras que los que recibieron MFM+TAC tuvieron una menor probabilidad de pérdida del injerto y de presentar diarrea al año post TR con moderada certeza en la evidencia pero sin diferencias significativas.

En general se observa que las combinaciones con imTOR tienen mas riesgo de desarrollo de eventos adversos y menor probabilidad de desarrollo de infecciones.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Los detalles de las medidas estadísticas para cada una de las comparaciones pueden ser revisadas en la tabla de síntesis (ver Tabla 106)

Figura 9. Resumen efectividad y seguridad de imTOR+ICN e imTOR+AntMet



Abreviaturas: CIC: ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; AZA: Azatioprina; TAC: Tacrolimus; SIR: Sirolimus; MFS: Micofenolato de sodio; SIR: Sirolimus; IC: Intervalo de confianza

Fuente: Elaboración propia

Tabla 106. Resumen efectividad y seguridad para imTOR + ICN e imTOR + AntMet

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
Efectividad – Críticos										
Rechazo (1 año)	OR:1,01 (0,68-1,48) (b) (a favor de MFS) 3 estudios, 737 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR:0,88 (0,74-1,05) (d) (a favor de EVE) 9 estudios, 226 2 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	OR:0,84 (0,60-1,16) (b) (a favor de EVE) 3 estudios, 901 pacientes ⊕⊕○○○Baja	OR:1,00 (0,23-4,24) (b) Frecuencia en SIR+CIC: 8% Frecuencia en MFM+CIC: 8% 1 estudio, 100 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR:1,21 (0,56-2,60) (b) (a favor de MMF) 3 estudios, 332 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR:0,73; (0,47-1,16) (d) (a favor de SRL) 5 estudios, 601 paciente ⊕⊕○○ Baja	OR:1,45 (0,57-3,74) (b) (a favor de MFM) 1 estudio, 132 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 0,48 (0,08-2,74) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 100 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR:1,29 (0,816-2,04) (b) (a favor de CIC) 7 estudios, 678 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 3,06 (1,43-6,56) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 202 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Rechazo (2 años)		RR:0,96 (0,81-1,14) (d) (a favor de EVE) 6 estudios, 1847 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta				RR:1,46; (0,74-2,88) (d) (a favor de MPA) 2 estudios, 200 pacientes ⊕⊕○○ Baja				

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC		TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA
Rechazo (5 años)								OR:0,77 (0,37-1,63) (b) (a favor de SIR) 2 estudios, 206 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Supervivencia del injerto (1 año)										OR: 0,32 (0,032- 3,26) (b) (a favor de SIR) 1 estudio, 83 paciente s ⊕⊕○○ Baja

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
Pérdida del injerto (1 año)	OR:0,65 (0,15-2,87) (b) (a favor de EVE) 3 estudios, 73 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,93 (0,26-3,39) (b) (a favor de EVE) 3 estudios, 901 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR:1,53 (0,24-9,59) (b) (a favor de MMF) 2 estudios, 190 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 1,43 (0,44-4,66) (b) (a favor de MMF) 4 estudios, 643 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,68 (0,71-4) (d) (a favor de MFM) 5 estudios, 862 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		OR: 0,68 (0,16-2,90) (b) (a favor de TAC) 2 estudios, 141 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR:1,06 (0,44-2,56) (b) (a favor de CIC) 7 estudios, 67 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR:NC (b) Frecuencia en EVE+MFS: 0% Frecuencia en CIC+MFS: 0% 1 estudio, 202 pacientes ⊕⊕○○ Baja	
Pérdida del injerto (2 años)					RR:1,41; (0,69-2,87) (d) (a favor de MFM) 3 estudios, 332 pacientes ⊕⊕○○ Baja					

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
		2 estudios, 674 pacientes ⊕⊕○○ Baja								
TFG (3 años)			DM: -0,090 ml/min/1,72 m ² ; (-0,29-0,11) (b) (a favor de MMF) 1 estudio, ⊕⊕○○ Baja		DM: -9,83 mL/kg/1.73m ² (-26,86-7,19) (d) (a favor de MFM) 2 estudios, 167 pacientes ⊕○○○ Muy baja	DS: no reportada (b) (a favor de SIR) 1 estudio, ⊕○○○ Muy baja		DMP: 10 ml/min/1,72 m ² (1,38-18,62) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 100 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
TFG (5 años)								DMP: 9,10 ml/min/1,72 m ² (1,68-16,526) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 145 pacientes ⊕⊕○○ Baja		

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
		⊕⊕○○ Baja	⊕○○○Mu y baja		⊕○○○ Muy baja	132 pacientes				
Mortalidad (5 años)				OR:1,00 (0,36-2,77) (b) Frecuencia SIR+CIC: 18% Frecuencia MFM+CIC: 18% 1 estudio, 100 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,87 (0,31-2,47) (a favor de MFM) 1 estudio, 100 pacientes ⊕○○○ Muy baja		OR:1,0 (0,36- 2,77) (b) 1 estudio, ⊕○○○ Muy baja	OR:1,15 (0,42-3,13) (b) (a favor de CIC) 2 estudios, 206 pacientes ⊕⊕○○ Baja		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
<p>Infección por CMV (1 año)</p>	<p>RR:0,31 (0,17-0,37) (d) (a favor de EVE)</p> <p>6 estudios, 1053 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p>	<p>EVE ↓+CIC vs MFM+CIC OR: 0,22 (0,10-0,46) (b) (a favor de EVE ↓)</p> <p>1 estudio, 588 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado</p> <p>EVE ↑+CIC vs MFM+CIC OR: 0,34 (0,18-0,64) (b) (a favor de EVE ↑)</p> <p>1 estudio, 588 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado</p> <p>OR:0,09 (0,02-0,35) (b) (a favor de EVE ↓)</p>		<p>OR:1,00 (0,29-3,34) (b)</p> <p>Frecuencia SIR+TAC: 12%</p> <p>Frecuencia MFM+TAC: 12%</p> <p>1 estudio,; 100 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p>	<p>RR:0,62 (0,16-2,39) (d) (a favor de SIR)</p> <p>2 estudios, 461 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado</p>			<p>OR:0,32 (0,18-0,56) (b) (a favor de SIR)</p> <p>6 estudios, 658 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado</p>	<p>OR: 0.41 (0.23-0.72) (b) (a favor de EVE)</p> <p>1 estudio, 502 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado</p>	<p>OR: 1.27 (0,35-4.53) (b) (a favor de CIC)</p> <p>1 estudio, 83 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p>

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
			1 estudio, 122 pacientes ⊕○○○ Muy baja							
Infección por CMV (3 años)					OR:1,22 (0,07-20,23) (b) (a favor de MFM) 1 estudio.; 82 pacientes ⊕○○○ Muy baja					

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
Infección por CMV (5 años)							OR:1,0 (0,46-2,15) (b) (a favor de SIR) 2 estudios, 120pacientes ⊕⊕○○ Baja			
Otras infecciones (6 meses)				OR:0,83 (0,61-1,14) (b) (a favor de SIR) 1 estudio, 634 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado						
Otras infecciones (1 año)	RR:0,91 (0,84-0,99) (d) (a favor de EVE) 3 estudios,947 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	OR:0,31 (0,09-1,06) (b) (a favor de EVE) ⊕○○○ Muy baja 1 estudio, 122 pacientes	Ni reportado No evaluado (b)	RR:0,81 (0,69-0,95) (d) (a favor de SIR) 3 estudios, 806 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		OR:1,33 (0,25-6,88) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 41 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR:0,37 (0,19-0,69) (b) (a favor de SIR) 1 estudio, 140 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	OR: 1.41 (0,99-2.01) (b) (a favor de CIC) 2 estudios, 502 pacientes ⊕⊕○○ Baja		

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
Otras infecciones (2 años)								OR: 1,11 (0,64-1,93) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 300 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Otras infecciones (3 años)		RR:0,96 (0,87-1,06) (d) (a favor de EVE) 2 estudios, 588 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado								
Otras infecciones (5 años)							OR: 0,72 (0,26-1,97) (b) (a favor de SIR) 1 estudio, 61 pacientes ⊕⊕○○ Baja			

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet										
	Esquemas combinados										
	EVE+CIC vs MFS+CIC		EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC		TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA
Neoplasias (1 año)	OR: NC (b) (a favor de EVE) 1 estudio, 106 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR:0,51 (0,24-1) (d) (a favor de EVE) 3 estudios, 947 pacientes ⊕⊕○○Baja		OR:NC (b) Frecuencia SIR+CIC: 5,3% Frecuencia MFM+CIC: 0% 1 estudio,; 113 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR:1,93 (0,17-21,45) (b) (a favor de MFM) 2 estudios, 461 pacientes ⊕○○○ Muy baja	RR: 1,46 (0,42-5,1) (d) (a favor de MFM) ⊕○○○ Muy baja 2 estudios, 479 pacientes			OR:0,42 (0,10-1,67) (b) (a favor de SIR) 4 estudios, 56 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,98 (0,13-7,0) (b) (a favoe de EVE) 1 estudio, 202 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: NR (b) (a favor de SIR) 1 estudio, 83 paciente s ⊕⊕○○ Baja
Neoplasias (2 años)							OR: NC (b) Frecuencia TAC+SIR: 0 % Frecuencia MFM+SIR: 0 % ⊕○○○ Muy baja 1 estudio, 130 pacientes				

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
Neoplasias (3 años)		<p>RR: 3,12 (0,56-17,53) (d) (a favor de MFS)</p> <p>4 estudios, 1171 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado</p>	<p>EVE ↓+CIC vs MFM+CIC OR: 0,91 (0,48-1,72) (b) (a favor de EVE ↓)</p> <p>2 estudios, 1.171 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p> <p>EVE ↑+CIC vs MFM+CIC OR: 0,89 (0,46-1,70) (b) (a favor de EVE ↑)</p> <p>2 estudios, 1.171 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p>						<p>OR: 0,65 (0,20-2,11) (b) (a favor de EVE)</p> <p>1 estudio, 300 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p>	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
Neoplasias (4 años)						OR: NC (b) Frecuenci a TAC+SIR: 0 % Frecuenci a MFM+SIR: 0 % ⊕○○○ Muy baja 1 estudio, 130 pacientes		OR:0,65 (0,22-1,90) (b) (a favor de SIR) 1 estudio,; 193 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Neoplasias (5 años)						RR:0,2 (0,05-0,87) (d) (a favor de SIR) 1 estudio, 100 pacientes ⊕○○○ Muy baja		OR:0,44 (0,17-1,14) (b) (a favor de SIR) 2 estudios, 192 pacientes ⊕⊕○○ Baja		

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet										
	Esquemas combinados										
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA		
Neoplasia solo DLP (1 año)	RR:3 (0,12-72,23) (d) (a favor de MFS) 1 estudio, 122 pacientes ⊕⊕○○ Baja			RR:2,93 (0,12-71,36) (d) (a favor de MFM) 1 estudio, 328 pacientes ⊕○○○ Muy baja							
Neoplasia solo DLP (5 años)				RR:1,00 (0,06-15,55) (d) (a favor de ND) 1 estudio, 100 pacientes ⊕○○○ Muy baja							
Diabetes mellitus post trasplante (1 año)	RR:1,02 (0,67-1,55) (d) (a favor de MFS) 4 estudios, 1152 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR:2,50 (0,61-10,19) (b) (a favor de MFM) 1 estudio, 122 pacientes ⊕○○○ Muy baja		OR: 1,36 (0,68-2,78) (b) (a favor de MFM) 3 estudios, 499 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,27 (0,78-2,07) (d) (a favor de MFM) 4 estudios, 656 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	OR: 1,50 (0,67-3,46) (b) (a favor de MFM) 1 estudio, 130 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR:0,95 (0,05-16,29) (b) (a favor de TAC) 1 estudio, 41 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR:1,80 (0,84-3,86) (b) (a favor de CIC) 5 estudios, 597 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,61 (0,10-3,75) (b) (a favor de EVE) 1 estudio, 300 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 1,00 (0,06-16,53) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 83	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
										pacientes ⊕⊕○○ Baja
Diabetes mellitus post trasplante (2 años)			OR:0,46 (0,08-2,42) (b) (a favor de SIR) 1 estudio, 113 pacientes ⊕⊕○○Baja					OR:0,4 (0,03-5,24) (b) (a favor de SIR) 1 estudio, 20 pacientes ⊕⊕○○ Baja		

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
Diabetes mellitus post trasplante (3 años)		RR:1,69 (0,91-3,13) (d) (a favor de MFS) 2 estudios, 784 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	EVE ↓+CIC vs MFM+CIC OR: 1,20 (0,52-2,76) (b) (a favor de MFM) 3 estudios, 588 pacientes ⊕○○○ Muy baja EVE ↑+CIC vs MFM+CIC OR:2,43 (1,61-5,08) (b) (a favor de MFM) 3 estudios, 588 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		OR: 2,51 (0,21-28,8) (b) (a favor de MFM) 1 estudio, 82 pacientes ⊕○○○ Muy baja	RR: 1,81 (0,87-3,79) (d) (a favor de MFM) ⊕⊕○○ Baja 3 estudios, 259 pacientes				
Diabetes mellitus post trasplante (4 años)					OR: 1,26 (0,58-2,75) (b) (a favor de MFM) ⊕○○○		OR:3,73 (0,75-18,46) (b) (a favor de CIC) 1 estudio,			

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
						Muy baja 1 estudio, 130 pacientes		193 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Hipercolesterolemia (1 año)		RR:1,5 (1,22-1,84) (d) (a favor de MFS) 5 estudios, 1535 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado			RR:1,49 (0,42-5,29) (d) (a favor de MFM) 3 estudios, 343 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado					
Hipercolesterolemia (3 años)					RR:1,40 (0,8-2,47) (d) (a favor de MFM) estudios,57 pacientes ⊕○○○ Muy baja					
Hipetrigliceridemia (1 año)		RR:1,21 (1,08-1,35) (d) (a favor de MFS) 4 estudios, 1413 pacientes			RR:2,08 (0,9-4,79) (d) (a favor de MFM) 2 estudios,428 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado					

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
		⊕⊕⊕○ Moderado								
Anemia (1 año)		RR:0,99 (0,83-1,18) (d) (a favor de EVE) 5 estudios, 1535 pacientes ⊕○○○ Muy baja								
Anemia (2 años)		RR:1,20 (0,97-1,49) (d) (a favor de EVE) 6 estudios, 1535 pacientes ⊕⊕○○ Baja								
Anemia (3 años)					RR:0,91 (0,35-2,39) (d) (a favor de SRL) 1 estudio, 82 pacientes					

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
		pacientes ⊕⊕○○ Baja								
Trombocitopenia (2 años)		RR:1,65 (0,97-2,81) (d) (a favor de MFS) 4 estudios, 1413 pacientes ⊕⊕○○ Baja								
Desenlaces Cardio Vasculares					RR:1,20 (0,31-4,62) (d) (a favor de MFM) 3 estudios,612 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado					

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
HTA (1 año)		RR:0,98 (0,85-1,12) (d) (a favor de EVE) 4 estudios, 1882 pacientes ⊕⊕○○ Baja								
HTA (3 año)		RR:1,21 (0,93-1,58) (d) (a favor de MFS) 2 estudios, 779 pacientes ⊕⊕○○ Baja								
Diarrea (1 año)					RR:0,66 (0,11-4,01) (d) (a favor de SIR) 2 estudios, 251 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado					

Desenlaces	Comparación imTOR+ICN e imTOR+AntMet									
	Esquemas combinados									
	EVE+CIC vs MFS+CIC	EVE ↑↓+CIC vs MFM+CIC	SIR+CIC vs MFM+CIC	SIR+TAC vs MFM+TAC	TAC+SIR vs MFM+SIR	TAC+SIR vs CIC+SIR	SIR+MFM vs CIC+MFM	EVE+MFS vs CIC+MFS	SIR+AZA vs CIC+AZA	
Diarrea (3 años)		RR:1,18 (0,96-1,46) (d) (a favor de MFS) 4 estudios, 1171 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado								

Abreviaturas: CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; AZA: Azatioprina; TAC: Tacrolimus; SIR: Sirolimus; MFS: Micofenolato de sodio; SIR: Sirolimus; EVE: Everolimus

Fuente: Elaboración propia

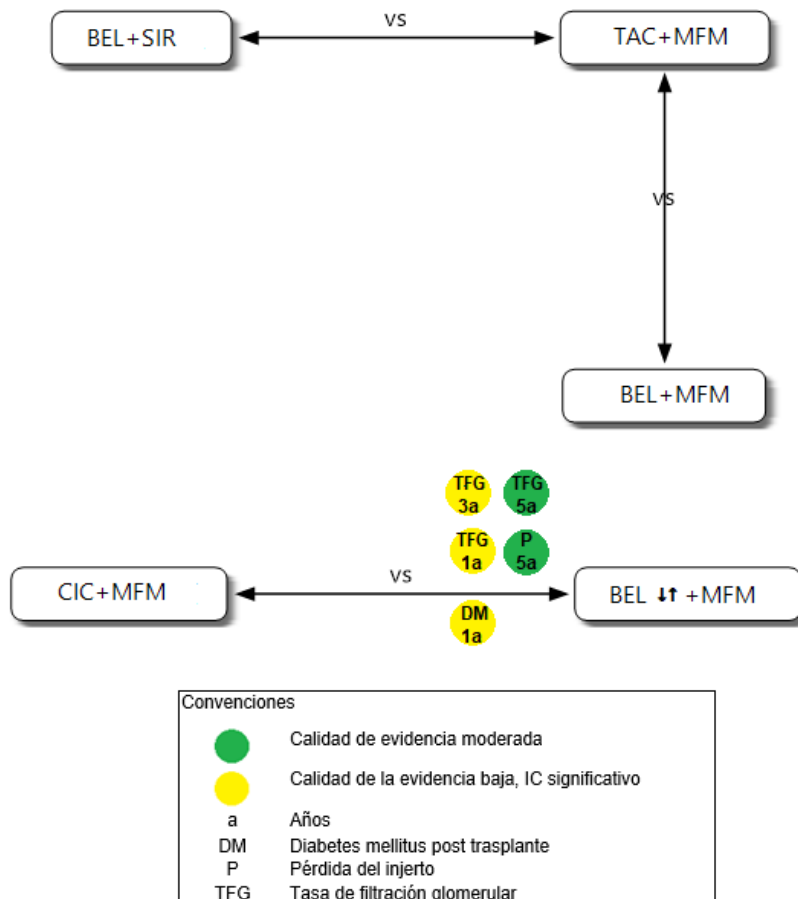
Referencias: b. Jones-Hughes, 2016; d. Montero, 2019

Comparación entre Bloqueador de coestimulación células T+AntMet o imTOR

En este grupo se incluyeron tres comparaciones (ver Figura 10) evaluadas en el estudio de Jones-Hughes, et al 2016. La evidencia muestra que la combinación que tuvo desenlaces a favor fue BEL ↓↑+MFM; específicamente, la probabilidad de tener una mejor TFG y una menor probabilidad de pérdida del injerto a 5 años fue significativa y tuvo una moderada certeza en la evidencia (ver Tabla 107). Por otro lado, la probabilidad de tener una mejor TFG al año y a los tres años post TR, así como una probabilidad de desarrollar diabetes mellitis al años post TR aunque fue significativa tuvo una baja certeza en la evidencia (ver Tabla 107).

Las otras combinaciones comparadas en este grupo no mostraron diferencia significativa y hubo baja o muy baja certeza de la evidencia para los desenlaces de efectividad y seguridad reportados.

Figura 10. Resumen efectividad y seguridad de bloqueador de coestimulador de células T + Ant o imTOR



Abreviaturas: BEL: Belatacept; CIC: ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus; SIR: Sirolimus; IC: Intervalo de confianza

Fuente: Elaboración propia

Tabla 107. Resumen efectividad y seguridad para bloqueador de coestimulación células T+Antimetabolito o imTOR

Desenlaces	Comparación entre Bloqueador de coestimulación células T+Antimetabolito o imTOR		
	Esquemas combinados		
	BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM	BEL+MFM vs TAC+MFM	BEL+SIR vs TAC+MFM
Efectividad - Críticos			
Rechazo (1 año)	OR: 1,53 (0,78-3,02) (b) (a favor de CIC) 3 estudios, 1.080 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 5,17 (0,56-47,15) (b) (a favor de TAC+MFM) 1 estudio, 89 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 1,16 (0,06-19,52) (b) (a favor de BEL+SIR) 1 estudio, 89 pacientes ⊕○○○ Muy baja
Pérdida del injerto (1 año)	OR: 0,74 (0,427-1,31) (b) (a favor de BEL) 3 estudios, 950 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: NC (b) (a favor de TAC+MFM) 1 estudio, 89 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: NC (b) (a favor de TAC+MFM) 1 estudio, 89 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Pérdida del injerto (5 años)	OR: 0,40 (0,19-0,84) (b) (a favor de BEL) 2 estudios, 647 pacientes, ⊕⊕⊕○ Moderado		
TFG (1 año)	DMP: 7,83 ml/min/1,72 m2 (1,57-14,10) (b) (a favor de BEL) 3 estudios, 950 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
TFG (3 años)	DMP: 16,08 ml/min/1,72 m2 (5,56-26,56) (b) (a favor de BEL) 2 estudios, 806 pacientes ⊕⊕○○ Baja		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación entre Bloqueador de coestimulación células T+Antimetabolito o imTOR		
	Esquemas combinados		
	BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM	BEL+MFM vs TAC+MFM	BEL+SIR vs TAC+MFM
TFG (5 años)	DMP: 23,40 ml/min/1,72 m2 (20,04-26,76) (b) (a favor de BEL) 1 estudio, 447 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		
Seguridad - Críticos			
Mortalidad (1 año)	OR: 0,47 (0,20-1,08) (b) (a favor de BEL) 3 estudios, 950 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: NC (b) (a favor de BEL+SIR) 1 estudio, 89 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: NC (b) (a favor de TAC+MFM) 1 estudio, 89 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Mortalidad (5 años)	OR: 0,71 (0,40-1,29) (b) (a favor de BEL) 2 estudios, 647 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Infección por CMV (1 año)	BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR:1,06 (0,68-1,65) (b) (a favor de CIC) 3 estudios, 1.427 pacientes ⊕⊕○○ Baja BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR:0,92 (0,59-1,459) (b) (a favor de BEL) 3 estudios, 1.427 pacientes ⊕○○○ Muy baja	OR: 0,43 (0,03-5,08) (b) (a favor de BEL+MFM) 1 estudio, 89 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 0,78 (0,04-13,11) (b) (a favor de BEL+SIR) 1 estudio, 89 pacientes ⊕○○○ Muy baja

Desenlaces	Comparación entre Bloqueador de coestimulación células T+Antimetabolito o imTOR		
	Esquemas combinados		
	BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM	BEL+MFM vs TAC+MFM	BEL+SIR vs TAC+MFM
Infección por CMV (3 años)	<p>BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR: 0,94 (0,63-1,42) (b) (a favor de BEL) 2 estudios, 1.209 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p> <p>BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR: 0,96 (0,64-1,44) (b) (a favor de BEL) 2 estudios, 1.209 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p>		
Infección por CMV (5 años)	<p>BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR:1,02 (0,22-4,71) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 304 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p> <p>BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR:1,12 (0,23-5,14) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 304 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p>		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación entre Bloqueador de coestimulación células T+Antimetabolito o imTOR		
	Esquemas combinados		
	BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM	BEL+MFM vs TAC+MFM	BEL+SIR vs TAC+MFM
Otras infecciones (1 año)	<p>BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR: 0,93 (0,65-1,33) (b) (a favor de BEL) 2 estudios, 884 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p> <p>BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR: 0,91 (0,64-1,30) (b) (a favor de BEL) 2 estudios, 884 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p>	<p>OR: 1,85 (0,60-5,73) (b) (a favor de TAC+MFM) 1 estudio, 89 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p>	<p>OR: 1,11 (0,32-3,83) (b) (a favor de TAC+MFM) 1 estudio, 89 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p>
Otras infecciones (3 años)	<p>BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR: 1,09 (0,76-1,55) (b) (a favor de BEL) 2 estudios, 2.209 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p> <p>BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR: 0,91 (0,65-1,29) (b) (a favor de CIC) 2 estudios, 2.209 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p>		

Desenlaces	Comparación entre Bloqueador de coestimulación células T+Antimetabolito o imTOR		
	Esquemas combinados		
	BEL↓↑+MFM vs CIC+MFM	BEL+MFM vs TAC+MFM	BEL+SIR vs TAC+MFM
Neoplasias (1 año)	<p>BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR: 0,89 (0,34-2,34) (b) (a favor de BEL) 3 estudios, 1424 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p> <p>BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR: 1,23 (0,50-2,96) (b) (a favor de CIC) 3 estudios, 1424 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p>	<p>OR: NC (b) (a favor de BEL+MFM) 1 estudio, 89 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p>	<p>OR: 1,16 (0,06-19,52) (b) (a favor de BEL+MFM) 1 estudio, 89 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p>
Neoplasias (3 años)	<p>BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR: 0,80 (0,46-1,38) (b) (a favor de BEL) 2 estudios, 1.210 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p> <p>BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR: 1,11 (0,67-1,85) (b) (a favor de CIC) 2 estudios, 1.210 pacientes ⊕○○○ Muy baja</p>		
Neoplasias (5 años)	<p>BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR: 0,66 (0,34-1,28) (b) (a favor de BEL) 1 estudio, 741 pacientes ⊕⊕○○ Baja</p> <p>BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR: 0,76 (0,39-1,45) (b) (a favor de BEL)</p>		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Comparación entre Bloqueador de coestimulación células T+Antimetabolito o imTOR		
	Esquemas combinados		
	BEL↓+MFM vs CIC+MFM	BEL+MFM vs TAC+MFM	BEL+SIR vs TAC+MFM
	1 estudio, 741 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Diabetes mellitus post trasplante (1 año)	BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR: 0,43 (0,22-0,82) (b) (a favor de BEL) 3 estudios, 949 pacientes ⊕⊕○○ Baja BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR: 0,43 (0,23-0,81) (b) (a favor de BEL) 3 estudios, 950 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: NC (b) (a favor de BEL+MFM) estudio, 89 pacientes ⊕⊕○○ Baja	OR: 2,4 (0,20-28,3) (b) (a favor de TAC+MFM) estudio, 89 pacientes ⊕○○○ Muy baja
Diabetes mellitus post trasplante (3 años)	BEL↓+MFM vs CIC+MFM OR: 2,29 (0,97-5,10) (b) (a favor de CIC) 1 estudio, 543 pacientes ⊕○○○ Muy baja BEL↑+MFM vs CIC+MFM OR: 1,0 (0,38) (b) (a favor de BEL) 1 estudio, 543 pacientes ⊕○○○ Muy baja		

Abreviaturas: BEL: Belatacept; CIC: Ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus; SIR: Sirolimus;

Fuente: Elaboración propia

Referencias: b. Jones-Hughes, 2016.

Comparación entre Grupos Terapéuticos

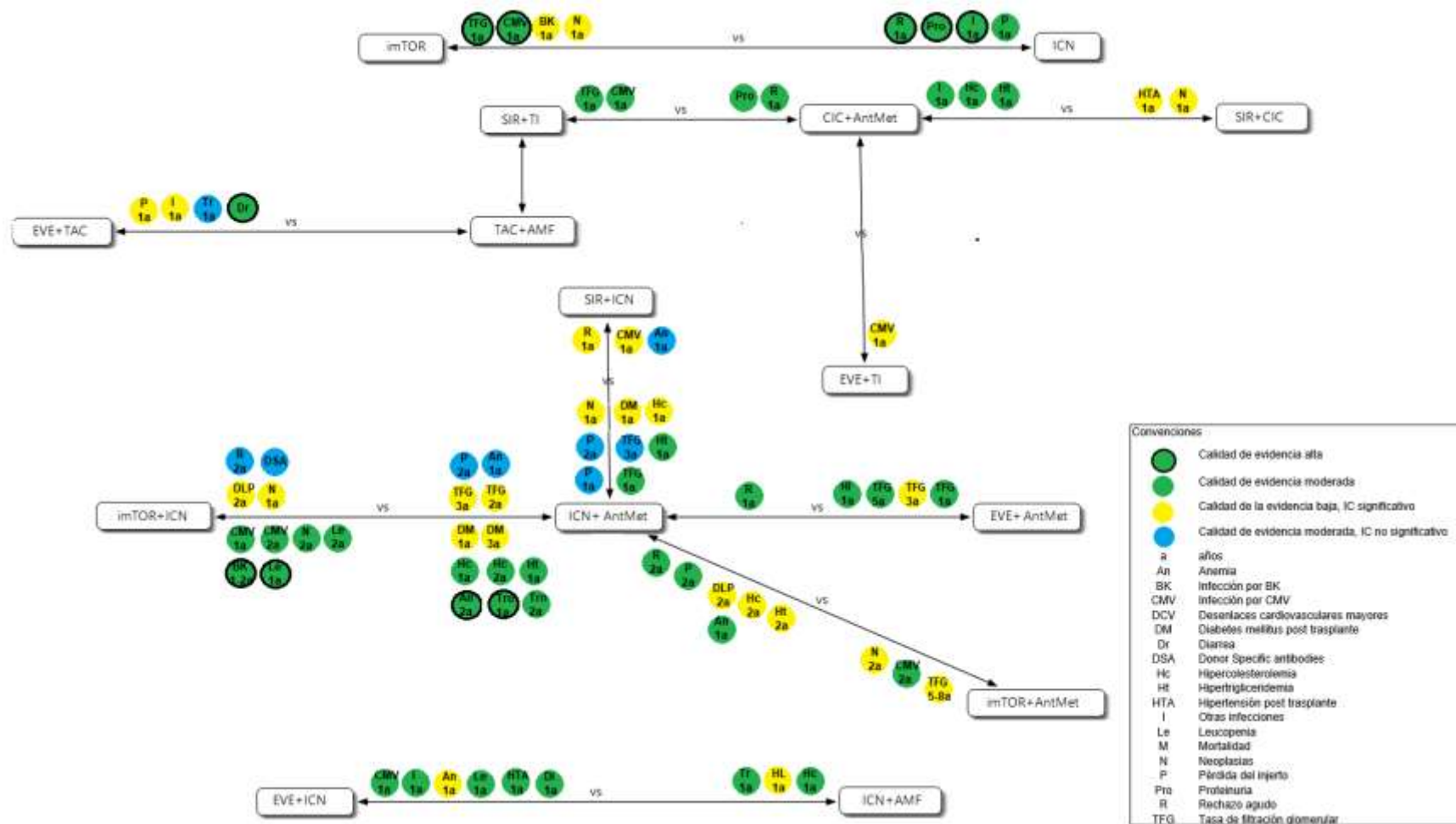
La Figura 11 y la Tabla 108, muestran el resumen de los resultados de efectividad y seguridad de las diferentes comparaciones entre grupos terapéuticos y algunos análisis del uso de un imTOR o un ICN específico combinado con medicamentos de otros grupos terapéuticos. Si bien en este posicionamiento se van a tener en cuenta combinaciones de medicamentos, la información de esta sección brinda soporte de la calidad de evidencia basada en estudios que reportan más desenlaces de seguridad provenientes de un mayor número de estudios agrupados en RSL y MA con fecha de publicación entre el 2018 y 2019 y ayudar a reforzar el uso prioritario de medicamentos del grupo farmacológico con mayor evidencia y de mejor calidad.

La evidencia significativa con mayor certeza en la evidencia se obtuvo para la comparación entre terapias basadas en imTOR vs terapias basadas en ICN, mostrando que el grupo de ICN tiene un menor riesgo de presentar rechazo a 1 año (RR: 1,39; IC95%:1,09-1,77, a favor de ICN), proteinuria (RR: 2,35; IC95%: 1,52-3,64, a favor de ICN, infecciones a un año (RR: 1,08; IC95%:1,02-1,15, a favor de ICN) con una alta certeza en la evidencia, así como menor riesgo de tener pérdida del injerto (RR: 1,10; IC95%:0,74-1,65 a favor de ICN) con una moderada certeza en la evidencia, mientras que el grupo de imTOR presenta mejor TFG a un año (DM: 4,07 ml/min 1,73m²; IC95%1,34-6,8, a favor de imTOR) y presentar infecciones por CMV a un año post TR (RR: 0,54; IC95%:0,41-0,72 a favor de imTOR) con una alta certeza de la evidencia y un menor riesgo de infecciones por BK (RR: 0,71; IC95%:0,40-1,25, a favor de imTOR) y desarrollo de neoplasias a un año del TR (RR: 0,70; IC95%: 0,49-0,99; a favor de imTOR), pero con una baja certeza en la evidencia.

El análisis de comparación ICN+AntMet comparada imTOR+AntMet, imTOR+ ICN, SIR+ICN y EVE+AntMet, muestra diferencias significativas y una alta certeza en la evidencia a favor de ICN para tener menor riesgo de presentar anemia a un años post TR, trombocitopenia al año y a los dos años post TR; y un menor riesgo de hacer rechazo al año y dos años post TR, de perder el injerto al año post TR, de desarrollar hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia al año y dos años post TR, así como la oportunidad de tener una mejor TFG, con moderada certeza en la evidencia. Finalmente, aunque con baja certeza en la evidencia, el grupo de ICN mostró mejores TFG a los dos y tres años post TR, menor riesgo de desarrollar diabetes al año y tres años post TR, menor riesgo de tener hpercolesterolemia al año y dos años post TR e hipertrigliceridemia a los dos años post TR y un menor riesgo de desarrollar neoplasias y tener desordenes linfoproliferativos.

El grupo imTOR+ ICN tuvo a favor y con una alta certeza de la evidencia un menor riesgo de desarrollo de infecciones por BK, presentar leucopenia al año post TR, y con moderada certeza de la evidencia un menor riesgo de tener infecciones por CMV y desarrollar neoplasias. El desarrollo de DSA pos TR aunque no fue significativo en este grupo tuvo una moderada certeza en la evidencia.

Figura 11. Resumen de efectividad y seguridad de grupos terapéuticos



Abreviaturas: BEL: Belatacept; CIC: ciclosporina; MFM: Micofenolato de mofetilo; TAC: Tacrolimus; SIR: Sirolimus; IC: Intervalo de confianza

Fuente: Elaboración propia

Tabla 108. Resumen de efectividad y seguridad de grupos terapéuticos

Desenlaces	Grupos terapéuticos												
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM		
Efectividad - Críticos													
Rechazo (1 año)	RR: 1,39 (1,09-1,77)(g) (a favor de ICN) 19 estudios, 3921 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta	RR: 1,32 (1,4-1,53)(g) (a favor de CIC) 9 estudios, 1693 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,55 (0,85-2,96)(g) (a favor de TAC) 5 estudios, 1554 pacientes ⊕○⊕○ Muy baja	RR: 2,56 (1,48-4,44)(g) (a favor de CIC) 3 estudios, 628 pacientes ⊕○⊕○ Muy baja		RR: 0,87 (0,68-1,11)(d) (a favor de imTOR) 10 estudios, 2918 pacientes ⊕○⊕○ Muy baja		RR: 1,82 (1,1-2,99)(i) (a favor de ICN) 8 estudios, 1274 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,16 (0,96-1,42)(j) (a favor de AMF) 11 estudios, 2238 pacientes ⊕⊕○⊕ Baja	RR: 1,02 (0,87-1,19)(d) (a favor de AMF) 14 estudios, 5187 pacientes ⊕⊕○⊕ Baja	RR: 0,71 (0,48-1,04)(d) (a favor de SIR) 7 estudios, 771 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,64 (0,31-1,34)(d) (a favor de SIR) 2 estudios, 170 pacientes ⊕⊕○⊕ Baja	RR: 1,1 (0,55-2,18)(d) (a favor de MFM) 4 estudios, 888 pacientes ⊕○⊕○ Muy baja
Rechazo (2 años)					RR: 1,6 (1,25-2,04)(h) (a favor de ICN) 15 estudios, 2708 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,09 (0,76-1,54)(d) (a favor de AntMet) 4 estudios, 420 pacientes ⊕⊕○⊕ Baja	RR: 0,95 (0,81-1,12)(h) (a favor de imTOR) 24 estudios, 10101 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,62 (0,67-3,92)(i) (a favor de ICN) 2 estudios, 502 pacientes ⊕⊕○⊕ Baja		RR: 0,96 (0,81-1,14)(d) (a favor de EVE) 6 estudios, 1847 pacientes ⊕⊕○⊕ Baja	RR: 0,92 (0,4-2,14)(d) (a favor de SIR) 3 estudios, 300 pacientes ⊕⊕○⊕ Baja		
Rechazo (3 años)							RR: 1,85 (0,94-3,65)(i) (a favor de ICN) 2 estudios, 393 pacientes ⊕⊕○⊕ Baja						

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos											
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM	
Supervivencia del injerto (1 año)	RR: 0,99 (0,98-1,00)(f) (a favor de imTOR) 7 estudios, ⊕⊕○○ Baja											
Pérdida del injerto (1 año)	RR: 1,10 (0,74-1,65)(g) (a favor de ICN) 17 estudios, 3.589 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderada					RR: 1,02 (0,74-1,4)(d) (a favor de AntMet) 20 estudios, 6251 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,43 (0,44-4,68)(i) (a favor de ICN) 8 estudios, 1.274 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,89 (0,63-1,24)(j) (a favor de EVE) 11 estudio, 2238 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,92 (0,64-1,32)(d) (a favor de EVE) 13 estudios, 5154 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,7 (0,81-3,54)(d) (a favor de AntMet) 7 estudios, 1097 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,74 (0,43-7,0)(d) (a favor de AntMet) 2 estudios, 253 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,37 (0,16-0,86)(d) (a favor de EVE) 4 estudios, 885 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Pérdida del injerto (2 años)					RR: 1,41 (1,11-1,18)(h) (a favor de ICN) 20 estudios, 3619 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		RR: 1,14 (0,93-1,4)(h) (a favor de AntMet) 27 estudios, 7626 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado			RR: 1,41 (0,69-2,87)(d) (a favor de AntMet) 3 estudios, 332 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		
Pérdida del injerto (3 años)							RR: 0,95 (0,14-6,64)(i) (a favor de EVE) 2 estudios, 502 pacientes ⊕⊕○○ Baja					

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos										
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM
Pérdida del injerto (5 años)							RR: 1,70 (0,51-5,70)(i) (a favor de ICN) 2 estudios, 393 pacientes ⊕⊕○○ Baja				
Pérdida del injerto (5-8 años)						RR: 1,08 (0,73-1,6)(h) (a favor de AntMet) 5 estudios, 791 pacientes ⊕○○○ Muy baja					
TFG (1 año)	DM: 4,07 mL/min/1,73m ² (1,34-6,8)(g) (a favor de imTOR) ⊕⊕⊕⊕ Alta 18 estudios, 3,768 pacientes	DM: 5,57 (1,07-10,07)(g) (a favor de SIR) 8 estudios, 1558 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	DM: -2,76 (-7,55-2,02)(g) (a favor de TAC) 5 estudios, 1481 pacientes ⊕○○○ Muy baja	DM: 5,82 (3,12-8,45)(g) (a favor de EVE) 3 estudios, 696 pacientes ⊕⊕○○ Baja	DM: -1,35 mL/kg/1.73m ² (d) fórmula MDRD (a favor de AntMet) 11 estudio, 3999 pacientes ⊕○○○ Muy baja DM: -4,29 mL/kg/1.73m ² (-8,91- 0,34)(d) fórmula Cockcroft - Gault (a favor de AntMet) 0 estudios, 2203 pacientes ⊕○○○ Muy baja	DM: 5,36 (2,32-8,39)(i) (a favor de EVE) 8 estudios, 1237 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	DME: 0,16 (-0,03 - 0,35)(j) 8 estudios, 1883 pacientes ⊕⊕○○ Baja	DM 0,78 mL/kg/1.73m ² (d) (a favor de AMF) Fórmula MDRD 9 estudios, 3815 pacientes ⊕⊕○○ Baja	DM: -10,14 mL/kg/1.73m ² (-17,55- -2,73)(d) (a favor de AntMet) Calculada con fórmula MDRD 2 estudios, 173 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	DM 0,2 mL/kg/1.73m ² (-5,58- 5,98)(d) p=0,95)(d) (a favor de MFM) Formula MDRD 4 estudios, 927 pacientes ⊕⊕○○ Baja	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos										
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM
TFG (2 años)					DM 2.2 mL/min (-1,29-5,68)(h) (a favor de imTOR) 15 estudios, 2983 pacientes ⊕○○○ Muy baja		DM: -2,89 mL/min (-4,91 - 0,88)(h) (a favor de AntMet) 25 estudios, 8099 pacientes ⊕○○○ Muy baja				
TFG (3 años)						DM: -9,83 mL/kg/1.73m2 (-26,86- 7,19)(d) Fórmula MDRD (a favor de AntMet) 2 estudios, 167 pacientes ⊕○○○ Muy baja DM: -10,57 mL/kg/1.73m (-18,47- -2,67)(d) (a favor de AntMet) Fórmula Cockcroft - Gault 4 estudios, 1013 pacientes ⊕○○○ Muy baja		DM: 6,65 (1,65- 11,70)(i) (a favor de EVE) 3 estudios, 483 pacientes ⊕⊕○○ Baja		DM: -9,83 mL/kg/1.73m2 (-26,86- 7,19)(d) p=0)(d) (a favor de AntMet) Calculada con fórmula MDRD 2 estudios, 167 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos										
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntiMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntiMet	imTOR+AntiMet vs ICN+AntiMet	imTOR+ICN vs AntiMet+ICN	EVE+AntiMet vs ICN+AntiMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntiMet	SIR+CIC vs CIC+AntiMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM
TFG (5 años)						DM: -7,21 mL/min (-19,5-5,08)(h) (a favor de AntiMet) 5 estudios, 534 pacientes ⊕○○○ Muy baja	DM: 6,50 (2,38-10,63)(i) (a favor de EVE) 2 estudios, 285 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado				
TFG (5-8 años)					DM 13,51 mL/min (6,94-20,08)(h) (a favor de imTOR) 2 estudios, 163 pacientes ⊕⊕○○ Baja						
Supervivencia del paciente (1 año)	RR: 1,00 (0,98-1,01)(f) 8 estudios, ⊕⊕○○ Baja										
Efectividad - Importantes											
Porcentaje de pacientes que desarrollan de novo DSA post trasplante						RR: 0,74 (0,46-1,19)(d) (a favor de imTOR) 4 estudios, 637 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado					
Seguridad - Críticos											

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos												
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM		
Mortalidad (1 año)						RR: 1,01 (0,74-1,38)(d) (a favor de imTOR) 21 estudio, 6387 pacientes ⊕⊕○○ Baja		RR: 0,70 (0,22-2,18)(i) (a favor de EVE) 5 estudios, 1.028 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,19 (0,69-2,08)(j) (a favor de AMF) 11 estudio, 2183 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,01 (0,7-1,46)(d) (a favor de AMF) 12 estudios, 5115 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,99 (0,55-1,8)(d) (a favor de SRL) 9 estudios, 1272 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,54 (0,41-5,74)(d) (a favor de AntMet) 3 estudios, 310 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,21 (0,51-2,87)(d) (a favor de EVE) 3 estudios, 846 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Mortalidad (2 años)					RR: 1,31 (0,87-1,98)(h) (a favor de ICN) 9 estudios, 3618 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,23 (0,9-1,68)(d) (a favor de AntMet) 13 estudios, 2310 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,06 (0,84-1,33)(h) (a favor de AntMet) 31 estudio, 10482 pacientes ⊕⊕○○ Baja			RR: 1,26 (0,79-2,01)(d) (a favor de AntMet) 6 estudios, 652 pacientes ⊕⊕○○ Baja			
Mortalidad (3 años)							RR: 0,60 (0,20-1,82)(i) (a favor de EVE) 2 estudios, 502 pacientes ⊕⊕○○ Baja						
Mortalidad (5 años)							RR: 0,84 (0,28-2,54)(i) (a favor de EVE) 2 estudios, 393 pacientes ⊕⊕○○ Baja						

Desenlaces	Grupos terapéuticos											
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntiMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntiMet	imTOR+AntiMet vs ICN+AntiMet	imTOR+ICN vs AntiMet+ICN	EVE+AntiMet vs ICN+AntiMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntiMet	SIR+CIC vs CIC+AntiMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM	
Mortalidad (5-8 años)					RR: 1,36 (0,6-3,08)(h) (a favor de ICN) 2 estudios, 206 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1 (0,72-1,39)(h) (Sin diferencia) 5 estudios, 791 pacientes ⊕⊕○○ Baja						
Infección por CMV (1 año)	RR: 0,54, (0,41-0,72)(g) (a favor de imTOR) 19 estudios, 3.914 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta	RR: 0,44 (0,30-0,66)(g) (a favor de SIR) 9 estudios, 1684 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,77 (0,46-1,30)(g) (a favor de SIR) 5 estudios, 1540 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,63 (0,34-1,16)(g) (a favor de EVE) 3 estudios, 696 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		RR: 0,37 (0,27-0,50)(d) (a favor de imTOR) 15 estudios, 8144 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,76(0,55-1,06)(i) (a favor de EVE) 6 estudios, 1,222 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,35 (0,21-0,57)(j) (a favor de EVE) 7 estudios, 1746 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,45 (0,25-0,83)(d) (a favor de EVE) 7 estudios, 1328 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,64 (0,32-1,28)(d) (a favor de SRL) 2 estudios, 712 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,33 (0,01-7,91)(d) (a favor de SIR) 1 estudio, 70 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,58 (0,24-1,41)(d) (a favor de EVE) 3 estudios, 275 pacientes ⊕○○○ Muy baja
Infección por CMV (2 años)					RR: 0,43 (0,29-0,63)(h) (a favor de imTOR) 13 estudios, 2026 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,28 (0,18-0,44)(h) (a favor de imTOR) 8 estudios, 1795 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,44 (0,34-0,58)(h) (a favor de imTOR) 26 estudios, 10049 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado					
Infección por BK (1 año)	RR: 0,71 (0,40-1,25)(g) (a favor de imTOR) 12 estudios, 989 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderada	RR: NC(g) 3 estudios, 394 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,76 (0,36-1,59)(g) (a favor de SIR) 4 estudios, 757 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,74 (0,26-2,17)(g) (a favor de EVE) 2 estudios, 396 pacientes ⊕⊕○○ Baja			RR: 0,59 (0,29-1,18)(i) (a favor de EVE) 3 estudios, 831 pacientes ⊕⊕○○ Baja					

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos											
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM	
Infección por BK (1-2 años)					RR: 0,46 (0,16-1,29)(h) (a favor de imTOR) 3 estudios, 386 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,62 (0,5-0,76)(h) (a favor de imTOR) 12 estudios, 5152 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta						
Otras infecciones (1 año)	RR: 1,08 (1,02-1,15)(g) (a favor de ICN) 12 estudios, 2.682 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta						RR: 1,09 (1,0-1,18)(i) (a favor de ICN) 6 estudios, 1.041 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,88 (0,85-0,96)(j) (a favor de EVE) 7 estudios, 2022 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,89 (0,85-0,94)(d) (a favor de EVE) 8 estudios, 3856 pacientes ⊕⊕○○ Moderado	RR: 1,35 (1-1,83)(d) (a favor de AntMet) 1 estudio, 90 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,9 (0,81-1,01)(d) (a favor de EVE) 4 estudios, 883 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	
Otras infecciones (3 años)								RR: 1,01 (0,92-1,12)(d) (a favor de AMF) 2 estudios, 588 pacientes ⊕⊕○○ Baja				
Neoplasias (1 año)	RR: 0,70, (0,49-0,99)(f) (a favor de im TOR) 8 estudios, ⊕⊕○○ Baja					RR: 0,77 (0,53-1,11)(d) (a favor de imTOR) 9 estudios, 4335 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,79 (0,40-1,58)(i) (a favor de EVE) 3 estudios, 489 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,76 (0,52-1,11)(d) (a favor de EVE) 6 estudios, 3786 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,46 (0,42-5,1)(d) (a favor de AntMet) 3 estudios, 549 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,22 (0,05-0,98)(d) (a favor de SIR) 1 estudio, 100 pacientes ⊕⊕○○ Baja		

Desenlaces	Grupos terapéuticos										
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntiMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntiMet	imTOR+AntiMet vs ICN+AntiMet	imTOR+ICN vs AntiMet+ICN	EVE+AntiMet vs ICN+AntiMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntiMet	SIR+CIC vs CIC+AntiMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM
Neoplasias (2 años)					RR: 0,86 (0,5-1,48)(h) (a favor de imTOR) 10 estudios, 2584 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,51 (0,31-0,83)(d) (a favor de imTOR) 8 estudios, 1466 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,83 (0,64-1,07)(h) (a favor de imTOR) 17 estudios, 8799 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado				
Neoplasias (5 años)									RR: 0,21 (0,07-0,6)(d) (a favor de SIR) 2 estudios, 200 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Neoplasias (5-8 años)					RR: 0,48 (0,2-1,13)(h) (a favor de imTOR) 2 estudios, 106 pacientes ⊕⊕○○ Baja		RR: 0,7 (0,47-1,05)(h) (a favor de imTOR) 3 estudios, 617 pacientes ⊕⊕○○ Baja				
Neoplasia solo DLP (1 año)								RR: 3,12 (0,13-72)(d) (a favor de AMF) 2 estudios, 164 pacientes ⊕○○○ Muy baja	RR: 2,93 (0,12-71,36)(d) (a favor de AntiMet) 1 estudio, 328 pacientes ⊕○○○ Muy baja		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos											
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM	
Neoplasia solo DLP (2 años)					RR: 2,47 (0,78-7,86)(h) (a favor de ICN) 8 estudios, 2537 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		RR: 1,52 (0,62-3,72)(h) (a favor de AntMet) 14 estudios, 5415 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado					
Neoplasia solo DLP (5 años)										RR: 0,48 (0,06-3,66)(d) (a favor de SRL) 2 estudios, 200 pacientes ⊕⊕○○ Baja		
Diabetes mellitus post trasplante (1 año)						RR: 1,16 (0,97-1,38)(d) (a favor de AntMet) 13 estudios, 4561 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,60 (0,29-1,23)(i) (a favor de EVE) 2 estudios, 396 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,37 (1,0-1,85)(j) (a favor de AMF) 8 estudios, 1937 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,12 (0,93-1,35)(d) (a favor de AMF) 8 estudios, 3760 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,43 (0,91-2,25)(d) (a favor de AntMet) 5 estudios, 801 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 3,13 (0,88-11,08)(d) (a favor de AntMet) 1 estudio, 145 pacientes ⊕⊕○○ Baja	
Diabetes mellitus post trasplante (2 años)					RR: 0,93 (0,69-1,26)(h) (a favor de ICN) 15 estudios, 2791 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		RR: 1,28 (1,07-1,54)(h) (a favor de AntMet) 23 estudios, 8728 pacientes ⊕⊕○○ Baja					

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos											
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM	
Diabetes mellitus post trasplante (3 años)						RR: 1,75 (0,93-3,28)(d) (a favor de AntMet) 3 estudios, 670 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado			RR: 1,7 (0,89-3,27)(d) (a favor de AMF) 2 estudios, 588 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 2,43 (0,23-25,78)(d) (a favor de AntMet) 1 estudio, 82 pacientes ⊕○○○ Muy baja		
Diabetes mellitus post trasplante (5 años)											RR: 0,67 (0,12-3,82)(d) (a favor de SIR) 1 estudio, 100 pacientes ⊕⊕○○ Baja	
Hipercolesterolemia (1 año)						RR: 1,64 (1,35-1,99)(d) (a favor de AntMet) 11 estudio, 4923 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,95 (1,17-3,26)(i) (a favor de ICN) 4 estudios, 691 pacientes ⊕⊕○○ Baja		RR: 1,76 (1,57-1,98)(d) (a favor de AMF) 8 estudios, 4374 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,44 (0,96-2,15)(d) (a favor de AntMet) 3 estudios, 549 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 4,56 (1,52-13,73)(d) (a favor de AntMet) 1 estudio, 70 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	
Hipercolesterolemia (2 años)					RR: 1,74 (1,17-1,59)(h) (a favor de ICN) 4 estudios, 1877 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,29 (1,07-1,55)(d) (a favor de AntMet) 6 estudios, 1514 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,83 (1,48-2,25)(h) (a favor de AntMet) 12 estudios, 5725 pacientes ⊕⊕○○ Baja					

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos											
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM	
Desenlaces cardiovasculares mayores						RR: 0,85 (0,55-1,3)(d) (a favor de imTOR) 5 estudios, 3248 pacientes ⊕⊕○○ Baja			RR: 0,79 (0,61-1,04)(d) (a favor de EVE) 2 estudios, 2636 pacientes ⊕⊕○○ Baja			
Complementarios												
Anemia (1 año)					RR: 1,47 (1,28-1,70)(h) (a favor de ICN) 6 estudios, 2216 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,02 (0,91-1,13)(d) (a favor de AntMet) 9 estudios, 4444 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		RR: 1,60 (1,16-2,20)(i) (a favor de ICN) 7 estudios, 1,235 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,20 (1,02-1,41)(j) (a favor de AMF) 5 estudios, 1752 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,71 (0,51-0,98)(d) (a favor de EVE) 8 estudios, 4374 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,7 (0,3-1,63)(d) (a favor de SIR) 1 estudio, 70 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,7 (0,3-1,63)(d) (a favor de SIR) 1 estudio, 70 pacientes ⊕⊕○○ Baja
Anemia (2 años)						RR: 1,24 (1,05-1,47)(d) (a favor de AntMet) 7 estudios, 2078 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta	RR: 1,06 (0,92-1,23)(h) (a favor de AntMet) 15 estudios, 8595 pacientes ⊕⊕○○ Baja					
Anemia (3 años)										RR: 0,91 (0,35-2,39)(d) (a favor de SRL) 1 estudio, 82 pacientes ⊕○○○ Muy baja		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos											
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM	
Leucopenia (1 año)						RR: 0,46 (0,38-0,59)(d) (a favor de imTOR) 7 estudios, 3856 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta	RR: 1,15 (0,74-1,79)(i) (a favor de ICN) 6 estudios, 1,165 pacientes ⊕⊕○○ Baja		RR: 0,46 (0,38-0,56)(d) (a favor de EVE) 6 estudios, 3786 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,09 (0,01-1,58)(d) (a favor de SRL) 1 estudio, 70 pacientes ⊕○○○ Muy baja		
Leucopenia (2 años)					RR: 1,52 (0,95-2,44)(h) (a favor de ICN) 5 estudios, 1922 pacientes ⊕○○○ Muy baja	RR: 0,37 (0,14-0,97)(d) (a favor de imTOR) 5 estudios, 1691 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,43 (0,33-0,59)(h) (a favor de imTOR) 15 estudios, 8396 pacientes ⊕⊕○○ Baja					
Leucopenia (3 años)									RR: 2,43 (0,23-25,78)(d) (a favor de AntMet) 1 estudio, 82 pacientes ⊕○○○ Muy baja			
Trombocitopenia (1 año)						RR: 1,95 (1,36-2,78)(d) (a favor de AntMet) 6 estudios, 3246 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta	RR: 2,37 (0,48-11,77)(i) (a favor de ICN) 3 estudios, 730 pacientes ⊕⊕○○ Baja		RR: 1,94 (1,35-2,77)(d) (a favor de AMF) 5 estudios, 3176 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 4,0 (1,03-15,94)(d) (a favor de AntMet) 2 estudios, 415 pacientes ⊕○○○ Muy baja	RR: 3 (0,13-71,22)(d) p=0,5 (a favor de CIC) 1 estudio, 70 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,33 (0,01-8,01)(d) (a favor de EVE) 1 estudio, 203 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de órgano sólido de riñón

Desenlaces	Grupos terapéuticos										
	imTOR vs ICN	SIR+TI vs CIC+AntMet	SIR+TI vs TAC+AMF	EVE+TI vs CIC+AntMet	imTOR+AntMet vs ICN+AntMet	imTOR+ICN vs AntMet+ICN	EVE+AntMet vs ICN+AntMet	EVE+ICN vs ICN+AMF	SIR+ICN vs ICN+AntMet	SIR+CIC vs CIC+AntMet	EVE+TAC vs TAC+MFM AM
Trombocitopenia (2 años)					RR: 5,26 (2,87-9,63)(h) (a favor de ICN) 4 estudios, 592 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,65 (0,97-2,81)(d) (a favor de AntMet) 4 estudios, 1413 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,96 (1,38-2,79)(h) (a favor de AntMet) 8 estudios, 5028 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado				
HTA (1 año)						RR: 0,94 (0,83-1,06)(d) (a favor de imTOR) 7 estudios, 2135 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,29 (0,53-3,14)(i) (a favor de ICN) 4 estudios, 546 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,7 (0,52-0,95)(d) (a favor de EVE) 1 estudio, 70 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,7 (0,52-0,95)(d) (a favor de SRL) 1 estudio, 70 pacientes ⊕○○○ Muy baja	RR: 0,7 (0,52-0,95)(d) (a favor de SIR) 1 estudio, 70 pacientes ⊕⊕○○ Baja	
HTA (3 años)						RR: 1,21 (0,87-1,68)(d) (a favor de AntMet) 2 estudios, 583 pacientes ⊕⊕○○ Baja					
Diarrea (1 año)							RR: 1,30 (0,83-2,02)(i) (a favor de ICN) 6 estudios, 1.222 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,82 (0,60-1,13)(j) (a favor de EVE) 5 estudios, 1752 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,67 (0,59-0,75)(d) (a favor de EVE) 3 estudios, 2839 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado		RR: 0,62 (0,51-0,77)(d) (a favor de EVE) 2 estudios, 813 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta

Fuente: Elaboración propia

Tabla 109. Resumen de efectividad y seguridad de corticosteroides

Desenlaces	Corticosteroides		
	Retiro tardío CE vs Mto CE	Retiro temprano CE vs Mto CE	Retiro temprano CE vs Retiro tardío CE
Efectividad – Críticos			
Rechazo (1 año)	RR: 1,32 (0,78-2,22)(k) (a favor de Mto) 5 estudios, 1292 pacientes ⊕○○○ Muy baja	RR: 1,94 (1,26-2,98)(k) (a favor de Mto) 6 estudios, 1073 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 1,6 (0,69-3,7)(k) (a favor de retiro tardío) 1 estudio, 222 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado
Pérdida del injerto (1 año)	Excluyendo muerte RR: 1,17 (0,72-1,92)(k) (a favor de Mto) 8 estudios, 1817 pacientes ⊕⊕○○ Baja	Excluyendo muerte RR: 1,09 (0,64-1,86)(k) (a favor de Mto) 7 estudios, 1211 pacientes ⊕⊕○○ Baja	Excluyendo muerte RR: 1,64 (0,4-6,68)(k) (a favor de retiro tardío) 1 estudio, 222 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado
Pérdida del injerto (1-5 años)	Excluyendo muerte RR: 1,61 (0,98-2,64)(k) (a favor de Mto) 7 estudios, 1092 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	Excluyendo muerte RR: 0,98 (0,66-1,45)(k) (a favor de retiro temprano) 7 estudios, 1245 pacientes ⊕⊕○○ Baja	Excluyendo muerte RR: 1,91 (0,48-7,67)(k) (a favor de retiro tardío) 2 estudios, 152 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado
Seguridad - Críticos			

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Desenlaces	Corticosteroides		
	Retiro tardío CE vs Mto CE	Retiro temprano CE vs Mto CE	Retiro temprano CE vs Retiro tardío CE
Mortalidad (1 año)	RR: 0,68 (0,36-1,3)(k) (a favor de retiro tardío) 10 estudios, 1913 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,96 (0,52-1,8)(k) (a favor de retiro temprano) 10 estudios, 1462 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,39 (0,08-1,98)(k) (a favor de retiro temprano) 1 estudio, 222 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado
Mortalidad (1-5 años)	RR: 1,26 (0,73-2,17)(k) (a favor de Mto) 7 estudios, 1118 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,57 (0,32-1,01)(k) (a favor de retiro temprano) 7 estudios, 1201 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 2,67 (0,63-11,32)(k) (a favor de retiro tardío) 2 estudios, 152 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado
Infección por CMV (5 años)	RR: 1,04 (0,8-1,36)(k) (a favor de Mto) 5 estudios, 1758 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,96 (0,7-1,31)(k) p=0,81)(k) I2: 0%(k) p=0,54 (a favor de retiro temprano) 6 estudios, 1454 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,53 (0,3-0,92)(k) (a favor de retiro temprano) 2 estudios, 284 pacientes ⊕⊕⊕⊕ Alta
Otras infecciones (1 año)	RR: 1,02 (0,84-1,22)(k) (a favor de retiro tardío) 5 estudios, 1819 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,93 (0,84-1,03)(k) (a favor de Retiro temprano) 9 estudios, 1833 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,07 (0,76-1,5)(k) (a favor de retiro tardío) 3 estudios, 374 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado

Desenlaces	Corticosteroides		
	Retiro tardío CE vs Mto CE	Retiro temprano CE vs Mto CE	Retiro temprano CE vs Retiro tardío CE
Neoplasias (5 años)	RR: 0,77 (0,41-1,46)(k) (a favor de retiro tardío) 3 estudios, 756 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,97 (0,61-1,52)(k) (a favor de retiro temprano) 7 estudios, 1635 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 1,57 (0,28-8,94)(k) (a favor de retiro tardío) 1 estudio, 90 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado
Diabetes mellitus post trasplante (5 años)	RR: 0,77 (0,49-1,21)(k) (a favor de retiro tardío) 6 estudios, 1439 pacientes ⊕⊕○○ Baja	RR: 0,75 (0,51-1,1)(k) (a favor de retiro temprano) 9 estudios, 1618 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	RR: 0,63 (0,36-1,09)(k) (a favor de retiro temprano) 3 estudios, 351 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado
Desenlaces cardiovasculares mayores		RR: 0,56 (0,3-1,05)(k) (a favor de Retiro temprano) 4 estudios, 1013 pacientes ⊕⊕⊕○ Moderado	
Desenlaces Cardio Vasculares	RR: 0,98 (0,42-2,33)(k) (a favor de retiro tardío) 2 estudios, 607 pacientes ⊕⊕○○ Baja		

Abreviaturas: CE: Coricosteroide; RR: riesgo relativo

Fuente: Elaboración propia

Fase de rechazo

La fase de rechazo no hará parte del posicionamiento terapéutico para TR dado que ninguno de los medicamentos propuestos para esta fase tiene indicación INVIMA para uso en TR. La búsqueda de literatura identificó dos RSL publicadas por Webster et al 2017 y Wan et al 2018, de las cuales previamente se presentó una síntesis narrativa. El estudio de Webster et al, 2017 evaluó el uso de Rituximab, uno de los medicamentos propuestos para ser evaluados en esta RSL, pero lo comparó contra placebo o no tratamiento, motivo por el cual no se extrajeron datos, dado que lo previsto era poder compararla con alguno de los otros medicamentos propuestos para el tratamiento de rechazo agudo mediado por ACS. Por otro lado, el estudio de Wang et al, 2018, demostró que la plasmaféresis e inmunoglobulina IV fue el tratamiento más comúnmente empleado como comparador y la adición de Rituximab al tratamiento estándar no dio beneficios adicionales y los datos de los estudios fueron insuficientes para extraer conclusiones de eficacia del bortezomib y de los inhibidores del complemento.

5 Evaluación económica

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

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

1. En el caso de rechazo agudo mediado por anticuerpos, se definieron esquemas de tratamiento en la pregunta PICO, sin embargo, dada la limitación en términos del marco regulatorio, todos estos medicamentos no pueden ser evaluados en el contexto colombiano debido a que no tienen indicación INVIMA para el tratamiento inmunosupresor de trasplante de riñón. De esta forma, la fase de rechazo mediado por anticuerpos se queda sin alternativas de evaluación.
2. Los otros tipos de rechazo son terapias que dependen de las características individuales de cada paciente, del tipo y grado de rechazo, por lo que no es posible establecer esquemas para una población común o caso base. En ese sentido, no fue posible definir comparaciones para evaluar.

De esta forma, las fases de inducción y mantenimiento son la únicas que cumplieron con los 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 se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de inmunoglobulina antitimocítica combinado con metilprednisolona IV comparado con basiliximab combinado con metilprednisolona IV como tratamiento en la terapia de inducción para pacientes adultos receptores de trasplante renal?
2. ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de inhibidor de calcineurina combinado con antimetabolito y corticosteroides, inhibidor de calcineurina combinado con antimetabolito, inhibidor de calcineurina combinado con inhibidor mTOR y corticosteroides, inhibidor de calcineurina combinado con

inhibidor mTOR, inhibidor mTOR combinado con antimetabolito y corticosteroides, bloqueador de coestimulación de células T combinado con antimetabolito y bloqueador de coestimulación de células T combinado con antimetabolito y corticosteroides como tratamiento en la terapia de mantenimiento para pacientes adultos receptores de trasplante renal?

Estas preguntas se derivan de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad y siguen la estructura estándar definida en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económica del IETS (151).

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 17 de septiembre de 2021, y el panel de presentación de insumos de la evaluación económica llevado a cabo el 19 de octubre de 2021.

5.1.1.1 Población objetivo

El Trasplante Renal (TR) es el tratamiento indicado para los pacientes con enfermedad renal terminal. Esta ocurre cuando los riñones han perdido aproximadamente el 90% de su capacidad para funcionar normalmente. Las causas más comunes que conllevan a la enfermedad terminal son: enfermedad renovascular, diabetes mellitus y afecciones autoinmunes. Estos pacientes pueden ser tratados mediante diálisis o trasplante de riñón (4). Sin embargo, el TR mejora la calidad y expectativa de vida en comparación con la diálisis (2).

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud (INS), en Colombia se reportaron 864 trasplantes de riñón con una tasa de 17,45 por millón de población (p.m.p.) para el año 2018, 927 (19,02 p.m.p.) para el 2019 y 526 (10,33 p.m.p.) para el 2020 (152). Adicionalmente, el Informe anual red de donación y trasplantes del 2018 muestra que: del total de trasplantes renales, el 83,7% son de donante cadavérico y el 16,4% son de órganos de donantes vivos. Por su parte, el 97,5% son trasplantes simples, 1,2% trasplantes combinados riñón-páncreas, 1,0% trasplantes riñón-hígado y 0,3% trasplantes combinados riñón-corazón. En el caso de trasplantes de donantes cadavéricos, el 40,5% son mujeres con una edad media de 43 años y 59,5% son hombres con una edad media de 46 años. En cuanto a los trasplantes con donante vivo, el 46,8% son mujeres que tenían una edad media de 35 años y el 53,2% son hombres con una edad media de 37 años (152).

Los pacientes que son sometidos a un trasplante de riñón deben tomar medicamentos inmunosupresores por el resto de la vida. El objetivo de los inmunosupresores es que el paciente tolere el nuevo órgano evitando que el sistema inmunológico lo rechace, aunque esto implique riesgos asociados como infecciones y malignidades que se deben buscar minimizar (27).

La Tabla 110 presenta la definición de la población definida por las fases de tratamiento, en las cuales se definen las alternativas para la evaluación económica.

Tabla 110. Población y fases de tratamiento

Población	Fase de tratamiento
Pacientes adultos mayores de 18 años receptores de trasplante de riñón	Fase de inducción
	Fase de mantenimiento

Fuente: elaboración propia

5.1.1.2 Alternativas de evaluación

El tratamiento de inmunosupresión puede darse en monoterapia y terapia combinada doble o triple de acuerdo con la fase del tratamiento que se esté evaluando. La Tabla 111 muestra los esquemas de tratamientos construidos según cada fase de tratamiento considerada.

En la fase de inducción, se definieron dos esquemas de tratamiento en terapia doble: un anticuerpo policlonal (inmunoglobulina antitimocítica) combinado con corticosteroide (metilprednisolona IV) y un anticuerpo monoclonal (basiliximab) combinado con corticosteroide (metilprednisolona IV).

Por su parte, para la fase de mantenimiento se planteó analizar treinta y ocho esquemas de tratamiento, que se pueden clasificar en cinco conjuntos según los grupos terapéuticos: *i)* inhibidor de calcineurina combinado con antimetabolito con y sin corticosteroides (prednisolona/prednisona), *ii)* inhibidor de calcineurina combinado con inhibidor de quinasa mTOR con y sin corticosteroides (prednisolona/prednisona), *iii)* inhibidor de quinasa mTOR combinado con antimetabolito con y sin corticosteroides (prednisolona/prednisona), *iv)* belatacept combinado con antimetabolito y corticosteroides (prednisolona/prednisona) y *v)* belatacept combinado con inhibidor de quinasa mTOR con y sin corticosteroides (prednisolona/prednisona).

Tabla 111. Alternativas de evaluación por fases de tratamiento

Población	Fase de tratamiento	Grupo terapéutico	Esquema de tratamiento	Sigla esquema	
Pacientes receptores de trasplante de riñón	Fase de inducción	Anticuerpo policlonal + corticosteroide	Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) Metilprednisolona IV	rATG+M	
		Anticuerpo monoclonal + corticosteroide	Basiliximab Metilprednisolona IV	BAS+M	
	Fase de mantenimiento	ICN+ antimetabolito + corticosteroide	Ciclosporina Micofenolato de mofetilo Corticosteroides*	Ciclosporina Micofenolato de mofetilo Corticosteroides*	CIC+MFM+CE
			Ciclosporina Micofenolato de sodio Corticosteroides*	Ciclosporina Micofenolato de sodio Corticosteroides*	CIC+MFS+CE
			Ciclosporina Azatioprina Corticosteroides*	Ciclosporina Azatioprina Corticosteroides*	CIC+AZA+CE
			Tacrolimus Micofenolato de mofetilo Corticosteroides*	Tacrolimus Micofenolato de mofetilo Corticosteroides*	TAC+MFM+CE
			Tacrolimus Micofenolato de sodio Corticosteroides*	Tacrolimus Micofenolato de sodio Corticosteroides*	TAC+MFS+CE

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Población	Fase de tratamiento	Grupo terapéutico	Esquema de tratamiento	Sigla esquema
			Tacrolimus	TAC+AZA+CE
			Azatioprina	
			Corticosteroides*	
		ICN + antimetabolito	Ciclosporina	CIC+MFM
			Micofenolato de mofetilo	
			Ciclosporina	CIC+MFS
			Micofenolato de sodio	
			Ciclosporina	CIC+AZA
			Azatioprina	
			Tacrolimus	TAC+MFM
			Micofenolato de mofetilo	
			Tacrolimus	TAC+MFS
			Micofenolato de sodio	
			Tacrolimus	TAC+AZA
			Azatioprina	
		ICN + imTOR + corticosteroide	Ciclosporina	CIC+SIR+CE
			Sirolimus	
			Corticosteroides*	
			Ciclosporina	CIC+EVE+CE
			Everolimus	
			Corticosteroides*	
			Tacrolimus	TAC+SIR+CE
			Sirolimus	
			Corticosteroides*	
		Tacrolimus	TAC+EVE+CE	
		Everolimus		
		Corticosteroides*		
		ICN + imTOR	Ciclosporina	CIC+SIR
			Sirolimus	
			Ciclosporina	CIC+EVE
			Everolimus	
			Tacrolimus	TAC+SIR
			Sirolimus	
			Tacrolimus	TAC+EVE
		Everolimus		
		imTOR + antimetabolito + corticosteroide	Sirolimus	SIR+MFM+CE
			Micofenolato de mofetilo	
			Corticosteroides*	
			Sirolimus	SIR+MFS+CE
			Micofenolato de sodio	
			Corticosteroides*	
			Everolimus	EVE+MFM+CE
Micofenolato de mofetilo				
Corticosteroides*				
Everolimus	E+MFS+CE			
Micofenolato de sodio				
Corticosteroides*				
imTOR + antimetabolito	Sirolimus	SIR+MFM		
	Micofenolato de mofetilo			
	Sirolimus	SIR+MFS		
	Micofenolato de sodio			
	Everolimus	EVE+MFM		
	Micofenolato de mofetilo			
	Everolimus	EVE+MFS		
Micofenolato de sodio				
Belatacept + antimetabolito + corticosteroide	Belatacept	BEL+MFM+CE		
	Micofenolato de mofetilo			
	Corticosteroides*	BEL+MFS+CE		
	Belatacept			
Micofenolato de sodio	BEL+MFS+CE			
Corticosteroides*				
Belatacept + imTOR + corticosteroide	Belatacept	BEL+SIR+CE		
	Sirolimus			
	Corticosteroides*			

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Población	Fase de tratamiento	Grupo terapéutico	Esquema de tratamiento	Sigla esquema
		Belatacept + imTOR	Belatacept	BEL+EVE+CE
			Everolimus	
			Corticosteroides*	
			Belatacept	BEL+EVE
			Everolimus	
			Belatacept	BEL+SIR
		Sirolimus		

*Corticosteroide: prednisona y prednisolona.

Fuente: elaboración propia

En este punto es importante mencionar que, para la fase de inducción se encontró un estudio que reporta la información de efectividad y seguridad para las alternativas que se plantearon en la pregunta de investigación. Sin embargo, para mantenimiento no todos los esquemas de tratamiento contaron con información de desenlaces de efectividad necesarios para desarrollar el modelo de decisiones, como la probabilidad de rechazo agudo, pérdida del injerto y supervivencia (o mortalidad) de los pacientes, por lo que en el análisis económico se evaluará solo un subgrupo de las alternativas propuestas para esta fase. Además, aunque la información reportada en la síntesis de la evidencia presenta los esquemas sin corticosteroides, al extraer la información se observó que, aunque no era claro cuáles y en qué momento se incluyeron, sí reporta la inclusión de al menos un corticosteroide en los esquemas de tratamiento, por lo tanto, para el desarrollo de la evaluación económica se adoptó el supuesto de que todos los esquemas están en combinación con corticosteroides.

En ese sentido, en la Tabla 112 se presentan las alternativas de evaluación por grupos de evidencia como se mostró en la evidencia clínica. Estos grupos corresponden a aquellas alternativas para las que fue posible extraer la información necesaria para alimentar el modelo de decisiones y realizar una evaluación económica por cada grupo como se detalla más adelante en este documento. No obstante, el análisis económico en términos del costo del tratamiento farmacológico anual se realizó para todas las alternativas presentadas en la Tabla 111.

Tabla 112. Grupos de comparación incluidos en la evaluación económica según la evidencia disponible

Fase de tratamiento	Grupo de evidencia	Alternativa de comparación	Sigla esquema
Inducción	1	Inmunoglobulina antitimocítica + metilprednisolona	BAS+M
		Basiliximab + metilprednisolona	rATG+M
Mantenimiento	1	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	CIC+MFM+CE
		Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides*	CIC+AZA+CE
	2	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides	TAC + MFM+CE
		Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides	CIC + AZA+CE
	4	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	TAC + MFM+CE
		Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	CIC + MFM+CE
	3	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	TAC+ MFM+CE
		Sirolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	SIR + MFM+CE
	4	Tacrolimus + micofenolato de sodio + corticosteroides*	TAC + MFS+CE
		Sirolimus + micofenolato de sodio + corticosteroides*	SIR + MFS+CE
	5	Tacrolimus + azatioprina + corticosteroides*	TAC +AZA+CE
		Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides*	CIC + AZA+CE
6	Tacrolimus + micofenolato de sodio + corticosteroides*	EVE + CIC+CE	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

7	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	MFS + CIC+CE
	Ciclosporina + micofenolato de sodio + corticosteroides*	EVE + CIC+CE
9	Ciclosporina + everolimus + corticosteroides*	MFM + CIC+CE
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	SIR + CIC+CE
10	Ciclosporina + everolimus + corticosteroides*	MFM + CIC+CE
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	SIR + TAC+CE
11	Ciclosporina + sirolimus + corticosteroides*	MFM + TAC+CE
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	TAC + SIR+CE
12	Tacrolimus + sirolimus + corticosteroides*	MFM + SIR+CE
	Tacrolimus + sirolimus + corticosteroides*	SIR + MFM+CE
13	Sirolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	CIC + MFM+CE
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	EVE + CIC+CE
14	Sirolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	CIC + MFS+CE
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides*	EVE+TAC+CE
	Tacrolimus + everolimus + corticosteroides*	TAC+MFM+CE

*Corticosteroide es definido como prednisona y prednisolona.

Fuente: elaboración propia

5.1.1.3 Desenlaces

En ambas fases de tratamiento los desenlaces en salud se evaluaron con la supervivencia de los pacientes expresados en Años de Vida Ganados (AVG), dado que, como se muestra más adelante, no se encontraron estudios nacionales o internacionales que estimaran la calidad de vida asociada a las fases de tratamiento de inmunosupresión y los eventos asociados, por lo cual no fue posible utilizar los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) como desenlace principal (151).

5.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento

Un estudio realizado en Colombia entre 2008-2012 analizó 3980 pacientes con trasplante renal, los resultados indican que la supervivencia global de los pacientes es de 97,2% al año, 93,2% a los tres años y 90,8% a los 5 años (153). Además, en este estudio concluyen que, en condiciones ideales, el injerto renal trasplantado puede tener una supervivencia de 15 a 20 años.

Como se observa en la Tabla 113, para la fase de inducción se propuso un horizonte temporal a 1 año, aunque tiene una duración entre cinco y siete días después de la operación, se debe considerar un horizonte lo suficientemente amplio para incluir el impacto de los desenlaces en salud. Por su parte, para la fase de mantenimiento se consideró un horizonte temporal a 5 años con ciclos mensuales, el cual es consistente con los horizontes de tiempo evaluados en la literatura y permite evaluar los desenlaces considerados para este análisis (153).

Finalmente, se empleó una tasa de descuento común tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5% anual para el caso base en la fase de mantenimiento (151), no aplica para la fase de inducción ya que el horizonte no es superior a un año. Adicionalmente, se llevarán a cabo análisis de sensibilidad con tasas de descuento de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %. La descripción de los diferentes horizontes temporales se puede ver en la Tabla 113.

Tabla 113. Horizontes temporales

Fase de tratamiento	Horizonte Temporal	Tasa de descuento
Fase de inducción	1 año	N/A
Fase de mantenimiento	5 años	5% (0%-12%)

N/A: No Aplica.

Fuente: elaboración propia.

5.1.1.5 Perspectiva

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

5.1.2 Métodos de modelación

5.1.2.1 Revisión sistemática de literatura económica

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

Las búsquedas se realizaron en los repositorios bibliográficos de Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), NICE, PubMed y Ovid (EMBASE). 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 que se realizaron en cada repositorio y el flujograma PRISMA con la síntesis del proceso de selección, respectivamente (151).

Se identificaron 1815 documentos únicos, que fueron revisados a partir de título y resumen y de los cuales se excluyeron 1709 estudios, dado que no eran evaluaciones económicas, la población y las alternativas evaluadas eran diferentes al objeto del análisis, eran resúmenes o estaban disponibles en idiomas diferentes al inglés o español.

De esta forma, se obtuvieron 106 referencias potenciales para evaluar en texto completo. Después de hacer la revisión en texto completo se descartaron 89 referencias debido a 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 disponibles en texto completo, la modelación requiere de bases de datos de pacientes no disponibles o implementa estructuras privadas o comerciales.

Después de aplicar los criterios definidos, se seleccionaron 17 evaluaciones económicas para incluir en la síntesis de evidencia. Se encontraron estudios para China, Australia, Alemania, Reino Unido, Australia, Inglaterra, Gales, Estados Unidos, Brasil, México y Colombia. Todos los artículos evaluados (24,154–169) incluyeron alguna de las alternativas que se evaluaron en este estudio como: basiliximab (BAS), inmunoglobulina antitimocítica de conejo (rATG), ciclosporina

(CIC), tacrolimus (TAC), sirolimus (SIR), micofenolato de mofetilo (MFM), micofenolato de sodio (MFS), everolimus (EVE), azatioprina (AZA), belatacept (BEL) y algunos corticosteroides (CE).

Con relación al tipo de estudio, se encontró que nueve estudios son análisis de costo-utilidad y utilizan como desenlace los AVAC (24,155,156,158,160,161,163,165,166), seis son análisis de costo-efectividad donde se utilizan desenlaces como AVG, años de vida del injerto, años con injerto funcional ganado, número de episodios de rechazo, número de complicaciones, número de tratamientos con diálisis, entre otros (154,157,162,167–169). Se encontraron dos estudios con análisis de costo-utilidad y costo-efectividad dado que además de los AVAC usan los AVG y la disfunción del injerto (159,164).

En cuanto a la perspectiva, se encontró que el 65% (once) de los estudios realizó el análisis desde la perspectiva del sistema de salud (24,155,157–161,164,165,168,169), un estudio desde la perspectiva del tercer pagador (166), un estudio desde la perspectiva social (154) y cuatro estudios no reportaron la perspectiva bajo la cual se realiza el estudio (156,162,163,167).

Por su parte, referente al horizonte temporal solo tres estudios utilizaron un horizonte temporal igual o menor a un año (159,161,162), algunos incluyeron dos horizontes temporales como 2 años y 10 años (168), 1 año y 10 años (157), y 1 año y 5 años (160). Dos estudios utilizaron un horizonte temporal único de 10 años (154,163), tres estudios evalúan un horizonte de 20 años (155,164,167), un estudio hace uso de un horizonte de 25 años (156) y cinco estudios utilizan un horizonte de 50 años (24,158) o la expectativa de vida del paciente (165,166,169). En cuanto a los ciclos de tratamiento para evaluar el horizonte temporal, según el tipo de modelo y el reporte de esta información, la mayoría de los trabajos definió ciclos mensuales.

A partir de los resultados de la revisión se puede observar que según el horizonte temporal se aplicaron diferentes estructuras de modelación. Se encontró que el 52% (once) de los estudios aplican modelos de Markov (24,154–156,158,159,162,165,167), el 12% (dos) usaron de un modelo de Markov anidado a un árbol de decisiones (160,166), el 18% (tres) de los estudios realizaron modelos de microsimulación (157,168,169), y en el 18% (tres) restante de los estudios: uno realizó un árbol de decisiones (161), otro aplicó un modelo de eventos discretos (164) y el último realizó un modelo analítico simple con una cohorte de pacientes, el cual no es claro con el proceso de modelación (163).

Dentro del grupo de estudios que utilizan modelos de tipo Markov se encontraron nueve estudios. El primero, realizó un análisis de costo-efectividad que compara BAS+CIC con TAC+MFM para el tratamiento de inmunosupresión en pacientes con trasplante renal (162), si bien no se presentaron detalles del modelo, los resultados sugieren a que BAS tiene una reducción significativa de la estancia hospitalaria media y de las complicaciones relacionadas con la función renal comparado con los protocolos de inmunosupresión estándar.

La segunda evaluación comparó el tratamiento con CIC+CE, AZA+CE y solo la diálisis en Estados Unidos (154). El modelo incluyó seis estados de salud: el injerto

sobrevive y los pacientes aún toman ciclosporina, el injerto sobrevive, pero el paciente toma azatioprina por nefrotoxicidades o rechazo persistente, el paciente retorna a diálisis o tiene otro trasplante usando ciclosporina, el paciente retorna a diálisis o tiene otro trasplante usando azatioprina, pérdida del injerto y diálisis o muerte. Se observa que, desde la perspectiva social, el tratamiento con ciclosporina es más efectivo y menos costoso tanto para un año de vida ganado como para un año de vida del injerto.

Por su parte, la tercera evaluación analizó la costo-efectividad de la fase de inducción usando BAS comparada con anticuerpos policlonales (entre ellos rATG) y la no inducción o terapia estándar combinada con un inhibidor de calcineurina (CIC o TAC), micofenolato de mofetilo (MFM) y corticosteroides (CE) para el contexto australiano (167). El modelo consideró seis estados de salud: trasplante funcional, recurrencia de la enfermedad primaria, disfunción crónica, diálisis, malignidades o muerte. Los resultados indican que el tratamiento de inducción con una sola dosis de BAS es más efectiva y menos costosa que la no inducción.

En esa misma línea, otro estudio realizado para Australia evaluó la costo-utilidad de una terapia triple (CIC+SIR+CE) comparada con una terapia doble (SIR+CE) (165). El modelo incluyó tres estados de salud: no rechazo crónico del injerto, rechazo crónico del injerto o muerte, en el no rechazo puede morir o sobrevivir, y si sobrevive puede presentar un rechazo agudo o no presentarlo, si presenta un rechazo agudo puede perder o no perder el injerto; en el caso de rechazo crónico puede morir o sobrevivir, si sobrevive puede recuperar el injerto o puede perder el injerto, en el caso de pérdida del injerto el paciente recibe diálisis. Los resultados indican que la terapia doble es la alternativa costo-efectiva para el tratamiento a largo plazo de pacientes sometidos a trasplante renal.

Un quinto estudio analizó la costo-utilidad de diferentes esquemas de inducción con rATG, BAS y sin ningún anticuerpo combinado con diferentes terapias de mantenimiento en Inglaterra (158). El modelo incorporó tres estados de salud: injerto en funcionamiento, pérdida del injerto o muerte, y se modelan hasta dos retrasplantes que podrían tener lugar a partir del estado de pérdida del injerto. Los resultados muestran que en la fase de inducción BAS es la estrategia dominante, mientras que en mantenimiento el TAC y MFM son las estrategias costo-efectivas.

En ese mismo país, un sexto estudio realizado por Hughes et al. 2016 (24) realizó un análisis de costo-utilidad de 16 esquemas, los cuales están incluidos en el presente análisis, que se modifican según la fase de inducción: sin inducción, BAS y rATG. El modelo usado propone los mismos estados de salud mencionados en el modelo anterior y de manera similar las probabilidades de transición dependen de la edad y el tiempo desde el primer trasplante con un ciclo trimestral. De forma similar, los resultados coinciden con los obtenidos por Snowsill et al. 2017 (158) donde el BAS, TAC y MFM son costo-efectivos.

Por su parte, Muduma et al 2014 (156) realizó un análisis para Inglaterra y Gales en el que analizan la costo-utilidad de TAC prograf, TAC advagraf ambos combinados

con MFM, CIC, SIR y BEL. El modelo consideró seis estados: inicio del rechazo agudo confirmado por biopsia, injerto en funcionamiento con rechazo agudo confirmado por biopsia, injerto en funcionamiento sin rechazo agudo confirmado por biopsia, injerto no funcional (diálisis), trasplante y muerte. Los resultados sugieren que prograf es costo-efectivo en comparación CIC, SIR y BEL, sin embargo, advagraf es la alternativa dominante en comparación con prograf explicado en parte por la adherencia del paciente al tratamiento.

En otro contexto, se identificaron otros dos estudios para América Latina que hacen uso de modelos tipo Markov: el primero, se realizó en México para analizar la costo-utilidad del SIR comparado con TAC para el tratamiento de rechazo (155), además suponen que se realiza terapia de inducción para todos los pacientes y la terapia de mantenimiento en terapia triple con INC (TAC o CIC), un CE y AZA. El modelo consideró cuatro estados de salud: injerto funcional, injerto funcional con rechazo agudo, diálisis y muerte. Los resultados indican que el uso de SIR es costo-efectivo en comparación con el TAC para la prevención del rechazo del injerto en pacientes con trasplante renal. El segundo, se realizó en Brasil (159) para evaluar la costo-efectividad y costo-utilidad para la rATG+EVE comparado con BAS+EVE y BAS+MFM. Del modelo de Markov los resultados indican que el régimen de TAC+EVE es menos costoso y más efectivo para el tratamiento de eventos adversos.

En cuanto a los modelos de Markov anidados a un árbol de decisiones, se encontraron dos estudios: el primero de esos estudios analizó la costo-utilidad del SIR+CE comparado con CIC+MFM+CE y TAC+MFM+CE (166). Se desarrolló un árbol de decisiones con un horizonte temporal de un año con cuatro estados: injerto funcional, injerto funcional con rechazo agudo, pérdida del injerto (diálisis) o muerte; posterior a un año el paciente pasa a un modelo de Markov que tiene cinco estados de salud: injerto funcional, injerto funcional con rechazo agudo, pérdida del injerto (diálisis), diálisis en espera de trasplante y muerte; si el paciente recibe otro trasplante pasa nuevamente al árbol de decisión. Los resultados del modelo sugieren que la terapia con SIR es más efectiva y menos costosa que los regímenes con MFM.

El segundo, fue realizado por Xuan et al. 2018 (160), para evaluar rATG comparada con inmunoglobulina antitimocítica fresenius para pacientes receptores de TR en China. El árbol de decisiones comprende un horizonte temporal de un año considerado como corto plazo y tiene cinco estados de salud: trasplante funcional, rechazo agudo, función retardada del injerto, diálisis y muerte. Por su parte, el modelo de Markov consideró un horizonte entre 2 y 5 años e incluyó cinco estados de salud: trasplante en funcionamiento, disfunción crónica, enfermedad primaria recurrente, diálisis y muerte. Los resultados indican que la terapia con rATG es dominante ya que tiene menores costos y mayores AVAC en comparación con la otra alternativa.

Finalmente, se encontraron tres estudios que utilizaron modelos de microsimulación para evaluar la costo-efectividad de las alternativas de inmunosupresión en TR. Los dos primeros fueron realizados en el contexto alemán por parte de Jürgensen et al. (157,168) en 2010 y 2015 respectivamente. Ambos usaron el mismo modelo de decisión con ciclos mensuales donde el paciente ingresa como paciente sano que recibe cualquiera de las terapias inmunosupresoras a evaluar y puede desarrollar diferentes eventos como el rechazo agudo, falla del injerto, otros eventos en salud como neoplasias malignas, infecciones por citomegalovirus, diabetes postrasplante o desordenes de sanación de heridas y otros eventos que requieren tratamiento como anemia postrasplante, dislipidemia o hipertensión. Además, los dos estudios contemplan dos horizontes temporales, el estudio para el año 2010 considera 2 años y 10 años, mientras que el estudio del año 2015 considera 1 año y 10 años. En ese sentido, el estudio del 2010 evaluó terapias triples de inmunosupresión basadas en SIR comparado con CIC, EVE y TAC, todos combinados con MFM y prednisolona (CE), los resultados sugieren que la inmunosupresión basada en SIR es costo-efectiva en comparación con las otras alternativas. Por su parte, el estudio del 2015 evaluó la terapia de SIR+CIC retiro anticipado y CE comparada con transición temprana a SIR, transición temprana a EVE y MFM+CE, los resultados indican que la transición temprana a SIR es menos costosa y más efectiva que la terapia de SIR + CIC con retiro anticipado de ciclosporina y CE y la terapia de EVE.

El tercero, fue realizado por Gamboa et al. 2011 (169) para analizar la costo-efectividad de diferentes terapias de inmunosupresión basadas en SIR comparadas con TAC en combinación con BAS, MFM y CE, para pacientes receptores de TR en Colombia. El modelo de microsimulación consideró seis estados: libre de rechazo, episodio de rechazo agudo, pérdida de injerto, evento adverso infeccioso, evento adverso crónico y muerte, donde consideran algunas características individuales en el riesgo sobre la pérdida del injerto como diabetes, número de episodios de rechazo y niveles de creatinina en sangre; el modelo usa un horizonte temporal hasta la muerte de los pacientes. Los resultados del modelo permiten concluir que SIR es una estrategia costo-efectiva para los AVG en comparación con TAC.

5.1.2.2 Modelo de decisión

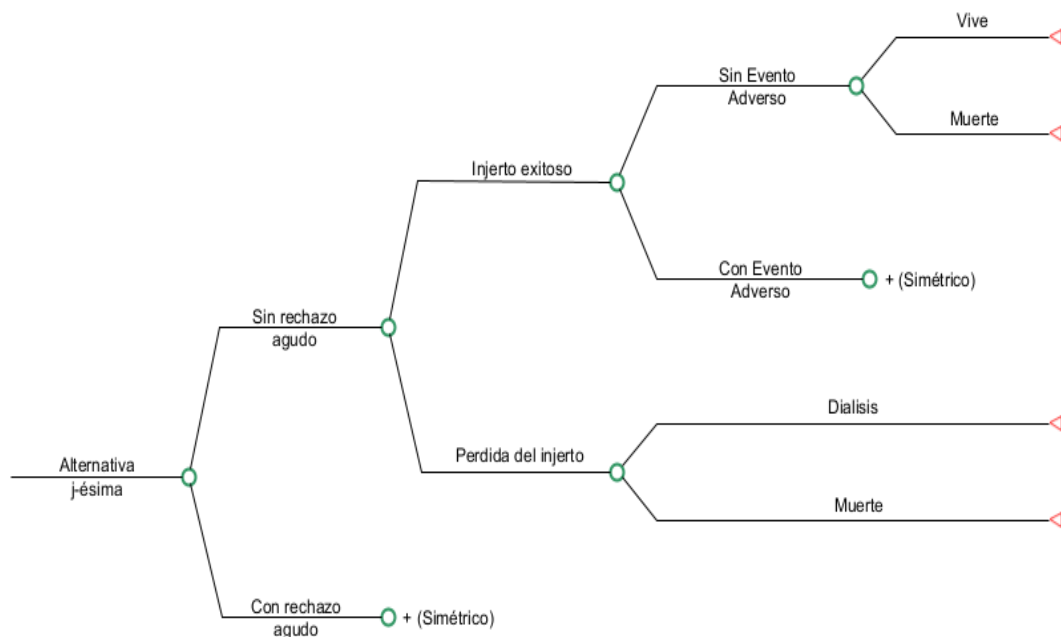
Como se mencionó anteriormente, solo se realizó evaluación económica para la fase de inducción y un subgrupo de alternativas de la fase de mantenimiento. Para esto, se diseñó un modelo de decisiones para cada fase de tratamiento, con base en la revisión de literatura descrita anteriormente y la validación de los expertos clínicos.

Fase de inducción

Para la fase de inducción se propuso un modelo de decisión tipo árbol de decisiones presentado en la Figura 13. Este modelo inicia en terapia de inducción con pacientes

receptores de trasplante de riñón, en donde se evalúan los esquemas de tratamiento que se pueden dar en esta fase que pueden ser inmunoglobulina antitimocítica combinada con metilprednisolona o basiliximab combinado metilprednisolona. En los dos primeros brazos del árbol se puede desarrollar o no rechazo agudo. Posteriormente, se desprenden los diferentes cursos de acción que conllevan al paciente a presentar o no un injerto exitoso, si pierde el injerto, el paciente entra en diálisis o puede morir. Por su parte, si presenta un injerto exitoso podría tener efectos colaterales (infección del tracto urinario, infección de poliovirus bk, infección CMV y diabetes mellitus), o por el contrario no presentarlos. Finalmente, todos los cursos de acción terminan evaluando el estado de supervivencia del paciente ante los posibles eventos de salud que se presentan en el modelo.

Figura 13. Árbol de decisión para pacientes con terapia de inducción



Fuente: elaboración propia.

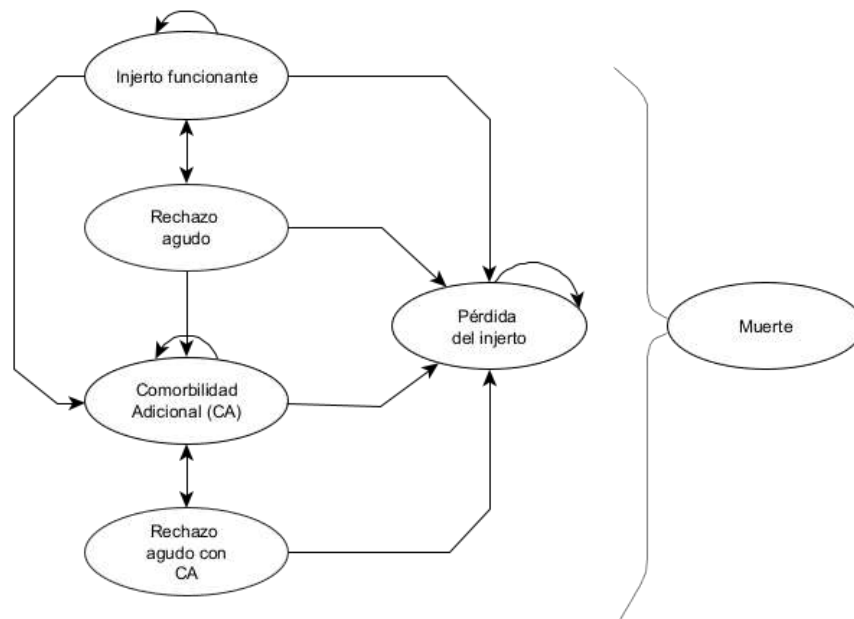
Para la construcción del modelo de la terapia de inducción fue necesario realizar algunos supuestos que permitieron tratar con la disponibilidad de la evidencia y la heterogeneidad de la misma:

- Se asume independencia del efecto entre diferentes esquemas de tratamiento.
- Se asume que la probabilidad de un evento adverso es independiente.
- Los eventos adversos individuales son independientes entre sí.
- No se tiene en cuenta la probabilidad de terminación del tratamiento por eventos adversos.

Fase de mantenimiento

Para la fase de mantenimiento, se propuso un modelo de tipo Markov representado en la Figura 14. Este modelo tiene seis estados de salud: injerto funcionando, rechazo agudo, comorbilidad adicional (CA), rechazo agudo con CA, pérdida del injerto y muerte. Una vez se inicia el tratamiento de inmunosupresión, los pacientes ingresan al estado de injerto funcionando, en el cual no presenta ningún tipo de rechazo o evento adverso.

Figura 14. Modelo de Markov para pacientes con terapia de mantenimiento



Fuente: elaboración propia

En el siguiente ciclo los pacientes pueden permanecer allí o transitar entre los demás estados como lo relacionan las flechas en la Figura 14, las cuales muestran que:

- Del estado injerto funcionando el paciente puede permanecer en ese estado, progresar hacia un rechazo agudo, presentar directamente una CA (diabetes) o desarrollar pérdida del injerto.
- Si el paciente presenta rechazo agudo, posteriormente podría controlar el rechazo y regresar al estadio de injerto funcionando, o, por el contrario, deteriorar su salud y presentar una CA o la pérdida del injerto.
- Desde el estado de CA se asume que el paciente continuará con dicho evento durante todo el horizonte vital, y en el siguiente ciclo podrá permanecer en este estadio sin ningún tipo de rechazo, transitar a rechazo

agudo al tiempo que se mantiene con la comorbilidad o desarrollar pérdida del injerto.

- Si el paciente presenta un rechazo agudo con CA puede controlar el rechazo y regresar a CA sin rechazo o puede desarrollar pérdida del injerto.
- En cada uno de los estados de salud mencionados previamente, los pacientes pueden presentar (o no) eventos adversos agudos como: dislipidemia, infección por CMV, infección del tracto urinario, infección por herpes, infección por poliomavirus bk, considerados clínicamente relevantes y económicamente significativos.
- Finalmente, la muerte es considerado el estado absorbente del modelo.

De manera similar al modelo de la fase de inducción, para la construcción del modelo de la terapia de mantenimiento se realizaron algunos supuestos que permitieran tratar con la falta de evidencia para todos los eventos así y esquemas de tratamiento como con la heterogeneidad de la misma:

- 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 agudos: dislipidemia, desordenes linfoproliferativos, infección tracto urinario, infección por CMV, infección por poliomavirus bk, infección por herpes, cáncer de piel y diarrea. 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.

En términos generales, y con base en los supuestos mencionados anteriormente, para ambos grupos terapéuticos, se realizó una simulación de una cohorte de 1000 pacientes con trasplante de riñón tanto en la fase de inducción como en mantenimiento. 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 mínimo y

máximo que esos parámetros pueden tomar en la distribución beta. *Inf*, *Med* y *Sup* corresponden a los valores inferior, medio y superior que los distintos costos pueden tomar y que entran en la distribución triangular.

Las aproximaciones para la elaboración de los modelos de decisiones fueron concertadas en el panel realizado con los expertos clínicos el 17 de septiembre de 2021, donde se pusieron a consideración los supuestos, la población del modelo y los grupos terapéuticos. Además, fueron validados nuevamente en el panel del 19 de octubre donde se presentaron todos los insumos para la evaluación económica.

5.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos

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

En el cálculo de los costos unitarios se usaron las bases de datos principales que reportan información de precios/costos de medicamentos y procedimientos, de SISMED y Suficiencia, respectivamente (58,170). La metodología de cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo 11.

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

5.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 114 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 2019⁶ y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica⁷. 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 115 se presenta el costo del tratamiento farmacológico para cada fase de tratamiento, calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4. y el

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 transferir Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar - EOC, en la vigencia 2020”.

■ Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

horizonte temporal definido para cada fase. En esta sección se presentan los resultados del costo de tratamiento farmacológico para todas las alternativas propuestas en la pregunta de investigación económica de la fase de mantenimiento, incluyendo aquellas para las cuales no fue posible realizar evaluación económica.

Tabla 114. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación

Principio activo	F.F. / V.A.	Unidad de medida	Costo Unitario Inferior	Costo Unitario Medio	Costo Unitario Superior	Precio regulado*	Precio VMR**	Precio PM***
Inmunoglobulina antitímocítica (conejo)	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 22.367,89	\$ 23.198,72	\$ 23.688,70	\$ 23.982,73	NR	NR
Metilprednisolona	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 22,73	\$ 26,44	\$ 38,43	\$ 117,14	NR	NR
Micofenolato de mofetilo	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 5,84	\$ 6,02	\$ 6,43	\$ 12,59	NR	NR
Basiliximab	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 157.709,75	\$ 157.834,49	\$ 157.896,86	\$ 165.933,92	\$ 205.811	\$ 171.742
Ciclosporina	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 262,82	\$ 268,32	\$ 270,04	NR	NR	NR
Ciclosporina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 61,54	\$ 62,86	\$ 63,82	\$ 85,15	NR	NR
Micofenolato de sodio	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 11,21	\$ 11,42	\$ 11,60	\$ 12,59	NR	NR
Prednisolona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 5,79	\$ 6,44	\$ 10,19	NR	NR	NR
Prednisona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 15,23	\$ 15,29	\$ 15,61	NR	NR	NR
Azatioprina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 9,04	\$ 10,41	\$ 19,51	NR	NR	NR
Tacrolimus	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 94.165,41	\$ 94.165,41	\$ 94.165,41	NR	\$ 183.502	NR
Tacrolimus	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2.996,61	\$ 3.166,06	\$ 3.449,40	\$ 3.930,87	NR	NR
Tacrolimus	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 4.625,67	\$ 5.024,15	\$ 5.366,07	\$ 5.488,58	NR	\$ 5.477
Everolimus	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 22.080,68	\$ 22.201,69	\$ 22.221,56	\$ 23.825,20	NR	\$ 24.483
Sirolimus	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 10.571,36	\$ 10.851,14	\$ 11.406,07	\$ 11.963,14	NR	\$ 12.122
Belatacept	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 6.368,19	\$ 6.422,51	\$ 6.563,04	NR	\$ 7.105,87	NR

*Circular 10/2020

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

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

Todos los costos unitarios son expresados en UMC.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SISMED

Tabla 115. Costos del tratamiento farmacológico para cada fase de tratamiento

Fase de tratamiento	Esquema	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Inducción (3 días de tratamiento)	Inmunoglobulina antitimocítica + metilprednisolona	\$ 4.905.707	\$ 7.623.033	\$ 10.382.272
	Basiliximab + metilprednisolona	\$ 6.328.279	\$ 6.336.513	\$ 6.349.501
Mantenimiento (costo anual)	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticoesteroides	\$ 9.747.839	\$ 10.538.321	\$ 11.490.963
	Ciclosporina + micofenolato de sodio + corticoesteroides	\$ 10.971.902	\$ 11.945.911	\$ 12.899.497
	Ciclosporina + azatioprina + corticoesteroides	\$ 6.716.536	\$ 7.072.362	\$ 7.868.009
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticoesteroides	\$ 9.709.521	\$ 10.928.781	\$ 12.297.581
	Tacrolimus + micofenolato de sodio + corticoesteroides	\$ 10.525.563	\$ 11.934.202	\$ 13.353.981
	Tacrolimus + azatioprina + corticoesteroides	\$ 7.743.675	\$ 8.561.628	\$ 9.847.342
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo	\$ 9.720.404	\$ 10.509.968	\$ 11.457.286
	Ciclosporina + micofenolato de sodio	\$ 10.944.467	\$ 11.917.558	\$ 12.865.820
	Ciclosporina + azatioprina	\$ 6.689.101	\$ 7.044.009	\$ 7.833.957
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo	\$ 9.682.086	\$ 10.900.427	\$ 12.263.904
	Tacrolimus + micofenolato de sodio	\$ 10.498.127	\$ 11.905.849	\$ 13.320.304
	Tacrolimus + azatioprina	\$ 7.716.240	\$ 8.533.275	\$ 9.813.665
	Ciclosporina + sirolimus + corticoesteroides	\$ 14.865.089	\$ 19.203.093	\$ 24.232.967
	Ciclosporina + everolimus + corticoesteroides	\$ 15.378.623	\$ 15.515.852	\$ 15.583.192
	Tacrolimus + sirolimus + corticoesteroides	\$ 16.134.269	\$ 21.578.902	\$ 27.846.772
	Tacrolimus + everolimus + corticoesteroides	\$ 28.736.975	\$ 30.047.087	\$ 31.363.299
	Ciclosporina + sirolimus	\$ 14.837.654	\$ 19.174.740	\$ 24.199.290
	Ciclosporina + everolimus	\$ 15.351.188	\$ 15.487.499	\$ 15.549.515
	Tacrolimus + sirolimus	\$ 16.106.834	\$ 21.550.549	\$ 27.813.095
	Tacrolimus + everolimus	\$ 28.709.540	\$ 30.018.734	\$ 31.329.622
	Sirolimus + micofenolato de mofetilo + corticoesteroides	\$ 13.733.987	\$ 18.618.036	\$ 24.367.898
	Sirolimus + micofenolato de sodio + corticoesteroides	\$ 14.550.029	\$ 19.623.457	\$ 25.424.298
	Everolimus + micofenolato de mofetilo + corticoesteroides	\$ 14.247.521	\$ 14.930.795	\$ 15.718.123
	Everolimus + micofenolato de sodio + corticoesteroides	\$ 15.063.563	\$ 15.936.216	\$ 16.774.523
	Sirolimus + micofenolato de mofetilo	\$ 13.706.552	\$ 18.589.682	\$ 24.334.221
	Sirolimus + micofenolato de sodio	\$ 14.522.594	\$ 19.595.104	\$ 25.390.621
	Everolimus + micofenolato de mofetilo	\$ 14.220.086	\$ 14.902.442	\$ 15.684.446
	Everolimus + micofenolato de sodio	\$ 15.036.128	\$ 15.907.863	\$ 16.740.846
	Belatacept + micofenolato de mofetilo + corticoesteroides	\$ 31.043.863	\$ 31.931.572	\$ 33.395.839

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido riñón

Fase de tratamiento	Esquema	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
	Belatacept +micofenolato de sodio + corticoesteroides	\$ 32.267.926	\$ 33.339.162	\$ 34.804.372
	Belatacept + sirolimus + corticoesteroides	\$ 39.423.129	\$ 43.928.417	\$ 49.521.056
	Belatacept + everolimus + corticoesteroides	\$ 39.936.663	\$ 40.241.176	\$ 40.871.281
	Belatacept + sirolimus	\$ 39.395.694	\$ 43.900.063	\$ 49.487.379
	Belatacept + everolimus	\$ 39.909.228	\$ 40.212.823	\$ 40.837.604

Nota: Corticoesteroides corresponde un promedio entre prednisona y prednisolona.

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

5.1.3.2 Costos de los eventos en salud

Se calculó el costo de los eventos de salud derivados de la terapia de inmunosupresión en 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 se calculó el costo del manejo del rechazo agudo y pérdida de injerto, entendida como diálisis, y para los eventos de seguridad fue calculado el costo del tratamiento para dislipidemia, malignidad y desórdenes linfoproliferativos, infección tracto urinario, infección por CMV, infección por poliomavirus bk, infección por herpes, infecciones en general, cáncer de piel y diarrea. Dado que la evidencia presentaba alguna información de manera agrupada, para el caso de malignidad y desordenes linfoproliferativos se calculó el costo promedio de cáncer de piel y desordenes linfoproliferativos. De manera similar, en el caso de infecciones se calculó el costo promedio del tratamiento de infección por poliomavirus bk y herpes zoster. En la Tabla 116 se presenta el resumen de los costos de los eventos en salud y los eventos adversos mencionados.

Tabla 116. Costo total de los eventos en salud

Evento en salud	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Rechazo agudo celular	\$ 467.819	\$ 1.507.915	\$ 2.111.110
Pérdida del injerto - diálisis	\$ 30.345.997	\$ 32.343.727	\$ 34.199.570
Dislipidemia	\$ 94.315	\$ 160.291	\$ 373.084
Desordenes linfoproliferativos	\$ 10.753.122	\$ 19.273.346	\$ 22.437.756
Infección tracto urinario	\$ 1.141.297	\$ 1.811.081	\$ 2.543.120
Infección CMV	\$ 1.899.291	\$ 2.564.856	\$ 3.206.320
Infección por poliomavirus bk	\$ 1.532.530	\$ 2.967.683	\$ 4.184.247
Infección por herpes Zoster	\$ 31.731	\$ 36.076	\$ 43.487
Cáncer de piel - principal neoplasia	\$ 375.223	\$ 608.142	\$ 734.428
Diabetes	\$ 2.444.812	\$ 2.776.120	\$ 3.229.445
Diarrea	\$ 2.168.154	\$ 4.599.137	\$ 5.211.803
Malignidad y DLP	\$ 5.564.172	\$ 9.940.744	\$ 11.586.092
Infecciones	\$ 782.131	\$ 1.501.880	\$ 2.113.867

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

Con el propósito de definir si se contaba con la información suficiente para alimentar el modelo de decisiones se analizó la evidencia clínica sintetizada en la sección

4.2.3 y se extrajo la información sobre las probabilidades de ocurrencia de rechazo agudo, pérdida del injerto, supervivencia de los pacientes y probabilidades de los eventos adversos identificados como clínicamente relevantes y económicamente significativos.

En primer lugar, para la terapia de inducción, el estudio de Wang, 2018 (97) reporta información para los esquemas de tratamiento definidos en la pregunta de investigación (grupo 1 de inducción en la Tabla 117). Para los desenlaces de efectividad se reporta rechazo agudo, pérdida del injerto y mortalidad, además de algunos desenlaces de seguridad que permiten realizar la evaluación económica para esta fase de tratamiento, sin embargo, es necesario aclarar que en este estudio no se especifica el tipo de corticosteroides que acompañan el basiliximab y la inmunoglobulina antitimocítica, por lo que se asumió que ambos están combinados con metilprednisolona, que corresponde a los esquemas definidos en este posicionamiento.

En segundo lugar, para el grupo de mantenimiento se encontraron 14 grupos de evidencia de diferentes comparaciones que permiten realizar la evaluación económica debido a que cuentan con los desenlaces de efectividad necesarios para garantizar la factibilidad del modelo de decisiones y algunos desenlaces de seguridad. En ese sentido, y como se mencionó anteriormente, para la terapia de mantenimiento solo fue posible realizar la evaluación económica para un subgrupo de alternativas, que son los esquemas que reportaron información en los diferentes grupos de evidencia que se presentan en la Tabla 117. Además, de manera similar al caso de la terapia de inducción, es necesario aclarar que debido a que en los diferentes estudios la evidencia sobre el uso de los corticosteroides es muy variable la evidencia en términos de dosis, tipos de corticosteroides y tiempos de administración, se asumió que todos los esquemas están en combinación con corticosteroides que corresponden a prednisolona y prednisona.

En ese sentido, se extrajo la información de las probabilidades, las cuales se presentan de manera detallada en el Anexo 13, sin embargo, debido a que las probabilidades obtenidas en la evidencia fueron presentadas 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.

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

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

En la Tabla 117 se presentan las probabilidades que fueron incorporadas en el modelo después de ser transformadas por cada grupo de evidencia. Así mismo, se desarrolló una evaluación económica para cada grupo por separado.

Adicional a esto, en los casos en que la probabilidad de muerte reportada en la evidencia era cero para alguna de las dos alternativas⁸, se tomó la probabilidad de muerte del periodo de tiempo donde era mayor que cero para no tener un desbalance en el modelo de decisiones (ver Anexo 13).

Tabla 117. Probabilidades de transición utilizadas en el modelo económico

Grupo de evidencia por fase de tratamiento	Alternativa	Parámetro	Inferior	Valor medio	Superior	Fuente
Grupo 1 - Inducción	Inmunoglobulina antitimocítica + Metilprednisolona (rATG+M)	Rechazo agudo	0,10544	0,13382	0,16219	(97)
		Pérdida del injerto	0,03512	0,05298	0,07084	(97)
		Mortalidad	0,00992	0,02145	0,03299	(97)
		Infección de tracto urinario	0,00000	0,01887	0,05550	(97)
		Infección por poliomavirus bk	0,06273	0,12745	0,19217	(97)
		Diabetes	0,00000	0,03774	0,08904	(97)
		Infección por CMV	0,11723	0,17010	0,22297	(97)
	Basiliximab + Metilprednisolona (BAS+M)	Rechazo agudo	0,14213	0,17587	0,20961	(97)
		Pérdida del injerto	0,05328	0,07551	0,09773	(97)
		Mortalidad	0,02523	0,04205	0,05887	(97)
		Infección de tracto urinario	0,03685	0,12069	0,20453	(97)
		Infección por poliomavirus bk	0,11561	0,19388	0,27215	(97)
		Diabetes	0,01397	0,08621	0,15844	(97)
		Infección por CMV	0,22625	0,29101	0,35576	(97)
Grupo 1 - Mantenimiento	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	Rechazo agudo	0,00622	0,01696	0,02770	(24)
		Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00641	0,01540	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00816	0,01704	(24)
		Mortalidad	0,00000	0,00237	0,00742	(24)
		Infección CMV 1	0,00059	0,02008	0,03957	(24)
		Infección CMV 2	0,00000	0,00627	0,02017	(24)
		Infección herpes zoster	0,00000	0,00570	0,01715	(24)
	Ciclosporina + Azatioprina + Corticosteroides (CIC+AZA+CE)	Malignidad y DLP	0,00000	0,00111	0,00697	(24)
		Rechazo agudo	0,01751	0,03228	0,04705	(24)
		Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00685	0,02027	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00889	0,01827	(24)
		Mortalidad	0,00000	0,00196	0,00665	(24)
		Infección CMV 1	0,01708	0,04714	0,07720	(24)
		Infección CMV 2	0,00000	0,00749	0,02266	(24)
Grupo 2 - Mantenimiento	Ciclosporina + Azatioprina + Corticosteroides (CIC+AZA+CE)	Infección herpes zoster	0,00000	0,00358	0,01267	(24)
		Malignidad y DLP	0,00000	0,00919	0,02598	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,01286	0,03113	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00349	0,01306	(24)
		Mortalidad	0,00000	0,00115	0,00664	(24)
		Infección por CMV	0,00000	0,01759	0,03891	(24)
		Infección por poliomavirus bk	0,00000	0,00057	0,00445	(24)
	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Infección de tracto urinario	0,16492	0,23355	0,30218	(24)
		Malignidad y DLP 1	0,00000	0,00290	0,01162	(24)
		Malignidad y DLP 2	0,00000	0,00116	0,00670	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,00695	0,02086	(24)
		Diabetes 2	0,00000	0,00343	0,01292	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,00479	0,01610	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00602	0,01871	(24)
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Mortalidad	0,00000	0,00236	0,01032	(24)	
	Infección por CMV	0,00000	0,01658	0,03751	(24)	
	Infección de tracto urinario	0,15139	0,21715	0,28292	(24)	
	Malignidad y DLP 1	0,00000	0,00177	0,00865	(24)	
	Malignidad y DLP 2	0,00000	0,00059	0,00456	(24)	

⁸ Esto solo pasó en el grupo 7, 11 y 12. En el 7 y en el 12 había otra probabilidad de muerte para un horizonte más largo de tiempo, mientras que para el grupo 11 se tomó solo la probabilidad de muerte a un año que fue reportada en la literatura.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Grupo de evidencia por fase de tratamiento	Alternativa	Parámetro	Inferior	Valor medio	Superior	Fuente
Grupo 3 - Mantenimiento		Diabetes	0,00000	0,00536	0,01802	(24)
		Diabetes	0,00000	0,00440	0,01525	(24)
	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Rechazo agudo	0,00360	0,01322	0,02284	(24)
		Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00392	0,00907	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00794	0,03253	(24)
		Mortalidad	0,00000	0,00274	0,00686	(24)
		Infección por CMV 1	0,00000	0,00874	0,04205	(24)
		Infección por CMV 2	0,00000	0,01192	0,03569	(24)
		Infecciones	0,00000	0,03735	0,10520	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00000	0,01402	0,03979	(24)
		Malignidad y DLP 2	0,00000	0,00105	0,00817	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,00354	0,02730	(24)
		Diabetes 2	0,00000	0,00881	0,03350	(24)
		Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	Rechazo agudo	0,00989	0,02239	0,03489
	Pérdida del injerto 1		0,00000	0,00406	0,00929	(24)
	Pérdida del injerto 2		0,00000	0,00690	0,02985	(24)
	Mortalidad		0,00000	0,00162	0,00479	(24)
	Infección por CMV 2		0,00000	0,00925	0,03024	(24)
	Infecciones		0,00000	0,01508	0,05869	(24)
	Infección de tracto urinario		0,00000	0,01549	0,04255	(24)
Malignidad y DLP 1	0,00000		0,00406	0,03125	(24)	
Malignidad y DLP 2	0,00000		0,00105	0,00817	(24)	
Diabetes 1	0,00000		0,00406	0,03125	(24)	
Diabetes 2	0,00000	0,00467	0,02222	(24)		
Grupo 4 - Mantenimiento	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Rechazo agudo	0,00000	0,00454	0,01693	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00173	0,00755	(24)
		Mortalidad	0,00000	0,00129	0,00633	(24)
		Dislipidemia	0,00000	0,01213	0,04411	(24)
		Infección por poliomavirus bk	0,00000	0,00438	0,02510	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00777	0,02489	0,04201	(24)
		Diarrea	0,00266	0,01644	0,03023	(24)
		Dislipidemia	0,00000	0,02137	0,06797	(24)
	Sirolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (SIR+MFM+CE)	Diabetes	0,00000	0,01137	0,04464	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,01264	0,03324	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00263	0,00985	(24)
		Mortalidad	0,00000	0,00174	0,00763	(24)
		Dislipidemia	0,00000	0,01213	0,04411	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00783	0,02507	0,04231	(24)
Grupo 5 - Mantenimiento	Tacrolimus + Micofenolato de sodio + Corticosteroides (TAC+MFS+CE)	Diarrea	0,00645	0,02261	0,03877	(24)
		Dislipidemia	0,00000	0,01213	0,04411	(24)
		Diabetes	0,00000	0,01310	0,04790	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,01309	0,03462	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00118	0,00770	(24)
	Sirolimus + Micofenolato de sodio + Corticosteroides (SIR+MFS+CE)	Mortalidad	0,00000	0,00039	0,00414	(24)
		Dislipidemia	0,00000	0,01580	0,06675	(24)
		Infección por CMV	0,00000	0,00159	0,00913	(24)
		Malignidad y DLP	0,00000	0,00059	0,00459	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,01914	0,04641	(24)
Grupo 6 - Mantenimiento	Tacrolimus + Azatioprina + Corticosteroides (TAC+AZA+CE)	Pérdida del injerto	0,00000	0,00131	0,00850	(24)
		Mortalidad	0,00000	0,00043	0,00457	(24)
		Infección por CMV	0,00000	0,00220	0,01153	(24)
		Malignidad y DLP	0,00000	0,00060	0,00462	(24)
		Rechazo agudo	0,01158	0,02056	0,02953	(24)
		Pérdida del injerto 1	0,00052	0,00523	0,00994	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00641	0,01540	(24)
		Mortalidad	0,00000	0,00342	0,00704	(24)
		Infecciones 1	0,09562	0,12897	0,16232	(24)
		Infecciones 2	0,00000	0,00110	0,00538	(24)
	Infección por CMV	0,00094	0,00975	0,01855	(24)	
	Diabetes 1	0,00012	0,00632	0,01252	(24)	
	Diabetes 2	0,00000	0,00118	0,00516	(24)	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Grupo de evidencia por fase de tratamiento	Alternativa	Parámetro	Inferior	Valor medio	Superior	Fuente
	Ciclosporina + Azatioprina + Corticosteroides (CIC+AZA+CE)	Diabetes 3	0,00000	0,00120	0,00510	(24)
		Rechazo agudo	0,02393	0,03816	0,05238	(24)
		Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00348	0,00798	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00685	0,02027	(24)
		Mortalidad	0,00000	0,00196	0,00527	(24)
		Infecciones 1	0,09644	0,14194	0,18744	(24)
		Infecciones 2	0,00000	0,00131	0,00612	(24)
		Infección por CMV	0,00000	0,01218	0,02561	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,00298	0,00877	(24)
		Diabetes 2	0,00000	0,00062	0,00358	(24)
Grupo 7 - Mantenimiento	Tacrolimus + Micofenolato de sodio + Corticosteroides (TAC+MFS+CE)	Diabetes 3	0,00000	0,00044	0,00383	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,00813	0,02846	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00225	0,01297	(24)
		Mortalidad 1	0,00000	0,00112	0,00868	(24)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00085	0,00745	(24)
		Infecciones 1	0,00000	0,01313	0,03889	(24)
		Infecciones 2	0,00000	0,01013	0,03280	(24)
		Infección por CMV 2	0,00000	0,00925	0,03024	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00000	0,00813	0,02846	(24)
		Diarrea	0,00000	0,02119	0,05379	(24)
	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Malignidad y DLP	0,00000	0,00038	0,00555	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,00958	0,03532	(24)
		Diabetes 2	0,00000	0,00327	0,01836	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,00225	0,01297	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00225	0,01297	(24)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00056	0,00593	(24)
		Infecciones 1	0,00000	0,01185	0,03635	(24)
		Infecciones 2	0,00000	0,00760	0,02726	(24)
		Infección por CMV 1	0,00000	0,00874	0,04205	(24)
		Infección por CMV 2	0,00000	0,01192	0,03569	(24)
Grupo 8 - Mantenimiento	Ciclosporina + Micofenolato de sodio + Corticosteroides (CIC+MFS+CE)	Infección de tracto urinario	0,00000	0,00573	0,02282	(24)
		Diarrea	0,00000	0,02261	0,05625	(24)
		Malignidad y DLP	0,00000	0,00069	0,00730	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,01011	0,03521	(24)
		Diabetes 2	0,00000	0,00498	0,02265	(24)
		Rechazo agudo 1	0,00949	0,01894	0,02838	(85)
		Rechazo agudo 2	0,00304	0,01040	0,01776	(85)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00317	0,00888	(24)
		Mortalidad 1	0,00000	0,00194	0,00503	(85)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00145	0,00679	(85)
	Ciclosporina + Everolimus + Corticosteroides (CIC+EVE+CE)	Infecciones 1	0,06943	0,10188	0,13432	(85)
		Infecciones 2	0,01300	0,04065	0,06830	(85)
		Infección por CMV	0,00000	0,00490	0,01189	(85)
		Diarrea	0,00000	0,00740	0,01589	(85)
		Infección de tracto urinario	0,00437	0,02163	0,03888	(85)
		Malignidad y DLP	0,00000	0,00487	0,01233	(85)
		Diabetes 1	0,00000	0,00612	0,01249	(85)
		Diabetes 2	0,00000	0,00160	0,00556	(85)
		Rechazo agudo 1	0,00000	0,00225	0,00468	(85)
		Rechazo agudo 2	0,00476	0,01084	0,01691	(85)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00280	0,00823	(85)
		Mortalidad 1	0,00014	0,00292	0,00569	(85)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00185	0,00614	(85)
		Infecciones 1	0,06138	0,08325	0,10512	(85)
		Infecciones 2	0,01849	0,03724	0,05598	(85)
		Infección por CMV	0,00000	0,00113	0,00367	(85)
		Diarrea	0,00245	0,00913	0,01580	(85)
		Infección de tracto urinario	0,00365	0,02039	0,03712	(85)
		Malignidad y DLP	0,00000	0,00262	0,00667	(85)
		Diabetes 1	0,00000	0,00615	0,01253	(85)
Diabetes 2	0,00000	0,00283	0,00809	(85)		
		Rechazo agudo	0,00734	0,02034	0,03334	(24)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Grupo de evidencia por fase de tratamiento	Alternativa	Parámetro	Inferior	Valor medio	Superior	Fuente
Grupo 9 - Mantenimiento	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	Pérdida del injerto	0,00000	0,00530	0,01199	(24)
		Muerte 1	0,00000	0,00167	0,00543	(24)
		Muerte 2	0,00000	0,00190	0,00622	(24)
		Infecciones	0,10215	0,20312	0,30408	(24)
		Infección por CMV	0,00000	0,01832	0,03709	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00000	0,00777	0,02007	(24)
		Diarrea	0,00000	0,01010	0,02410	(24)
		Malignidad y DLP	0,00000	0,00138	0,00505	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,00419	0,02041	(24)
		Diabetes 2	0,00000	0,00160	0,00720	(24)
	Ciclosporina + Everolimus + Corticosteroides (CIC+EVE+CE)	Rechazo agudo	0,00528	0,01738	0,02948	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00497	0,01148	(24)
		Muerte 1	0,00000	0,00949	0,02511	(24)
		Muerte 2	0,00000	0,00201	0,00647	(24)
		Infecciones	0,03368	0,10800	0,18232	(24)
		Infección por CMV	0,00000	0,00440	0,01371	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00000	0,00698	0,01872	(24)
		Diarrea	0,00000	0,01050	0,02488	(24)
		Malignidad y DLP	0,00000	0,00140	0,00512	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,01011	0,03521	(24)
Grupo 10 - Mantenimiento	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	Diabetes 2	0,00000	0,00192	0,00809	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,00692	0,02991	(24)
		Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00172	0,00991	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00690	0,02985	(24)
		Mortalidad 1	0,00000	0,00172	0,00991	(24)
	Ciclosporina + Sirolimus + Corticosteroides (CIC+SIR+CE)	Mortalidad 2	0,00000	0,00330	0,01920	(24)
		Diabetes	0,00000	0,00352	0,02259	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,00692	0,02991	(24)
		Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00276	0,01348	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00794	0,03253	(24)
Grupo 11 - Mantenimiento	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Mortalidad 1	0,00000	0,00091	0,00707	(24)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00330	0,01920	(24)
		Malignidad y DLP	0,00000	0,00450	0,01954	(24)
		Diabetes	0,00000	0,00168	0,01088	(24)
		Rechazo agudo 1	0,00000	0,01185	0,02410	(85)
		Rechazo agudo 2	0,00000	0,00484	0,01845	(85)
		Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00317	0,00932	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00794	0,03253	(24)
		Mortalidad 1	0,00000	0,00279	0,00749	(24)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00330	0,01920	(24)
	Tacrolimus + Sirolimus + Corticosteroides (TAC+SIR+CE)	Mortalidad 3	0,00000	0,00330	0,01920	(24)
		Infecciones	0,02815	0,04922	0,07029	(85)
		Infección por CMV 1	0,00000	0,00186	0,00748	(85)
		Infección por CMV 2	0,00000	0,00062	0,00792	(85)
		Diarrea	0,00000	0,01287	0,03263	(85)
		Infección por poliomavirus bk	0,00000	0,01060	0,03377	(85)
		Infección de tracto urinario	0,02560	0,04952	0,07344	(85)
		Malignidad y DLP 1	0,00000	0,00142	0,00621	(85)
		Malignidad y DLP 2	0,00000	0,00371	0,02057	(85)
		Diabetes 1	0,00000	0,00695	0,01599	(85)
Tacrolimus + Sirolimus + Corticosteroides (TAC+SIR+CE)	Diabetes 2	0,00000	0,00175	0,00890	(85)	
	Rechazo agudo 1	0,00000	0,00841	0,01872	(85)	
	Rechazo agudo 2	0,00000	0,00724	0,02385	(85)	
	Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00451	0,01183	(24)	
	Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00593	0,02720	(24)	
	Mortalidad 1	0,00000	0,00271	0,00728	(24)	
	Mortalidad 2	0,00000	0,00076	0,00965	(24)	
	Mortalidad 3	0,00000	0,00290	0,01781	(24)	
	Infecciones	0,01902	0,03765	0,05629	(85)	
	Infección por CMV 1	0,00000	0,00107	0,00525	(85)	
Infección por CMV 2	0,00000	0,00076	0,00965	(85)		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Grupo de evidencia por fase de tratamiento	Alternativa	Parámetro	Inferior	Valor medio	Superior	Fuente
		Diarrea	0,00000	0,01200	0,03102	(85)
		Infección por poliomavirus bk	0,00000	0,00450	0,01954	(85)
		Infección de tracto urinario	0,02540	0,04916	0,07292	(85)
		Malignidad y DLP 1	0,00000	0,00209	0,00784	(85)
		Malignidad y DLP 2	0,00000	0,00068	0,00791	(85)
		Diabetes 1	0,00000	0,00896	0,01910	(85)
		Diabetes 2	0,00000	0,00395	0,01482	(85)
Grupo 12 - Mantenimiento	Tacrolimus + Sirolimus + Corticosteroides (TAC+SIR+CE)	Rechazo agudo	0,00000	0,00190	0,01248	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,01686	0,04817	(24)
		Mortalidad 1	0,00000	0,00176	0,01196	(24)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00176	0,01196	(24)
		Infección herpes zoster	0,00000	0,00260	0,01498	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00000	0,02001	0,05405	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,02666	0,06582	(24)
	Sirolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (SIR+MFM+CE)	Diabetes 2	0,00000	0,00718	0,02770	(24)
		Rechazo agudo	0,00000	0,00184	0,01209	(24)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,01195	0,03797	(24)
		Mortalidad 1	0,00000	0,00042	0,00531	(24)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00042	0,00531	(24)
		Infección herpes zoster	0,00000	0,00644	0,02560	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00000	0,03444	0,07810	(24)
Grupo 13 - Mantenimiento	Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	Diabetes 1	0,00000	0,01842	0,05112	(24)
		Diabetes 2	0,00000	0,00587	0,02444	(85)
		Rechazo agudo 1	0,00000	0,01034	0,02108	(24)
		Rechazo agudo 2	0,00000	0,00336	0,01447	(24)
		Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00248	0,00775	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00186	0,01015	(24)
		Mortalidad 1	0,00000	0,00123	0,00495	(24)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00133	0,00835	(24)
		Infecciones 1	0,01349	0,07461	0,13573	(24)
		Infecciones 2	0,00000	0,01262	0,05257	(24)
		Infección por CMV 1	0,00159	0,01444	0,02729	(24)
		Infección por CMV 2	0,00000	0,00633	0,02639	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00000	0,00438	0,04531	(24)
		Malignidad y DLP 1	0,00000	0,00211	0,00748	(24)
	Sirolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (SIR+MFM+CE)	Malignidad y DLP 2	0,00000	0,00203	0,01098	(24)
		Malignidad y DLP 3	0,00000	0,00276	0,01316	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,00310	0,00938	(24)
		Diabetes 2	0,00000	0,00925	0,06860	(24)
		Diabetes 3	0,00000	0,00043	0,00458	(24)
		Rechazo agudo 1	0,00091	0,01301	0,02511	(24)
		Rechazo agudo 2	0,00000	0,00265	0,01262	(24)
		Pérdida del injerto 1	0,00000	0,00251	0,00785	(24)
		Pérdida del injerto 2	0,00000	0,00154	0,00914	(24)
		Mortalidad 1	0,00000	0,00124	0,00501	(24)
		Mortalidad 2	0,00000	0,00154	0,00914	(24)
		Infecciones 1	0,00000	0,03696	0,07413	(24)
		Infecciones 2	0,00000	0,00996	0,04492	(24)
		Infección por CMV 1	0,00000	0,00498	0,01260	(24)
Grupo 14 - Mantenimiento	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo +	Infección por CMV 2	0,00000	0,00633	0,02639	(24)
		Diarrea	0,00000	0,00925	0,06860	(24)
		Infección herpes zoster	0,00000	0,00833	0,06203	(24)
		Infección de tracto urinario	0,00000	0,01318	0,08058	(24)
		Malignidad y DLP 1	0,00000	0,00091	0,00447	(24)
		Malignidad y DLP 2	0,00000	0,00134	0,00867	(24)
		Malignidad y DLP 3	0,00000	0,00129	0,00854	(24)
		Diabetes 1	0,00000	0,00551	0,01395	(24)
		Diabetes 2	0,00000	0,00396	0,04109	(24)
		Diabetes 3	0,00000	0,00158	0,00951	(24)
Grupo 14 - Mantenimiento	Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo +	Rechazo agudo	0,00165	0,01168	0,02171	(85)
		Pérdida del injerto	0,00000	0,00367	0,00932	(85)
		Mortalidad	0,00000	0,00180	0,00586	(85)

Grupo de evidencia por fase de tratamiento	Alternativa	Parámetro	Inferior	Valor medio	Superior	Fuente
	Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Diarrea	0,02145	0,04070	0,05994	(85)
		Infección por CMV	0,00000	0,00761	0,02216	(85)
		Infecciones	0,04893	0,07325	0,09757	(85)
		Infección de tracto urinario	0,00777	0,02549	0,04321	(85)
		Rechazo agudo	0,00442	0,01608	0,02773	(85)
	Tacrolimus + Everolimus + Corticosteroides (TAC+EVE+CE)	Pérdida del injerto	0,00000	0,00132	0,00469	(85)
		Mortalidad	0,00000	0,00218	0,00660	(85)
		Diarrea	0,00856	0,02316	0,03775	(85)
		Infección por CMV	0,00000	0,00433	0,01528	(85)
		Infecciones	0,04017	0,06278	0,08540	(85)
		Infección herpes zoster	0,00000	0,00573	0,04394	(85)
		Infección por poliomavirus bk	0,00000	0,00573	0,04394	(85)
		Infección de tracto urinario	0,00387	0,01915	0,03444	(85)

1: probabilidad usada desde el año 1, 2: probabilidad usada desde el año 2 y 3: probabilidad usada desde el año 3.

Fuente: elaboración propia con base en la evidencia reportada en la literatura clínica.

5.1.5 Desenlaces y valoración

La recomendación del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (151) es seleccionar los AVAC como desenlace, que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada y que permiten incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud.

Para valorar los desenlaces en salud se realizó una búsqueda de las ponderaciones de utilidad en el buscador de la Universidad de Tufts “*Center for the Evaluation of Value and Risk in Health*” (CEA Registry) con las palabras claves “*renal transplantation*” y “*acute rejection*”. La búsqueda arrojó 121 resultados de ponderaciones de utilidad. Por otra parte, se realizó una revisión de las ponderaciones de utilidad utilizadas en las evaluaciones económicas identificadas en la revisión sistemática de la literatura y se obtuvieron 42 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 ocho 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 seis estudios por tener una población diferente a la del objeto de estudio de la evaluación económica, por presentar inconsistencias en las ponderaciones de utilidad o no tener claridad sobre la escala o el instrumento usado para la medición de la calidad de vida.

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

Por lo tanto, el desenlace de salud que se utilizará en esta evaluación económica son los AVG que se asocia a las diferencias en la supervivencia de los pacientes para las diferentes alternativas. Además, de acuerdo con la sección 4.1.2, los AVG se constituyen como un desenlace crítico 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 $RICE < \lambda$ (171).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso de que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (151). 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) (172).

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 de anteriores. Y en el segundo caso, se hizo un análisis mediante simulaciones de Monte Carlo de una cohorte de 1000 pacientes y los resultados se presentan en términos del gráfico de dispersión y la curva de aceptabilidad. 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

5.2.1 Caso base

Dadas las limitaciones de tipo metodológico relacionadas con la falta de evidencia para algunas alternativas de evaluación, es importante resaltar que en esta sección se presentan los resultados de aquellas alternativas para las cuales la evidencia disponible permitió alimentar el modelo de decisiones. Estas alternativas corresponden a la fase de inducción donde el grupo de evidencia que compara los dos esquemas propuestos definidos como grupo 1, y algunas alternativas de la fase de mantenimiento presentadas en grupos de evidencia del 1 al 14 como se muestra en planteó en la Tabla 112. De esta forma, se tiene una evaluación económica por cada grupo de evidencia.

Estas limitaciones fueron discutidas con el panel de expertos clínicos de presentación de insumos de la evaluación económica el día 19 de octubre de 2021 quienes al conocer el diseño de la evaluación final validaron la utilidad de obtener un resultado para los grupos de evidencia por separado como se presentó en la evidencia clínica.

Fase de inducción

Grupo 1: rATG+M comparado con BAS+M

En los resultados del grupo 1 para la fase de inducción, presentados en la Tabla 118, indican que la inmunoglobulina antitimocítica combinada con metilprednisolona es la alternativa dominante, ya que reporta menores costos y mayor efectividad medida en AVG. En ese sentido, es la alternativa costo-efectiva en este grupo de comparación.

Tabla 118. Resultados caso base inducción grupo 1

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Inmunoglobulina antitimocítica + Metilprednisolona (rATG+M)	\$ 10.206.874	0,9785					Sí
Basiliximab + Metilprednisolona (BAS+M)	\$ 10.239.653	0,9580	\$ 32.779	- 0,0206	Dominado	rATG+M	No

Fuente: elaboración propia

Si se comparan estos resultados con la literatura económica, se observa que basiliximab (BAS) puede ser una estrategia dominante en otro contexto donde se evalúan los AVAC. Hughes et al. 2016 (24) comparó basiliximab con inmunoglobulina antitimocítica y no inducción para tres diferentes terapias de mantenimiento para el Reino Unido. En todos los casos, BAS fue la alternativa

dominante con una diferencia promedio de 0,08 AVAC y una diferencia promedio en costos de £ 6 595, para lo cual se concluye que BAS es la alternativa costo-efectiva con un umbral de £ 20 000 y £ 30 000 por AVAC. Por su parte, Snowsill et al (158) evaluó las mismas alternativas que el estudio anterior en el contexto del sistema de salud de Inglaterra y los resultados indican en las tres diferentes terapias de mantenimiento, BAS fue la alternativa dominante ya que reportó menos costos y más efectividad que rATG y no inducción.

Fase de mantenimiento

Grupo 1: CIC+MFM+CE comparado con CIC+AZA+CE

En la Tabla 119 se presentan los resultados del grupo 1 de la fase de mantenimiento y se observa que la alternativa CIC+MFM+CE es más efectiva y menos costosa, por lo que se dice que es la alternativa dominante con respecto a su comparador. En ese sentido, CIC+MFM+CE es costo-efectivo.

Tabla 119. Resultados caso base mantenimiento grupo 1

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + Azatioprina + Corticosteroides (CIC+AZA+CE)	\$ 65.575.870	4,1780					Sí
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	\$ 69.427.449	4,1296	\$ 3.851.579	-0,0484	Dominado	CIC+AZA+CE	No

Fuente: elaboración propia.

Los resultados del estudio de Hughes et al. 2016 (24) muestran que la alternativa CIC+AZA puede ser dominada en el contexto de Inglaterra, donde CIC+MFM tiene un costo esperado de £ 97 429 y una efectividad de 10,91 AVAC en comparación con CIC+AZA que representa un costo esperado de £ 101 595 con una efectividad de 10,77 AVAC, por lo cual es una alternativa costo-efectiva en ese contexto.

Grupo 2: CIC+AZA+CE comparado con TAC+MFM+CE

El resultado del grupo 2, de manera similar al grupo anterior, indican que hay una alternativa dominante por lo que los costos son menores y la efectividad es mayor. Por lo tanto, en este caso la alternativa dominante y costo-efectiva es CIC+AZA+CE comparada con TAC+MFM+CE como se muestra en la Tabla 120.

Tabla 120. Resultados caso base mantenimiento grupo 2

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + Azatioprina + Corticosteroides (CIC+AZA+CE)	\$ 69.883.019	4,2774					Sí
Tacrolimus + Micofenolato de	\$ 87.881.817	4,1308	\$ 17.998.798	-0,14657	Dominado	CIC+AZA+CE	No

mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)							
--	--	--	--	--	--	--	--

Fuente: elaboración propia.

Grupo 3: TAC+MFM+CE comparado con CIC+MFM+CE

En el caso del grupo 3, los resultados se muestran en la Tabla 121. Para el caso de la estrategia CIC+MFM+CE se observa que tiene mayor efectividad y menor costo, por lo que, se puede afirmar que es una alternativa dominante y costo-efectiva con respecto a su comparador.

Tabla 121. Resultados caso base mantenimiento grupo

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	\$ 64.451.434	4,2191					Sí
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	\$ 66.017.904	4,0867	\$ 1.566.470	-0,13235	Dominado	CIC+MFM+CE	No

Fuente: elaboración propia.

En este caso, el estudio de Hughes et al. 2016 (24) comparó cuatro esquemas entre los cuales se encuentran los evaluados en este grupo de evidencia. Los resultados indican que TAC+MFM es menos costoso (£ 90 405) y menos efectivo (10,98 AVAC) en ese contexto en comparación con CIC+MFM (con un costo esperado de £ 95 219 y efectividad de 11,02 AVAC), por lo que en ese contexto la RICE da un valor de £ 131 035 comparada con un umbral de £ 20 000 y £ 30 000 por AVAC. Por lo que, en ese contexto, al igual que en los resultados de este estudio TAC+MFM no es costo-efectivo en comparación con CIC+MFM+CE.

Grupo 4: TAC+MFM+CE comparado con SIR+MFM+CE

Para el grupo 4, la alternativa TAC+MFM+CE muestra ser la alternativa dominante, puesto que el costo esperado es menor y la efectividad es superior al comparador SIR+MFM+CE. Si bien la diferencia en efectividad es solo de 0,00552 AVG a favor de TAC+MFM+CE, la diferencia en costos hace que esta alternativa sea dominante y costo-efectiva como se observa en la Tabla 122.

Tabla 122. Resultados caso base mantenimiento grupo 4

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	\$ 62.398.554	4,2598					Sí

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Sirolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (SIR+MFM+CE)	\$ 97.813.681	4,2046	\$ 35.415.126	-0,0552	Dominado	TAC+MFM+CE	No

Fuente: elaboración propia.

Estos resultados son consistentes con los encontrados en la literatura económica, de manera similar a este análisis, el estudio de Liu et al. 2014 (161) comparó SIR+MFM con TAC+MFM y encontró que el esquema basado en TAC es una alternativa dominante ya que, reportó menor costo y mayor efectividad en el contexto del sistema de salud de China. En ese sentido, en el estudio de Liu et al. 2014 se encontró que el TAC tenía 0,84 AVAC con un costo de US \$ 5 592,65, mientras que SIR tenía un costo acumulado de US \$6026,11 con 0,83 AVAC.

En contraste con estos resultados, Gamboa et al. 2011 (169) obtuvo que SIR+MFM es una alternativa más costosa y efectiva en términos de AVG en comparación con TAC en liberación extendida a través de un ejercicio de microsimulación para el contexto colombiano. Sin embargo, en este estudio se plantea que en ambos casos los pacientes recibieron basiliximab como terapia de inducción. De esta forma, obtuvo que SIR reporta 0,77 AVG más que TAC y un costo adicional de \$1.879.702 con una RICE de \$ 2.441.171,43 lo que hace que SIR sea costo-efectivo con un umbral de 3 PIB per cápita. En ese sentido se observa que, dado que los esquemas no son iguales, se encuentran diferencias en el resultado de costo-efectividad.

Grupo 5: TAC+MFS+CE comparado con SIR+MFS+CE

Por su parte, la Tabla 123 se presentan los resultados del grupo 5, donde se evidencia que la alternativa TAC+MFS+CE tiene un costo esperado menor y 0,052 AVG más que su comparador SIR+MFS+CE. En ese sentido, la alternativa basada en TAC es una alternativa dominante en este grupo de comparación y por lo tanto, es costo-efectiva.

Tabla 123. Resultados caso base mantenimiento grupo 5

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Tacrolimus + Micofenolato de sodio + Corticosteroides (TAC+MFS+CE)	\$ 58.593.894	4,3725					Sí
Sirolimus + Micofenolato de sodio + Corticosteroides (SIR+MFS+CE)	\$ 92.986.785	4,3673	\$ 34.392.891	-0,0052	Dominado	TAC+MFS+CE	No

Fuente: elaboración propia.

Grupo 6: TAC+AZA+CE comparado con CIC+AZA+CE

Para el caso del grupo 6 los resultados se presentan en la Tabla 124. Se observa que la alternativa TAC+AZA+CE es dominante en este grupo, ya que tiene un costo menor y reporta 0,1697 AVG más que CIC+AZA+CE. De esta manera, es posible afirmar que la alternativa basada en TAC es costo-efectiva.

Tabla 124. Resultados caso base mantenimiento grupo 6

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + Azatioprina + Corticosteroides (CIC+AZA+CE)	\$ 52.851.051	4,1784					Si
Tacrolimus + Azatioprina + Corticosteroides (TAC+AZA+CE)	\$ 54.578.336	4,0087	\$ 1.727.285	-0,1697	Dominado	CIC+AZA+CE	No

Fuente: elaboración propia.

Al comparar estos resultados con la literatura, se observa que TAC+AZA puede ser una alternativa dominante en otro contexto. Por ejemplo, en el estudio de Hughes et al (24) se compara CIC con TAC ambos en combinación con AZA para fase de mantenimiento, y los resultados indican que TAC+AZA es 0,098 AVAC más efectivo que CIC+AZA, y un costo menor con una diferencia de £ 8 276 a favor de TAC+AZA. Por lo que, en este estudio TAC+AZA es una alternativa dominante en el contexto del Reino Unido. Estas diferencias en los resultados, puede estar explicadas en la medida que el estudio de Hughes et al evaluó AVAC en lugar de AVG, además, el modelo propuesto en dicho estudio considera hasta 2 retrasplantes de riñón.

Grupo 7: TAC+MFS+CE comparado con TAC+MFM+CE

Los resultados del grupo 7 indican que TAC+MFM+CE es una alternativa dominante ya que reporta una diferencia en costos de \$1.469.126 menos que TAC+MFS+CE, y a su vez, la efectividad es 0,1373 mayor que el comparador. Por lo tanto, la alternativa TAC+MFM+CE es costo-efectiva.

Tabla 125. Resultados caso base mantenimiento grupo 7

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	\$ 67.127.280	4,4198					Si
Tacrolimus + Micofenolato de sodio + Corticosteroides (TAC+MFS+CE)	\$ 68.596.406	4,2825	\$ 1.469.126	-0,1373	Dominado	TAC+MFM+CE	No

Fuente: elaboración propia.

Grupo 8: CIC+MFS+CE comparado con CIC+EVE+CE

Los resultados presentados en la Tabla 126 indican que CIC+MFS+CE es una alternativa menos costosa y más efectiva (con una diferencia de 0,10493 AVG) en comparación con CIC+EVE+CE. Por lo tanto, la alternativa costo-efectiva del grupo 8 es CIC+MFS+CE.

Tabla 126. Resultados caso base mantenimiento grupo 8

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + Micofenolato de sodio + Corticosteroides (CIC+MFS+CE)	\$ 75.895.360	4,1895					Sí
Ciclosporina + Everolimus + Corticosteroides (CIC+EVE+CE)	\$ 84.641.082	4,0846	\$ 8.745.722	-0,10493	Dominado	CIC+MFS+CE	No

Fuente: elaboración propia.

Grupo 9: CIC+MFM+CE comparado con CIC+EVE+CE

En el grupo 9 los resultados muestran que la alternativa CIC+MFM+CE es más costosa, pero a su vez, más efectiva (con una diferencia de 0,7187 AVG como se observa en la Tabla 127) con respecto a CIC+EVE+CE. El cálculo de la RICE indica que un AVG adicional tiene un costo de \$9.044.534, el cual comparado con el umbral de disposición a pagar de 3 PIB per cápita muestra que CIC+MFM+CE es una alternativa costo-efectiva.

Tabla 127. Resultados caso base mantenimiento grupo 9

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + Everolimus + Corticosteroides (CIC+EVE+CE)	\$ 79.339.848	3,4904					No
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	\$ 85.840.507	4,2092	\$ 6.500.659	0,7187	\$ 9.044.534	CIC+EVE+CE	Sí

Fuente: elaboración propia.

Si se comparan estos resultados con los obtenidos en la literatura, en el estudio de Hughes et al. 2016 (24) se observa que CIC+EVE es más costosa (£ 176 154) y más efectiva (10,96 AVAC) que CIC+MFM (con un costo de £ 97 429 y una efectividad de 10,91), dado que la diferencia en efectividad es pequeña se calcula una RICE de £ 1 532 379 que comparada con un umbral de £ 20 000 y £ 30 000 por AVAC indica que, en el contexto del sistema de salud de Inglaterra esta

alternativa no es costo-efectiva, y los resultados apuntan, de manera similar a este trabajo, que CIC++MFM es la alternativa costo-efectiva.

Grupo 10: CIC+MFM+CE comparado con CIC+SIR+CE

Los resultados del grupo 10 se presentan en la Tabla 128, en la cual se observa que la alternativa CIC+SIR+CE es más costosa y efectiva. Sin embargo, la diferencia en AVG es pequeña en comparación con la diferencia en costos por lo que la RICE es de \$423.450.571 por AVG adicional. Si se compara el resultado de la RICE con el umbral de disposición a pagar usado en el contexto colombiano, se puede concluir que CIC+SIR+CE no es una alternativa costo-efectiva. Por lo tanto, la alternativa costo-efectiva en el grupo 10 es CIC+MFM+CE.

Tabla 128. Resultados caso base mantenimiento grupo 10

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	\$ 52.017.387	4,2079					Sí
Ciclosporina + Sirolimus + Corticosteroides (CIC+SIR+CE)	\$ 93.992.348	4,3070	\$ 41.974.961	0,09913	\$ 423.450.571	CIC+MFM+CE	No

Fuente: elaboración propia.

Grupo 11: TAC+MFM+CE comparado con TAC+SIR+CE

En la Tabla 129 se observa que la alternativa TAC+SIR+CE es más costosa y más efectiva que su comparador TAC+MFM+CE. Sin embargo, puesto que la diferencia en efectividad no alcanza a ser un AVG el cálculo de la RICE da un valor de \$884.080.875 que comparado con un umbral de disposición a pagar de 3 PIB per cápita se puede concluir que no es una alternativa costo-efectiva.

En ese sentido, la alternativa TAC+MFM+CE es la alternativa costo-efectiva en el grupo 11.

Tabla 129. Resultados caso base mantenimiento grupo 11

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	\$ 70.139.075	4,0716					Sí
Tacrolimus + Sirolimus + Corticosteroides (TAC+SIR+CE)	\$ 116.787.602	4,1244	\$ 46.648.527	0,05277	\$ 884.080.875	TAC+MFM+CE	No

Fuente: elaboración propia.

Para este grupo de evidencia, el estudio de Hughes et al. 2016 (24) realizó una comparación de tres alternativas TAC+SIR, TAC+AZA y TAC+MFM. En el caso de TAC+SIR comparado con TAC+MFM se observa que la alternativa costo-efectiva, en congruencia con los resultados de este estudio, es TAC+MFM ya que es menos costosa (£ 92 226) y más efectiva (10,88 AVAC) que TAC+SIR que arrojó un costo esperado de £ 125 539 y efectividad esperada de 10,60 AVAC.

Grupo 12: TAC+SIR+CE comparado con SIR+MFM+CE

Por su parte, en el grupo 12 los resultados se presentan en la Tabla 130. Se observa que la alternativa SIR+MFM+CE en comparación con TAC+SIR+CE es menos costosa y más efectiva (con una diferencia de 0,1668 AVG), por lo que se puede establecer que es una alternativa dominante en este grupo de comparación y por lo tanto es costo-efectiva.

Tabla 130. Resultados caso base mantenimiento grupo 12

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Sirolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (SIR+MFM+CE)	\$ 92.092.851	4,3691					Sí
Tacrolimus + Sirolimus + Corticosteroides (TAC+SIR+CE)	\$ 102.686.518	4,2024	\$ 10.593.667	-0,1668	Dominado	SIR+MFM+CE	No

Fuente: elaboración propia

Grupo 13: CIC+MFM+CE comparado con SIR+MFM+CE

Los resultados del grupo de evidencia 13 para la fase de mantenimiento sugieren que la alternativa CIC+MFM+CE es dominante sobre la alternativa SIR+MFM+CE, debido a que los costos esperados son menores y la efectividad es 0,0018 AVG mayor que su comparador. De esta forma, CIC+MFM+CE es costo-efectiva como se muestra en la Tabla 131.

Tabla 131. Resultados caso base mantenimiento grupo 13

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Ciclosporina + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (CIC+MFM+CE)	\$ 64.504.015	4,2674					Sí
Sirolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (SIR+MFM+CE)	\$ 97.765.583	4,2655	\$ 33.261.568	-0,0018	Dominado	CIC+MFM+CE	No

Fuente: elaboración propia.

Grupos 14: TAC+MFM+CE comparado con TAC+EVE+CE

En la Tabla 132 se presentan los resultados del grupo 14, los cuales indican que TAC+MFM+CE menos costosa (con una diferencia de \$65.443.342) y más efectiva en términos de 0,0448 AVG más que TAC+EVE+CE. Por lo tanto, TAC+MFM+CE es una alternativa dominante sobre su comparador y es costo-efectiva en este grupo de evidencia.

Tabla 132. Resultados caso base mantenimiento grupo 14

Alternativas de evaluación	Costos	AVG	Costo incremental	Efectividad incremental	RICE	Referencia	¿Es costo-efectivo?
Tacrolimus + Micofenolato de mofetilo + Corticosteroides (TAC+MFM+CE)	\$ 75.992.890	4,1974					Sí
Tacrolimus + Everolimus + Corticosteroides (TAC+EVE+CE)	\$ 141.436.232	4,1526	\$ 65.443.342	-0,0448	Dominado	TAC+MFM+CE	No

Fuente: elaboración propia

Finalmente, de acuerdo con los resultados anteriores y con el propósito de presentar toda la información de los resultados del caso base de manera sintetizada, en la Tabla 133 se presenta el resumen de los resultados del análisis económico. Allí, se muestra cuál es la alternativa costo-efectiva dentro de cada uno de los grupos de evidencia evaluado.

Tabla 133. Resumen resultados costo efectividad

Grupo de evidencia	Alternativas de evaluación	¿Es costo-efectivo?
Grupo 1 -Inducción	Inmunoglobulina antitimocítica + metilprednisolona (rATG+M)	Sí
	Basiliximab + metilprednisolona (BAS+M)	No
Grupo 1 - Mantenimiento	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (CIC+MFM+CE)	No
	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides (CIC+AZA+CE)	Sí
Grupo 2 - Mantenimiento	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides (CIC+AZA+CE)	Sí
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (TAC+MFM+CE)	No
Grupo 3 - Mantenimiento	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (TAC+MFM+CE)	No
	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (CIC+MFM+CE)	Sí
Grupo 4 - Mantenimiento	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Sí

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

Grupo de evidencia	Alternativas de evaluación	¿Es costo-efectivo?
	Sirolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (SIR+MFM+CE)	No
Grupo 5 - Mantenimiento	Tacrolimus + micofenolato de sodio + corticosteroides (TAC+MFS+CE)	Sí
	Sirolimus + micofenolato de sodio + corticosteroides (SIR+MFS+CE)	No
Grupo 6 - Mantenimiento	Tacrolimus + azatioprina + corticosteroides (TAC+AZA+CE)	No
	Ciclosporina + azatioprina + corticosteroides (CIC+AZA+CE)	Sí
Grupo 7 - Mantenimiento	Tacrolimus + micofenolato de sodio + corticosteroides (TAC+MFS+CE)	No
	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Sí
Grupo 8 - Mantenimiento	Ciclosporina + micofenolato de sodio + corticosteroides (CIC+MFS+CE)	Sí
	Ciclosporina + everolimus + corticosteroides (CIC+EVE+CE)	No
Grupo 9 - Mantenimiento	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (CIC+MFM+CE)	Sí
	Ciclosporina + everolimus + corticosteroides (CIC+EVE+CE)	No
Grupo 10 - Mantenimiento	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (CIC+MFM+CE)	Sí
	Ciclosporina + sirolimus + corticosteroides (CIC+SIR+CE)	No
Grupo 11 - Mantenimiento	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Sí
	Tacrolimus + sirolimus + corticosteroides (TAC+SIR+CE)	No
Grupo 12 - Mantenimiento	Tacrolimus + sirolimus + corticosteroides (TAC+SIR+CE)	No
	Sirolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (SIR+MFM+CE)	Sí
Grupo 13 - Mantenimiento	Ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (CIC+MFM+CE)	Sí
	Sirolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (SIR+MFM+CE)	No
Grupo 14 - Mantenimiento	Tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides (TAC+MFM+CE)	Sí
	Tacrolimus + everolimus + corticosteroides (TAC+EVE+CE)	No

Fuente: elaboración propia

5.2.2 Análisis de sensibilidad

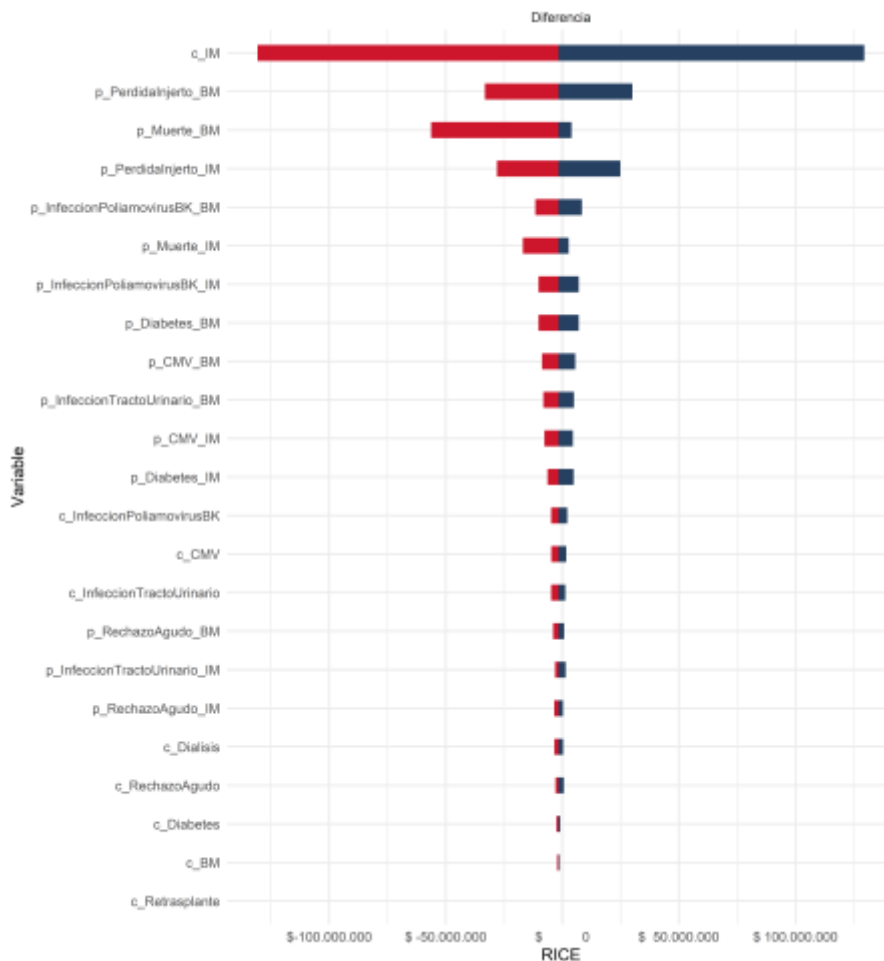
A continuación, se presentan los resultados del análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, los cuales permiten evaluar la incertidumbre de los parámetros usados en el modelo de decisiones. En el primer caso, se presenta un gráfico de tornado que tiene como objetivo identificar las variables con mayor aporte a la incertidumbre de los resultados. Y en el segundo caso, se presentan dos gráficos: *i)* 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; y *ii)* la curva de aceptabilidad a pagar, que ilustra la probabilidad que tiene una alternativa de ser costo efectiva ante distintos valores del umbral de costo-efectividad.

Fase de inducción

Grupo 1: rATG+M comparado con BAS+M

En la Figura 15 se observan los resultados del análisis de sensibilidad determinístico. El gráfico de tornado permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se compara inmunoglobulina antitimocítica (rATG) con Basiliximab (BAS) ambos combinados con metilprednisolona (M) son, en su orden, el costo del tratamiento de rATG+M, la probabilidad de pérdida del injerto de BAS+M, la probabilidad de muerte de rATG+M y la probabilidad infección por poliomavirus bk de BAS+M y la probabilidad de muerte de rATG+M. El alto impacto del costo del tratamiento farmacológico de rATG+M puede estar explicado en la alta dispersión en los valores extremos del costo de rATG ya que fueron calculados con base en dosis mínimas y máximas como se detalla en la sección 3.4.

Figura 15. Análisis de sensibilidad determinístico inducción grupo 1



Nota: IM es rATG+M y BM es BAS+M

Fuente: elaboración propia

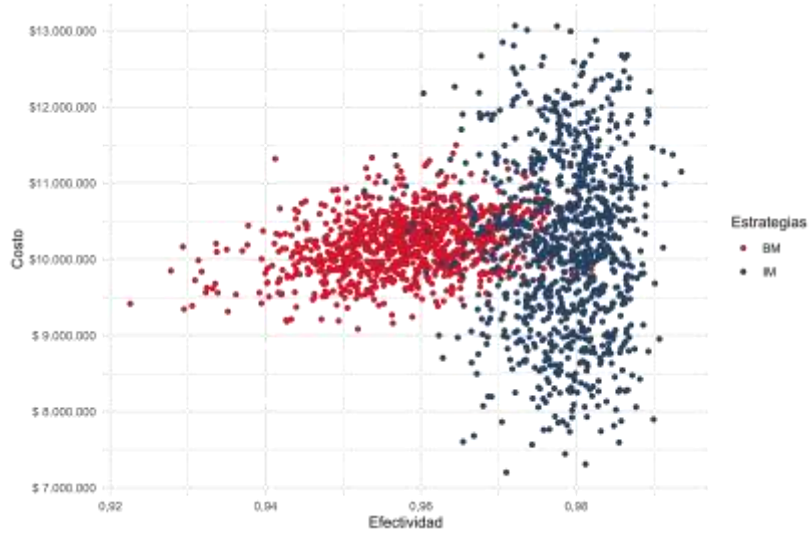
Por su parte, en el análisis de sensibilidad probabilístico se observa que hay consistencia con los resultados del caso base, en el gráfico de dispersión presentado en la Figura 16, se observa que las simulaciones de todas las estrategias se encuentran en el cuadrante positivo del plano de costo-efectividad con una alta dispersión en términos de costos para la alternativa rATG+M y una alta dispersión en el eje de efectividad para BAS+M, sin embargo, se observa que las simulaciones de rATG+M muestran mayor efectividad que su comparador (BAS+M). También se observa que algunas de las simulaciones de las alternativas se cruzan, lo cual indica que, si se fija un nivel de costos y un rango de efectividad específicos, estas alternativas podrían compartir costos y efectividad.

Por su parte, en la curva de aceptabilidad se puede identificar que a medida que aumenta el umbral de disponibilidad a pagar, la probabilidad de costo-efectividad de BAS+M empieza a disminuir mientras que la rATG+M aumenta. Adicionalmente, a

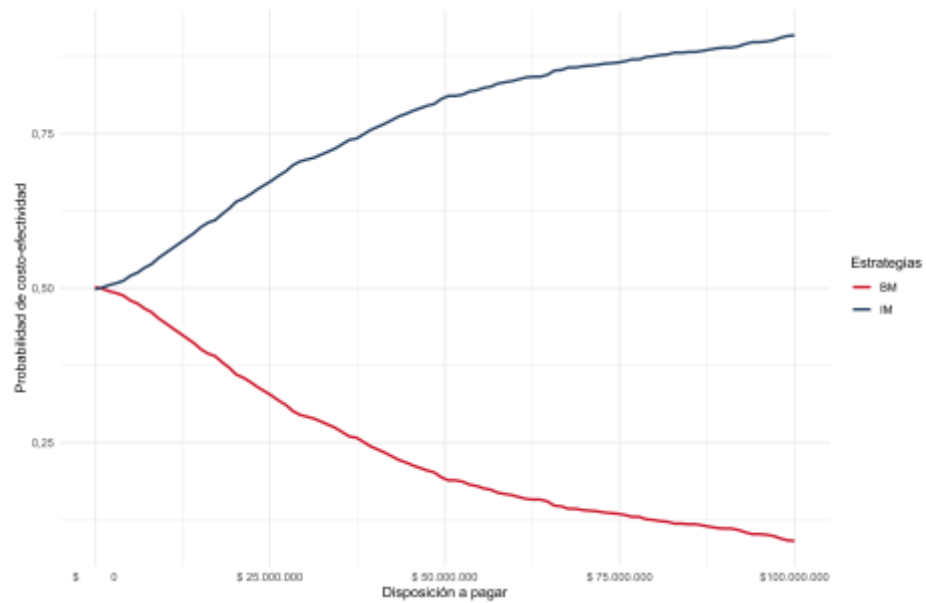
partir de un umbral superior a los \$100.000.000, la probabilidad de costo-efectividad de rATG+M es cercana al 100% (ver Figura 16).

Figura 16. Análisis de sensibilidad probabilístico inducción grupo 1

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: IM es rATG+M y BM es BAS+M

Fuente: elaboración propia

Dados estos resultados, es posible inferir que: primero, los costos de la alternativa rATG+M es la variable que mayor incertidumbre aporta en el modelo representado tanto en el gráfico de tornado como de dispersión, dado que el costo de esta alternativa tiene una alta dispersión como se explicó anteriormente; segundo, la alternativa costo-efectiva en el caso base (rATG+M) se mantiene constante incluso bajo el umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano; y tercero, estos

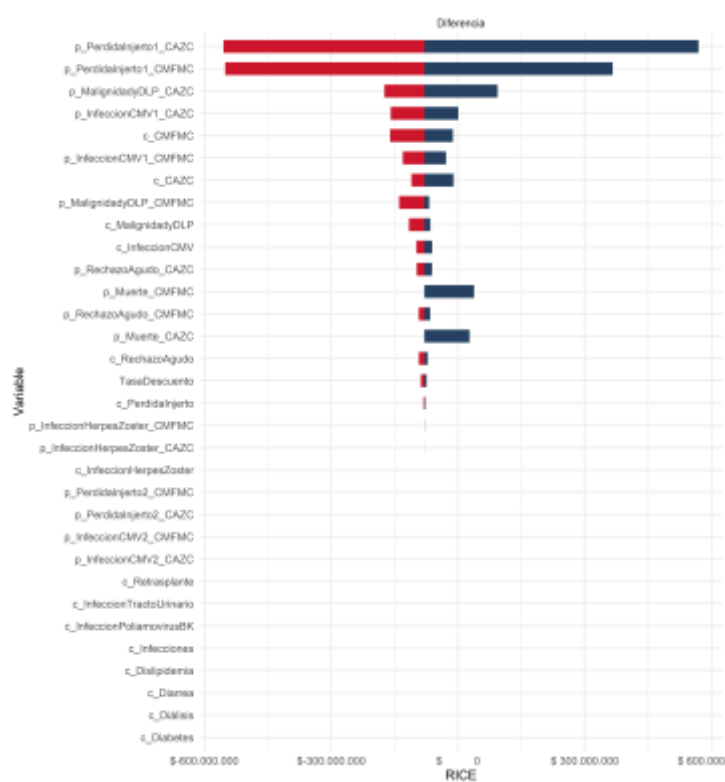
resultados permiten afirmar que hay un bajo grado de incertidumbre asociado a la estimación.

Fase de mantenimiento

Grupo 1: CIC+MFM+CE comparado con CIC+AZA+CE

En la Figura 17 se observan los resultados del análisis de sensibilidad determinístico, el gráfico de tornado permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se compara CIC+MFM+CE frente CIC+AZA+CE, en su orden, son las probabilidades de pérdida del injerto en para ambas alternativas, seguido de las probabilidad de malignidad y DLP, y de infección por CMV a un año de CIC+AZA+CE y finalmente, el costo del farmacológico de CIC+AZA+CE. Adicional a esto, dos lugares más abajo se encuentra el costo del tratamiento farmacológico de CIC+MFM+CE.

Figura 17. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 1



Nota: CMFMC es CIC+MFM+CE y CA2C es CIC+AZA+CE

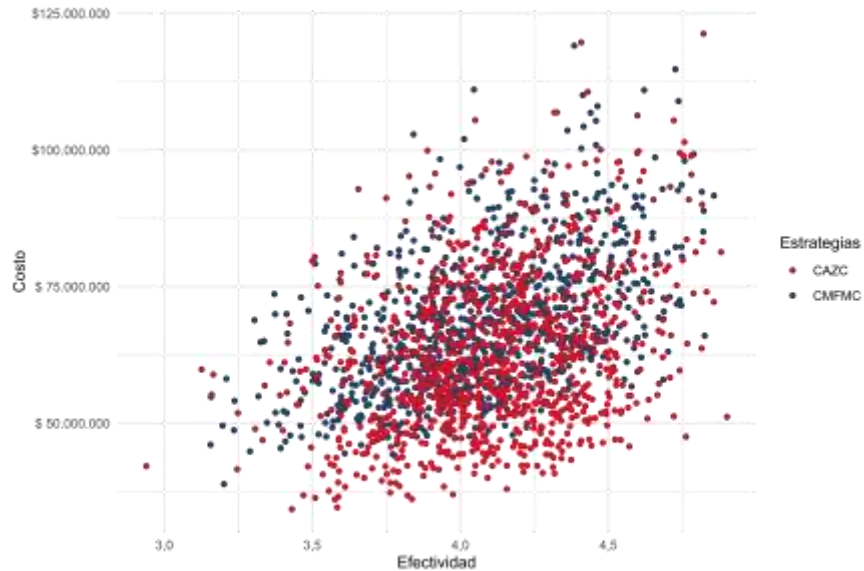
Fuente: elaboración propia

Ahora bien, en la Figura 18 se identifican los análisis de sensibilidad probabilísticos, en el gráfico de dispersión se puede evidenciar que el comportamiento y dispersión de ambos medicamentos es bastante homogénea al compararse entre ellos. Sin embargo, al detallar más detenidamente la nube de puntos se observa que CIC+AZA+CE se encuentra desplazada hacia abajo. Esta conclusión se apoya al analizar la curva de aceptabilidad, donde la curva que siempre permanece la parte superior es CIC+AZA+CE, empero la probabilidad de costo-efectividad ante

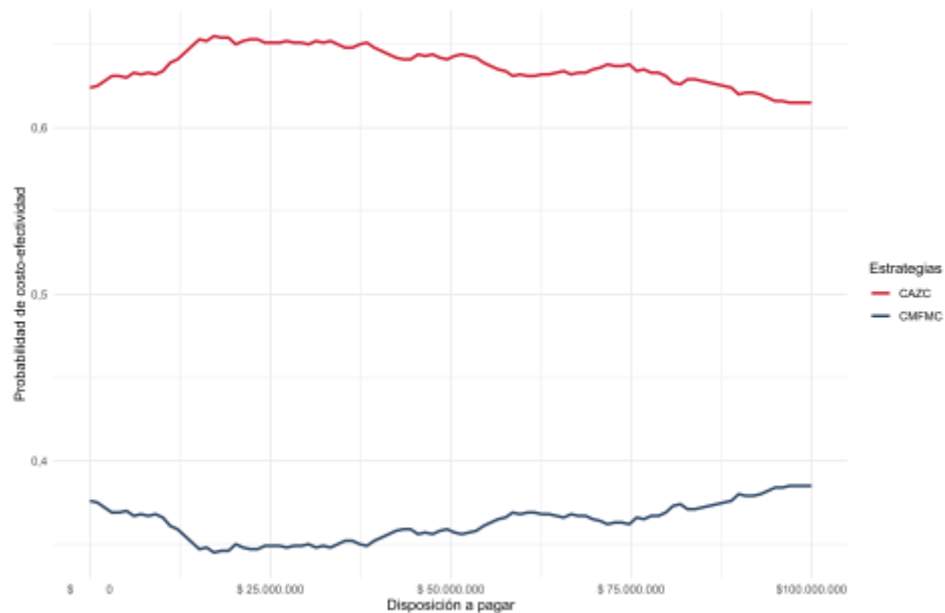
cualquier umbral de disponibilidad a pagar no es del 100%, sino que oscila entre el 60% y el 65%.

Figura 18. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 1

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: CAZC es CIC+AZA+CE y CMFMC es CIC+MFM+CE

Fuente: elaboración propia

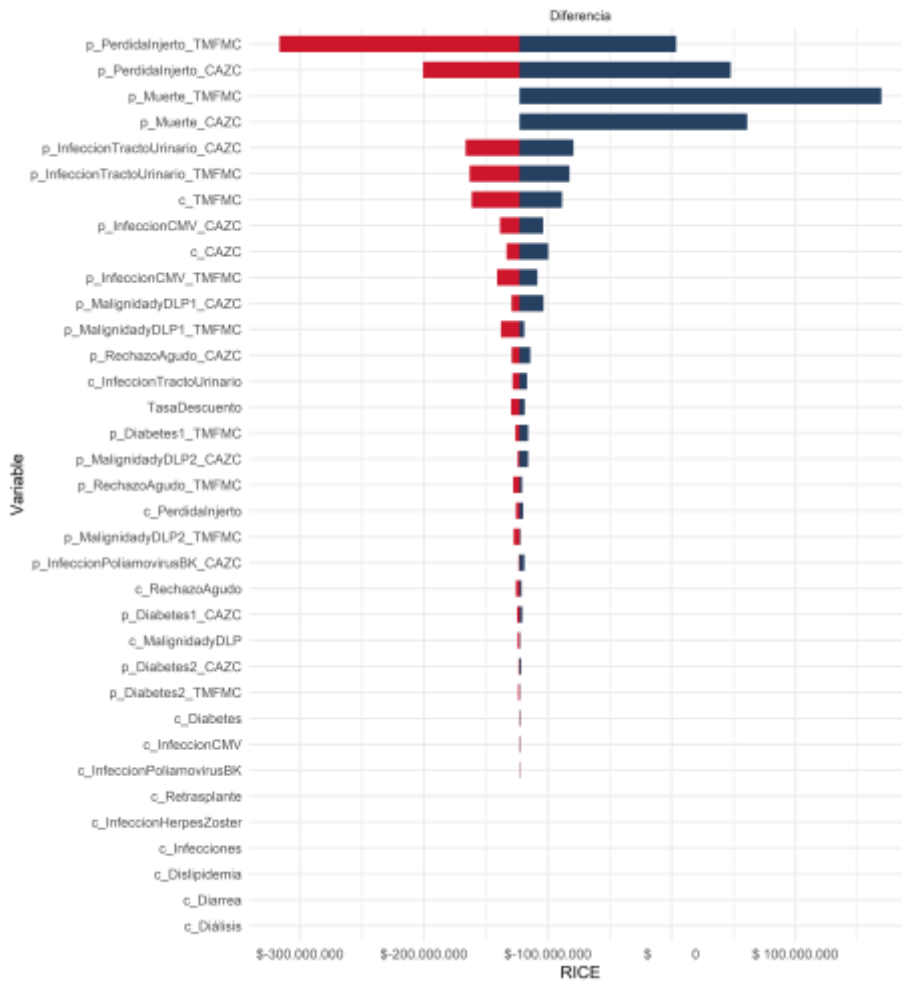
Los resultados derivados del análisis de sensibilidad permiten evidenciar que en términos de costos y efectividad las alternativas evaluadas no difieren significativamente, puesto que en el análisis de tornado las variables de ambas alternativas impactan el resultado de la evaluación en proporciones similares y los análisis probabilísticos no favorecen de manera absoluta a CIC+AZA+CE. Sin

embargo, los resultados de este análisis son consistentes con el resultado del caso base del grupo 1, donde CIC+AZA+CE es la alternativa dominante y costo-efectiva.

Grupo 2: CIC+AZA+CE comparado con TAC+MFM+CE

En la Figura 19 se observan los resultados del análisis de sensibilidad determinístico del grupo 2, se observa que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se compara CIC+AZA+CE frente a TAC+MFM+CE, en su orden, son las probabilidades para ambas alternativas de pérdida del injerto, muerte e infección del tracto urinario, seguido por el costo del tratamiento farmacológico de TAC+MFM+CE, la probabilidad de infección de tracto urinario de TAC+MFM+CE y el costo de tratamiento farmacológico de CIC+AZA+CE. Como lo muestra el gráfico de tornado, hay otras variables que podrían impactar el resultado de la evaluación, pero en menor medida, la mayoría son las probabilidades de los estados de salud incluidos en el modelo de decisiones.

Figura 19. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 2



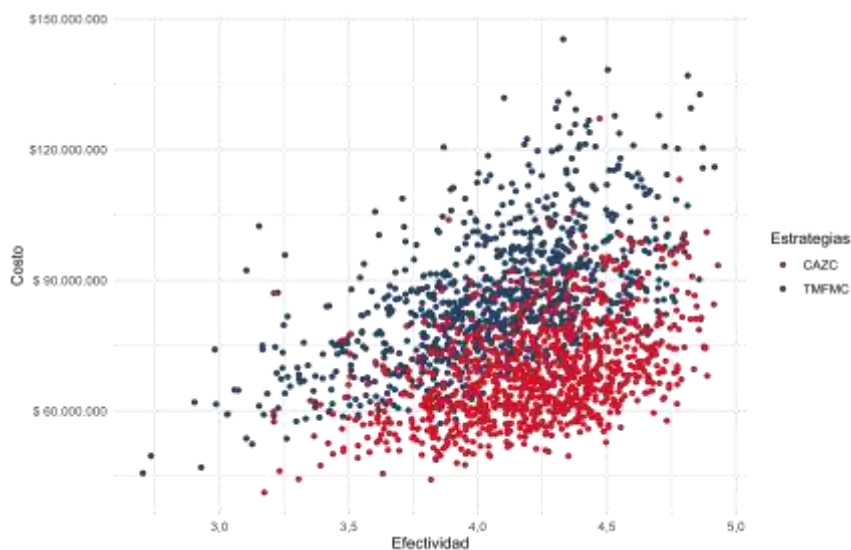
Nota: CAZC es CIC+AZA+CE y TMFMC es TAC+MFM+CE

Fuente: elaboración propia

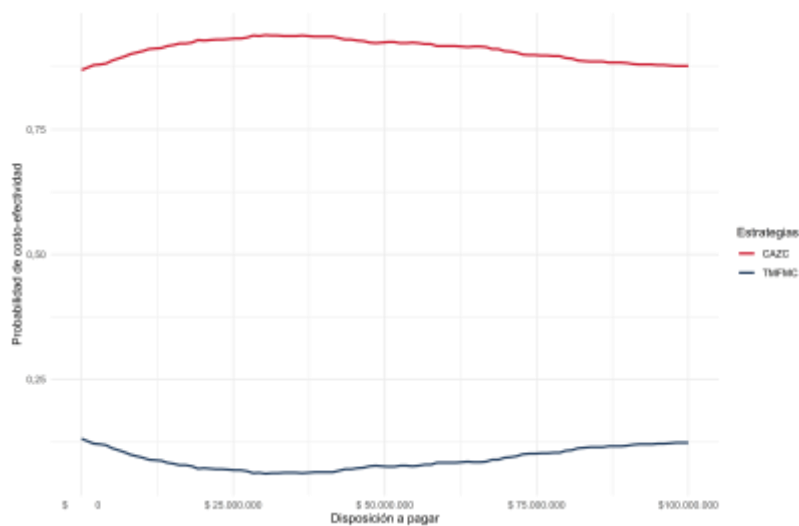
Por otra parte, la Figura 20 presenta los análisis de sensibilidad probabilísticos resumidos en las gráficas de dispersión y la curva de aceptabilidad. El gráfico de dispersión indica que la dispersión de las simulaciones de TAC+MFM+CE es mayor en comparación a la de CIC+AZA+CE, además, es posible evidenciar que, aunque existen puntos que comparten las dos alternativas, la nube de puntos de CIC+AZA+CE se encuentran desplazada hacia la parte inferior derecha dándole una ventaja sobre TAC+MFM+CE puesto que genera más AVG a un menor costo. Lo anterior se confirma con los resultados de la curva de aceptabilidad, ya que la probabilidad de costo-efectividad de CIC+AZA+CE se mantiene cercana al 80% independientemente del valor del umbral de disposición a pagar.

Figura 20. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 2

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: CAZC es CIC+AZA+CE y TMFMC es TAC+MFM+CE

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

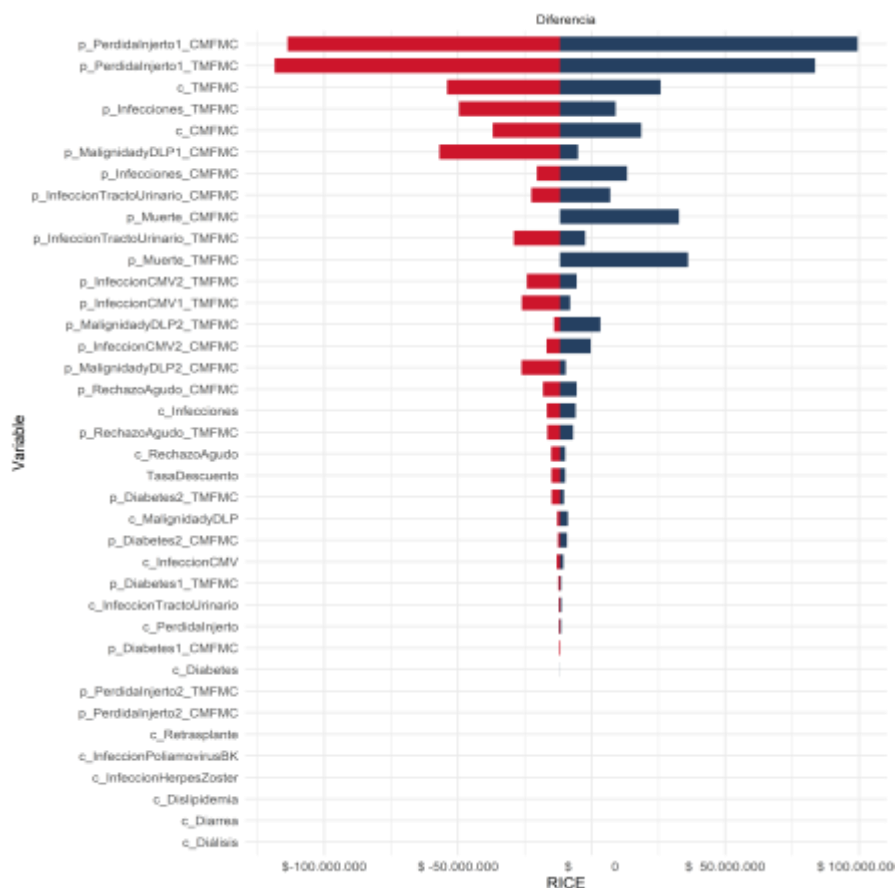
Fuente: elaboración propia.

Finalmente, al comparar los resultados del caso base con los análisis de sensibilidad probabilísticos, es posible afirmar que hay un bajo nivel de incertidumbre relacionado con la estimación del grupo 2, puesto que CICI+AZA+CE continúa siendo una alternativa costo-efectiva, incluso bajo un umbral de 3 PIB per cápita en el contexto colombiano.

Grupo 3: TAC+MFM+CE comparado con CIC+MFM+CE

En la Figura 21 el gráfico de tornado muestra que las variables que mayor incertidumbre generan en la evaluación económica del grupo 3 son las probabilidades de pérdida del injerto de ambas alternativas, el costo de tratamiento farmacológico de TAC+MFM+CE, seguido por la probabilidad de infecciones de TAC+MFM+CE y el costo de tratamiento farmacológico de CIC+MFM+CE. Dado esto, es posible afirmar que el modelo es sensible al costo de los tratamientos farmacológicos de las alternativas evaluadas. Además, se observa que otras probabilidades tienen impacto, aunque en menor medida, como son la probabilidad de malignidad y DLP en el primer año para CIC+MFM+CE y las probabilidades de muerte de ambas alternativas evaluadas.

Figura 21. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 3

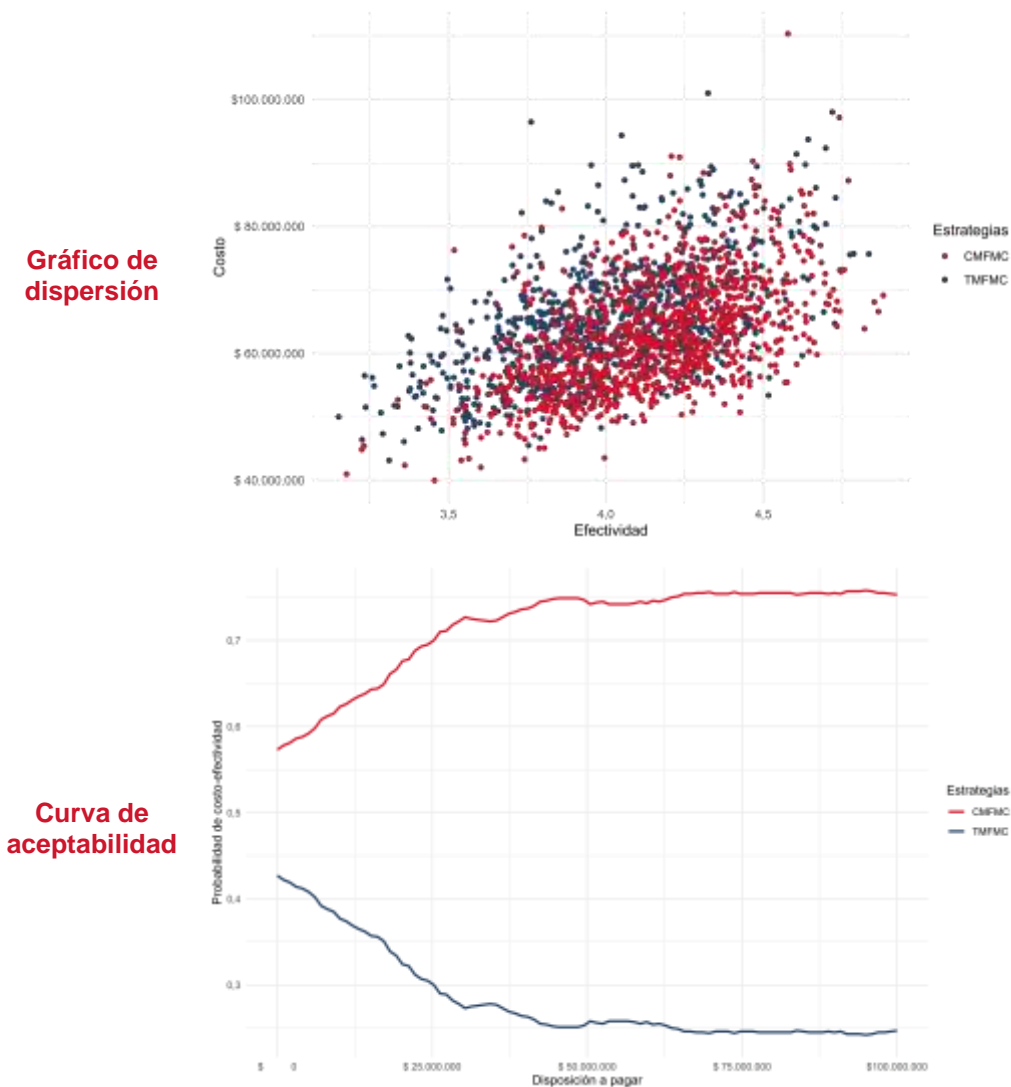


Nota: TMFMC es TAC+MFM+CE y CMFMC es CIC+MFM+CE

Fuente: elaboración propia.

Los análisis de sensibilidad presentados en la Figura 22 permiten corroborar que la estrategia costo-efectiva es CIC+MFM+CE. Puesto que en el gráfico de dispersión se observa que si bien la dispersión de las simulaciones de TAC+MFM+CE es mayor en comparación con la dispersión de CIC+MFM+CE, la nube de puntos de TAC+MFM+CE se encuentra desplazada hacia la parte inferior derecha lo que indica que genera más AVG a un menor costo. Por su parte, en la curva de aceptabilidad se observa que ante un umbral de disposición a pagar superior a \$25.000.000, TAC+MFM+CE tiene una probabilidad seguir siendo la alternativa costo-efectiva cercana al 80%.

Figura 22. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 3



Nota: TMFMC es TAC+MFM+CE y CMFMC es CIC+MFM+CE

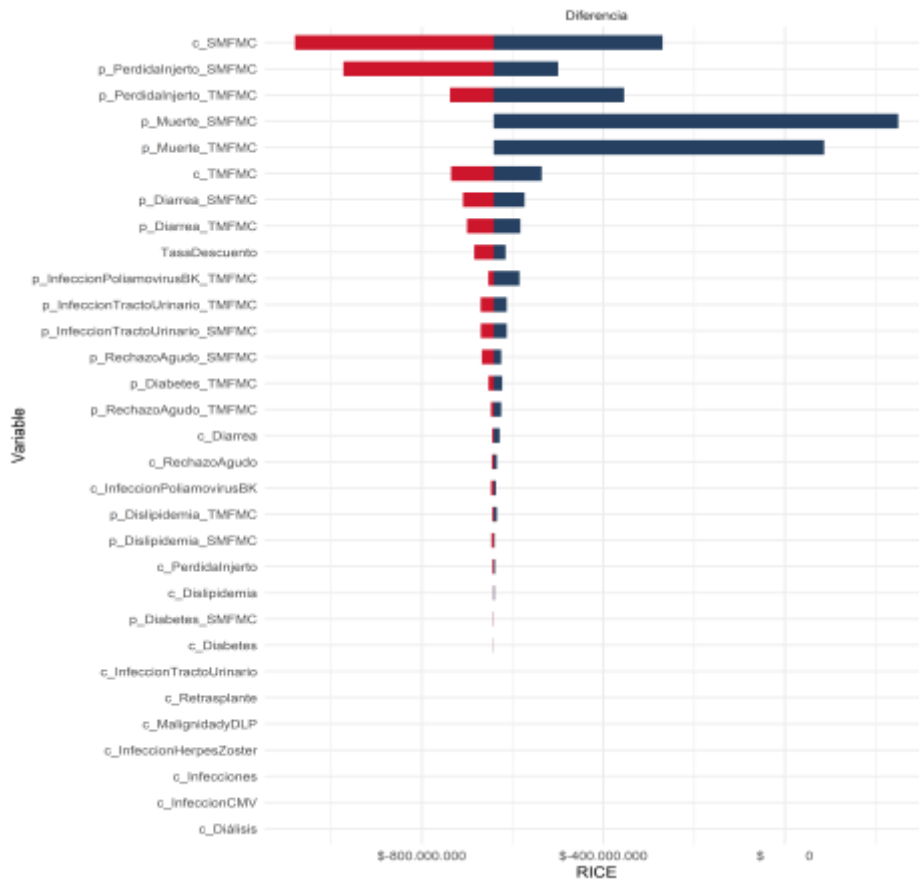
Fuente: elaboración propia.

De esa forma, se puede concluir que los resultados son congruentes con los presentados en el caso base del grupo 3, ya que CIC+AZA+CE continúa siendo la alternativa dominante en comparación con TAC+MFM+CE, aún en escenarios de incertidumbre, por lo que es posible afirmar que la estimación es robusta.

Grupo 4: TAC+MFM+CE comparado con SIR+MFM+CE

Los resultados del gráfico de tornado presentados en la Figura 23, evidencian que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se compara TAC+MFM+CE frente a SIR+MFM+CE, son en su orden, el costo de tratamiento farmacológico de SIR+MFM+CE, seguido de las probabilidades de pérdida del injerto y muerte de ambas alternativas, y con un menor impacto aparece el costo de tratamiento farmacológico de TAC+MFM+CE y las probabilidades de diarrea de ambas alternativas. En ese sentido, el alto impacto del tratamiento farmacológico de SIR+MFM+CE puede estar explicado por la forma del cálculo de los valores inferiores y superiores del tratamiento con SIR, donde se consideraron dosis mínimas y máximas como se detalla en la sección 3.4. No obstante, la incorporación de valores extremos de estas variables no alcanza a modificar el símbolo negativo de la RICE, lo que confirma que se mantiene el resultado de dominancia de la alternativa TAC+MFC+CE.

Figura 23. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 4



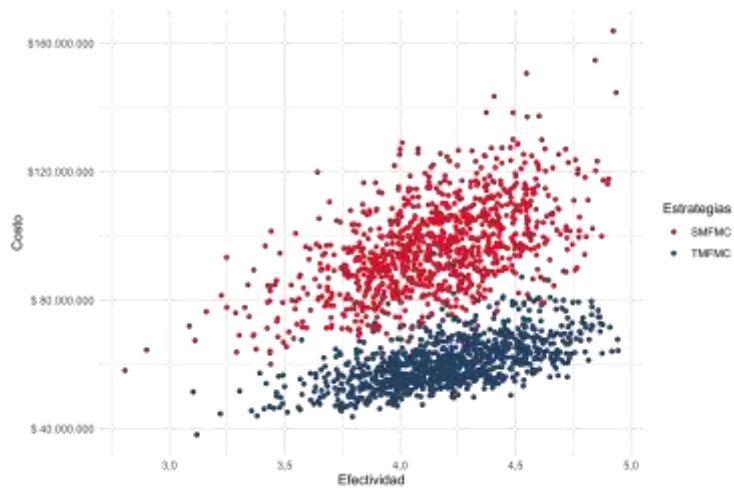
Nota: TMFMC es TAC+MFM+CE y SMFMC es SIR+MFM+CE

Fuente: elaboración propia.

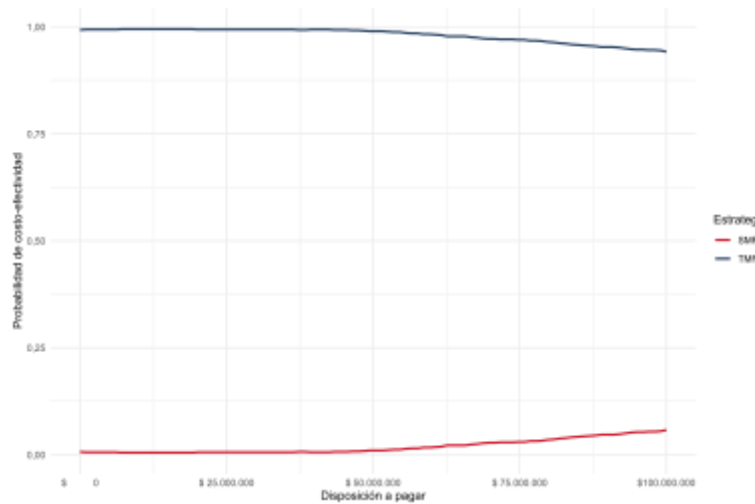
En esa misma línea, los resultados de la Figura 24 presentan los análisis de sensibilidad probabilísticos resumidos en el gráfico de dispersión y la curva de aceptabilidad. El gráfico de dispersión muestra que la dispersión de la alternativa SIR+MFM+CE es mayor en términos de costos, por las razones mencionadas anteriormente, en comparación con la dispersión de las simulaciones de TAC+MFM+CE. Además, la nube de puntos muestra que para algunos escenarios no es posible confirmar el resultado de dominancia de TAC+MFM+CE sobre SIR+MFM+CE, ya que si bien en términos de costos se evidencia el mayor costo de SIR+MFM+CE en casi todos los escenarios, en términos de efectividad el resultado muestra múltiples posibilidades de cambiar, dada que existe poca diferencia en los AVG que presentan las alternativas. En contraste, el resultado de la curva de aceptabilidad es más consistente, ya que muestra que ante diferentes valores del umbral de disposición a pagar, la alternativa TAC+MFM+CE continua siendo la alternativa costo-efectiva con una probabilidad del 100%.

Figura 24. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 4

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: TMFMC es TAC+MFM+CE y SMFM es SIR+MFM+CE

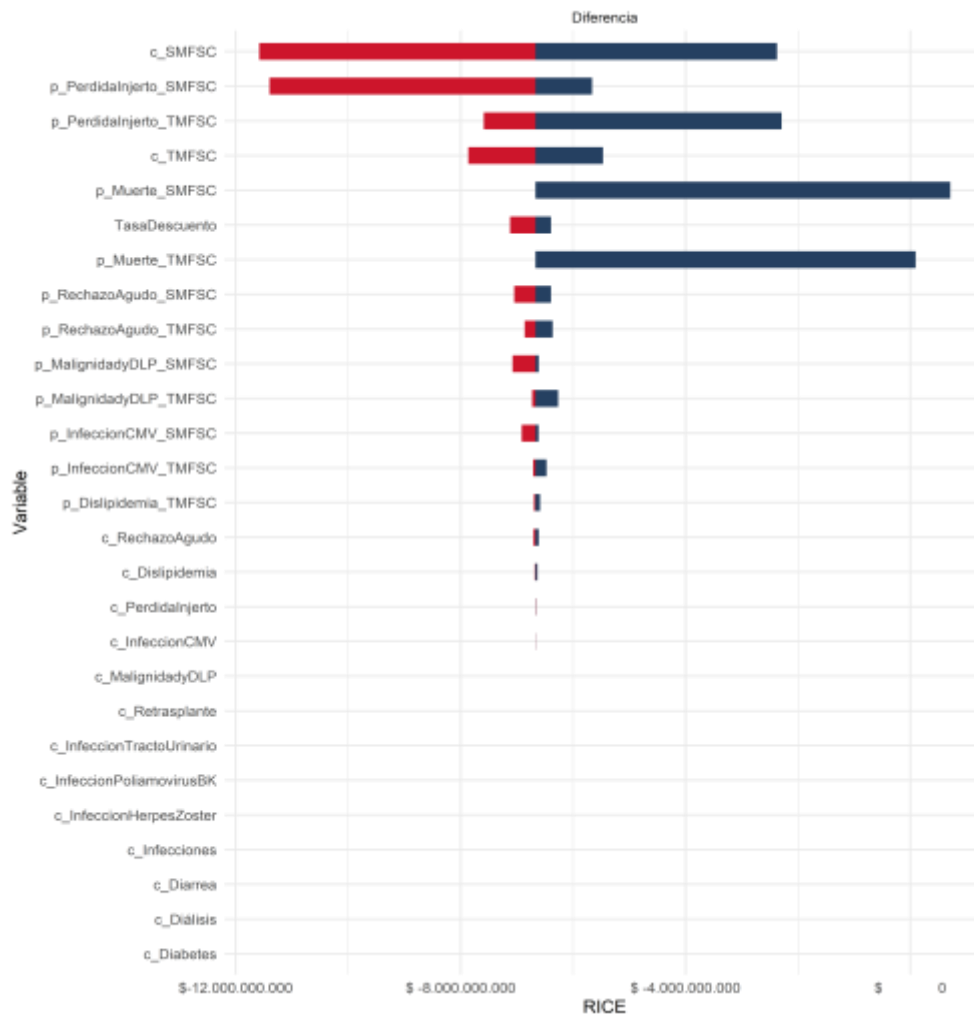
Fuente: elaboración propia

Los análisis de sensibilidad permiten evidenciar que las estimaciones son robustas para el grupo 4, puesto que confirman que en múltiples escenarios la alternativa TAC+MFM+CE domina a SIR+MFM+CE, incluso bajo umbrales superiores a 3 PIB per cápita en el contexto colombiano.

Grupo 5: TAC+MFS+CE comparado con SIR+MFS+CE

La Figura 25 presenta los resultados obtenidos en los análisis de sensibilidad determinístico. Para el grupo 6 el gráfico de tornado permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en la evaluación económica son en orden: (i) costo del tratamiento farmacológico de SIR+MFS+CE, ya que como se mencionó anteriormente en el cálculo del costo de los valores extremos de SIR hay una alta dispersión explicada por las dosis mínimas y máximas presentadas en la sección 3.4; (ii) la probabilidad de pérdida del injerto de SIR+MFS+CE, (iii) probabilidad de pérdida del injerto de TAC+MFS+CE; (iv) el costo del medicamento farmacológico TAC+MFS+CE; y (v) la probabilidad de muerte de ambas alternativas, entre otras variables que impactan en menor proporción. Sin embargo, la incertidumbre acá incluida no alcanza a modificar el símbolo de la RICE a un escenario positivo, por lo que se mantiene el resultado de dominancia de la alternativa TAC+MFS+CE ante valores extremos de las variables mencionadas.

Figura 25. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 5



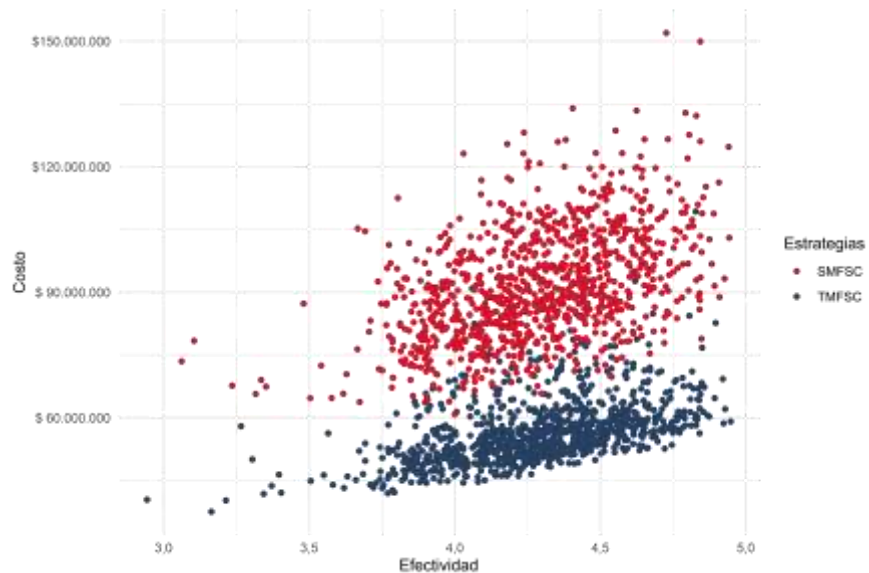
Nota: TMFSC es TAC+MFS+CE y SMFS es SIR+MFS+CE

Fuente: elaboración propia.

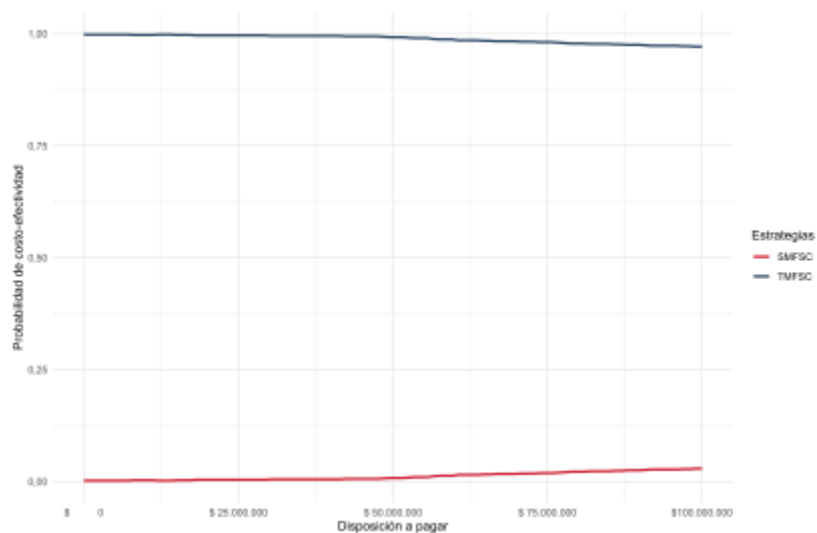
Al observar la Figura 26, el gráfico de dispersión indica que la dispersión de la alternativa SIR+MFS+CE es mayor con respecto a la dispersión de TAC+MFS+CE, además, se observa que son pocos los puntos que se cruzan entre las alternativas lo que permite evidenciar una ventaja casi absoluta de TAC+MFS+CE sobre SIR+MFS+CE para casi todos los escenarios simulados, puesto que genera más AVG a un menor costo. En esa misma línea, la curva de aceptabilidad corrobora la dominancia de TAC+MFS+CE en este grupo de análisis, ya que bajo diferentes valores del umbral de disposición a pagar la probabilidad de ser la alternativa costo-efectiva se mantiene en 100%.

Figura 26. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 5

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: TMFSC es TAC+MFS+CE y SMFS es SIR+MFS+CE

Fuente: elaboración propia.

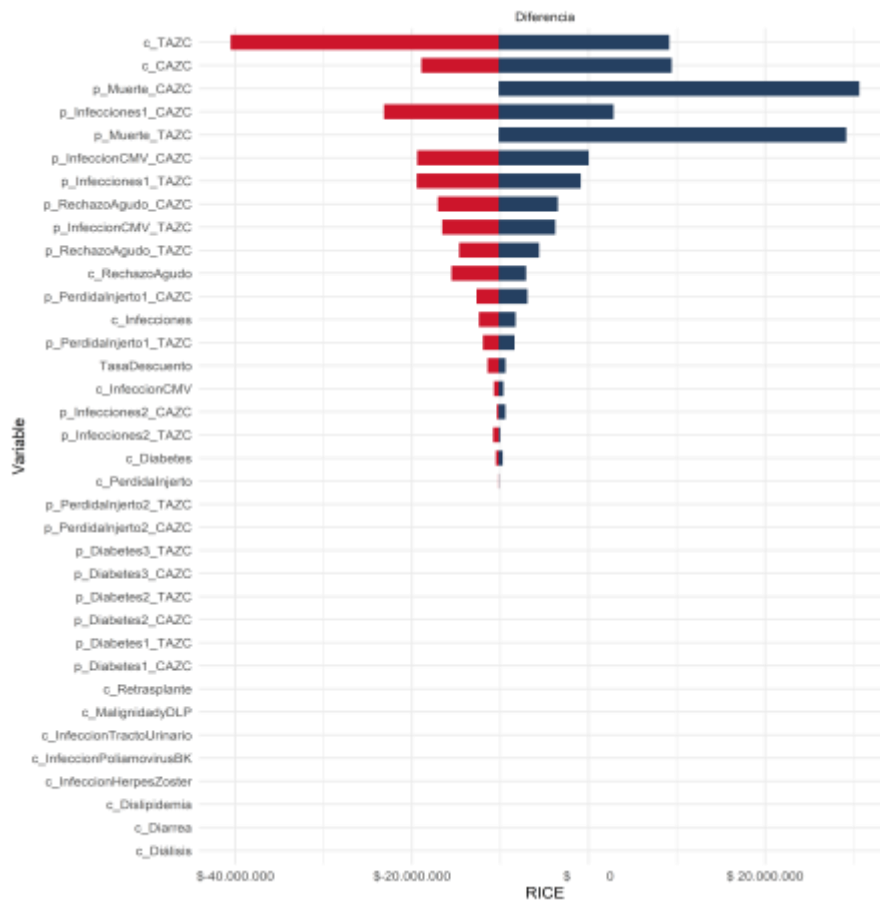
De esta forma, los resultados permiten concluir que un bajo nivel de incertidumbre en la estimación para el grupo 5, ya que es evidente que la dominancia de la alternativa TAC+MFS+CE es robusta para diferentes escenarios univariados o multivariados.

Grupo 6: TAC+AZA+CE comparado con CIC+AZA+CE

En la Figura 27 se se observa que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se compara TAC+AZA+CE frente a CIC+AZA+CE, son en su orden, el costo de tratamiento farmacológico de ambas alternativas, la probabilidad

de muerte con CIC+AZA+CE, la probabilidad de infecciones con CIC+AZA+CE y la probabilidad de muerte con TAC+AZA+CE, otros parámetros muestran un notable menor impacto sobre la incertidumbre del modelo. El alto impacto del costo del tratamiento de las alternativas puede estar explicado por el cálculo del tratamiento de los medicamentos CIC y AZA, ya que los valores extremos se calcularon con base en dosis mínimas y máximas como se explica en la sección 3.4 lo que genera una alta dispersión en los costos.

Figura 27. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 6



Nota: TAZC es TAC+AZA+CE y CA2C es CIC+AZA+CE

Fuente: elaboración propia.

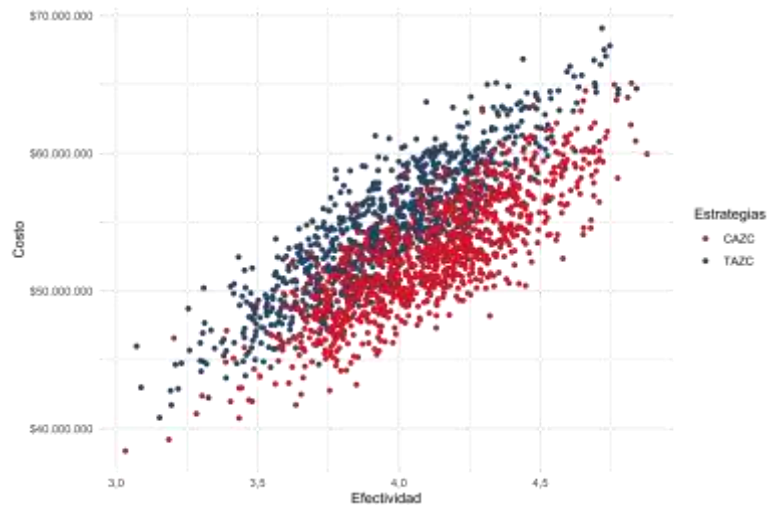
En el gráfico de dispersión presentado en la Figura 28 se observa que la dispersión de las simulaciones de CIC+AZA+CE es mayor en comparación a la que tiene TAC+AZA+CE, además la nube de puntos muestra que en la mayoría de los escenarios se confirma el resultado de dominancia de CIC+AZA+CE sobre TAC+AZA+CE, sin embargo, también se observa que en algunos escenarios estas alternativas podrían compartir costos y efectividad. Por su parte, la curva de aceptabilidad corrobora el resultado de dominancia de CIC+AZA+CE sobre TAC+AZA+CE presentado en el caso base, ya que ante un umbral de disposición a

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

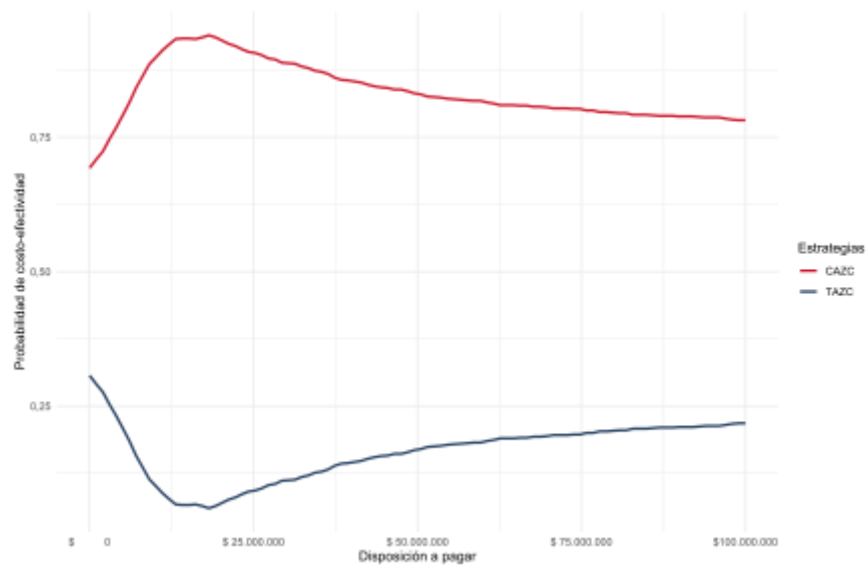
pagar superior a los \$25.00.000 la probabilidad de costo-efectividad se mantiene cercana al 75%.

Figura 28. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 6

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: TAZC es TAC+AZA+CE y CAZC es CIC+AZA+CE

Fuente: elaboración propia.

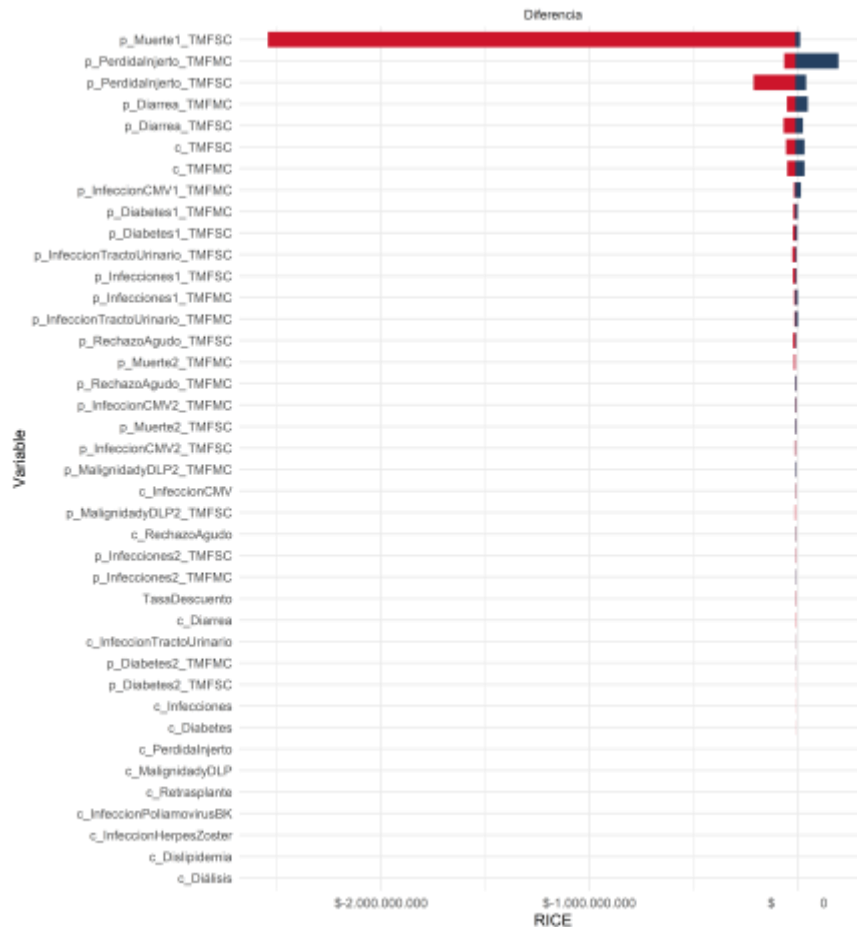
En conclusión, estos resultados permiten evidenciar coherencia en la estimación debido a que en todos los escenarios se confirma el resultado de dominancia de la alternativa CIC+AZA+CE sobre TAC+AZA+CE presentado en el caso base del grupo 6.

Grupo 7: TAC+MFS+CE comparado con TAC+MFM+CE

En el análisis de sensibilidad determinístico del grupo 7 presentado en la Figura 29, el gráfico de tornado permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en la evaluación económica son la probabilidad de muerte para el primer

año de la alternativa TAC+MFS+C, seguida por la probabilidad de pérdida del injerto para ambas alternativas.

Figura 29. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 7

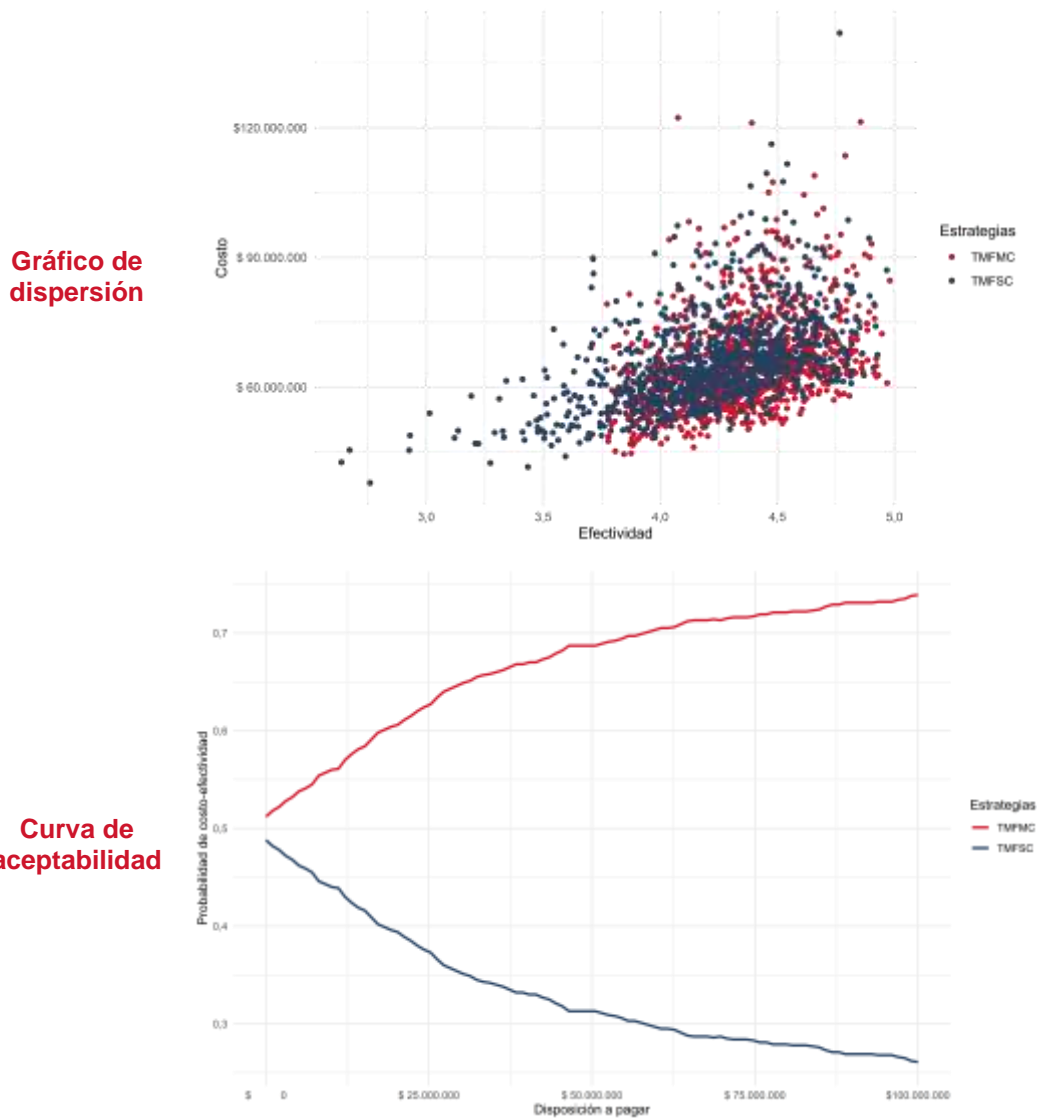


Nota: TMFSC es TAC+MFS+CE y TAC es TAC+MFM+CE

Fuente: elaboración propia.

Ahora en la gráfica de la Figura 30 se evidencia una dispersión semejante para las simulaciones de ambas alternativas, es decir, en múltiples escenarios estas alternativas comparten costos y efectividad, ya que como se muestra en el caso base, hay poca diferencia en términos de costos y AVG. Este resultado, lo corrobora la curva de aceptabilidad que muestra inicialmente una preferencia similar para ambas alternativas con una probabilidad de costo-efectividad similar para ambos, sin embargo, a medida que aumenta el umbral de disposición a pagar la probabilidad de costo-efectividad aumenta para TAC+MFM+CE alcanzando una probabilidad superior al 70% y disminuye para TAC+MFS+CE.

Figura 30. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 7



Nota: TMFSC es TAC+MFS+CE y TAC es TAC+MFM+CE

Fuente: elaboración propia.

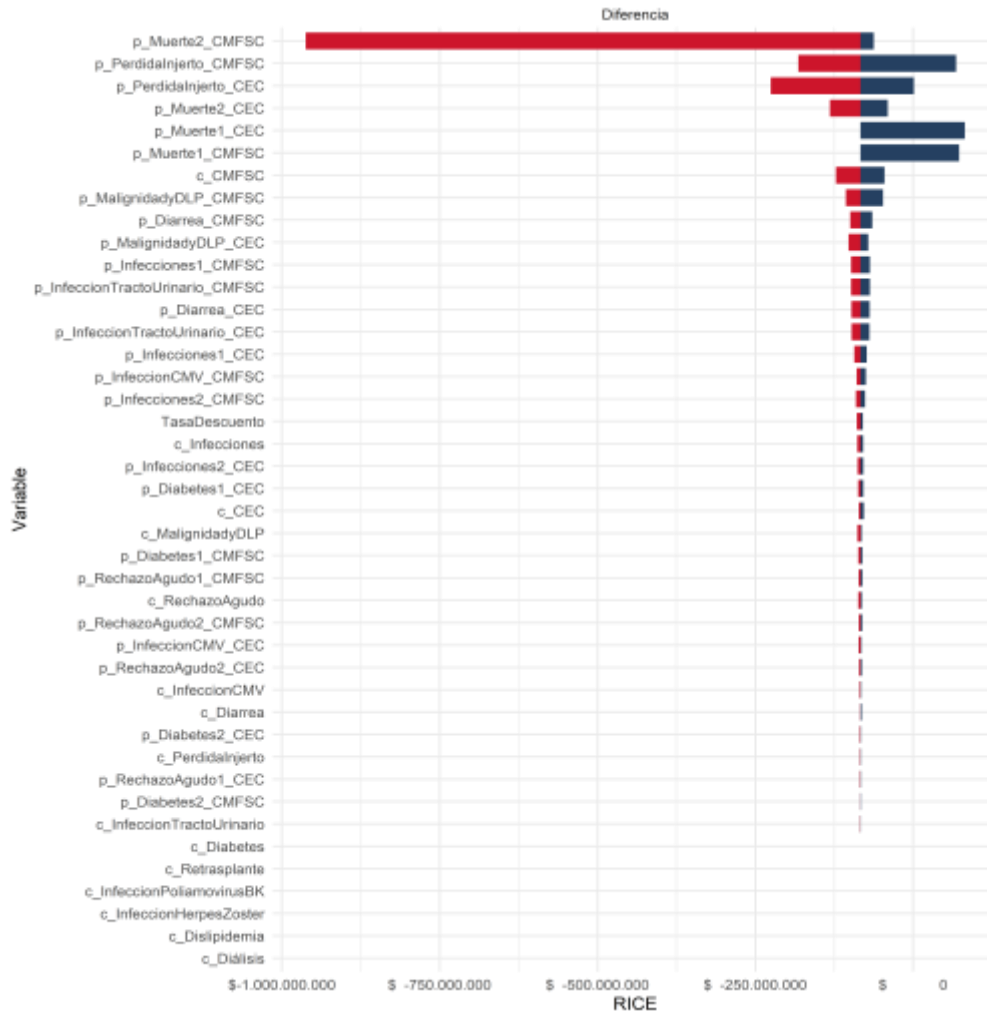
De esta manera, los resultados del análisis de sensibilidad comprueban la relación de dominancia de TAC+MFM+CE sobre TAC+MFS+CE evidenciada en los resultados del caso base del grupo 7. Esto permite evidenciar un bajo grado de incertidumbre asociado a la estimación.

Grupo 8: CIC+MFS+CE comparado con CIC+EVE+CE

De manera similar al caso anterior, una de las variables que más incertidumbre genera en el modelo de decisiones es la probabilidad de muerte de una de las alternativas evaluadas, en este caso, de CIC+MFS+CE como se muestra en la Figura 31, seguida por la probabilidad de pérdida de injerto y la probabilidad de

muerte de ambas alternativas. Además, si bien otros parámetros impactan los resultados, muestran un impacto menor sobre la incertidumbre del modelo.

Figura 31. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 8



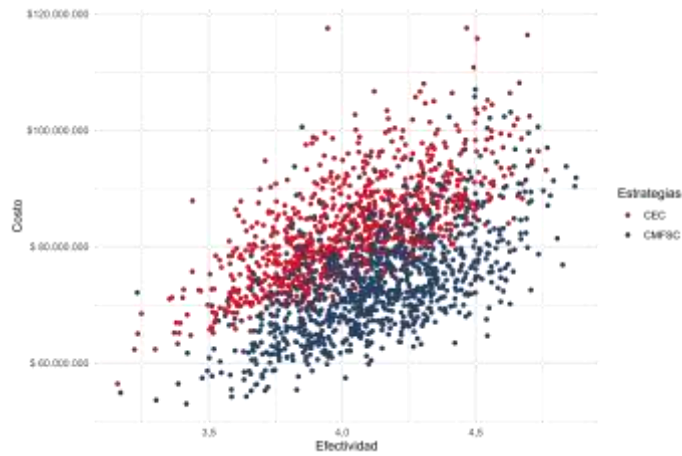
Nota: CMFSC es CIC+MFS+CE y CEC es CIC+EVE+CE

Fuente: elaboración propia.

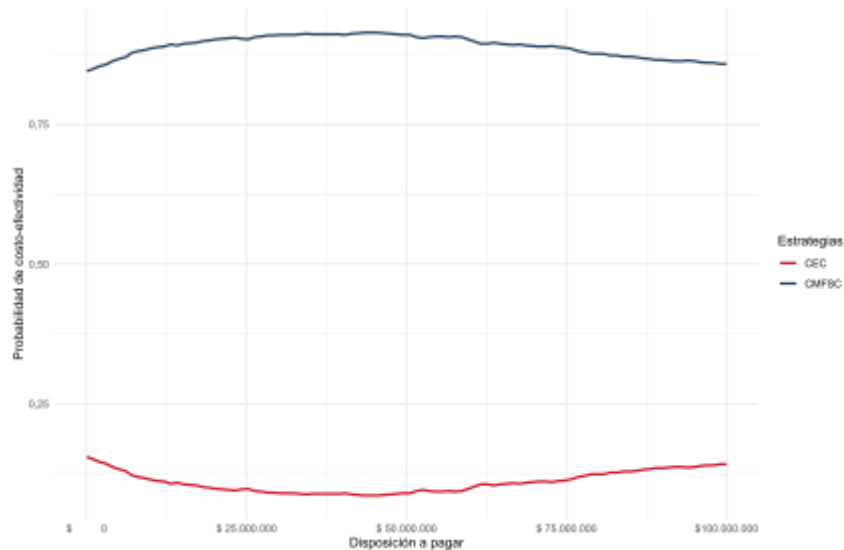
En la Figura 32, el gráfico de dispersión muestra que la dispersión de CIC+EVE+CE es muy similar a la presentada en CIC+MFS+CE, además, se observa que son pocos los escenarios donde se cruzan los puntos de las alternativas por lo que son más los escenarios en donde se confirma el resultado de dominancia de CIC+MFS+CE sobre CIC+EVE+CE ya que genera más AVG a menor costo. En esa misma línea, la curva de aceptabilidad confirma que la alternativa CIC+MFS+CE tiene una probabilidad de costo-efectividad por encima del 75% para todos los valores del umbral de disposición a pagar.

Figura 32. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 8

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: CMFSC es CIC+MFS+CE y CEC es CIC+EVE+CE

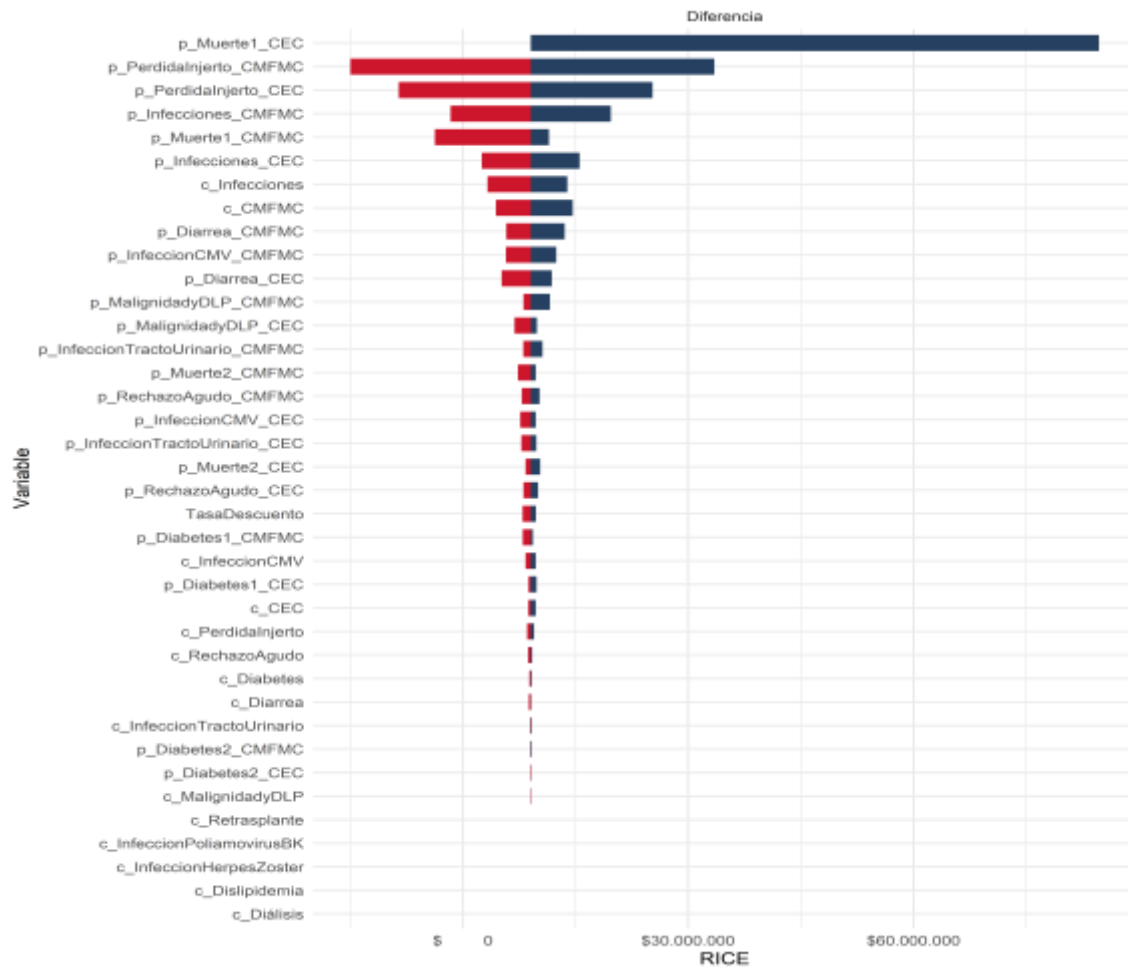
Fuente: elaboración propia.

Los resultados de los análisis de sensibilidad confirman el resultado de dominancia de CIC+MFS+CE sobre CIC+EVE+CE, por lo que se puede afirmar que la estimación del grupo 8 es robusta.

Grupo 9: CIC+MFM+CE comparado con CIC+EVE+CE

En la Figura 33 se observan los resultados del análisis de sensibilidad determinístico, el gráfico de tornado permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se compara CIC+MFS+CE frente a CIC+EVE+CE, son en su orden, la probabilidad de muerte con CIC+EVE+CE, la probabilidad de pérdida del injerto con CIC+MFM+CE, la probabilidad de pérdida del injerto con CIC+EVE+CE, la probabilidad de infecciones con CIC+MFM+CE y la probabilidad de muerte con CIC+MFM+CE. Los demás parámetros muestran un menor impacto sobre la incertidumbre del modelo.

Figura 33. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 9



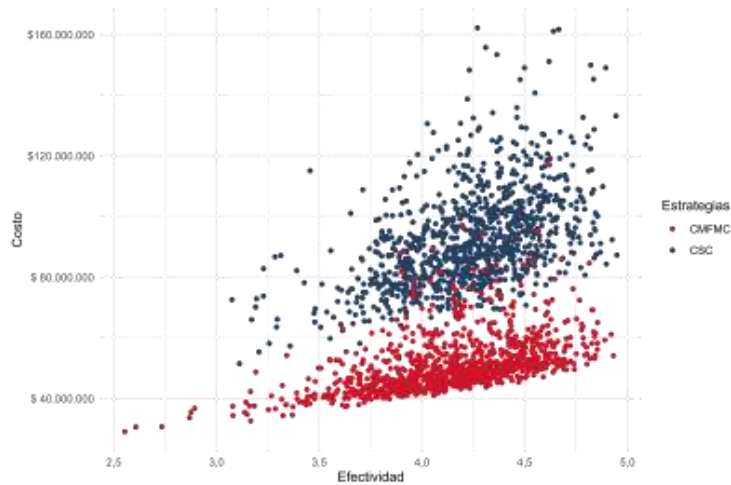
Nota: CMFMC es CIC+MFM+CE y CEC es CIC+EVE+CE

Fuente: elaboración propia.

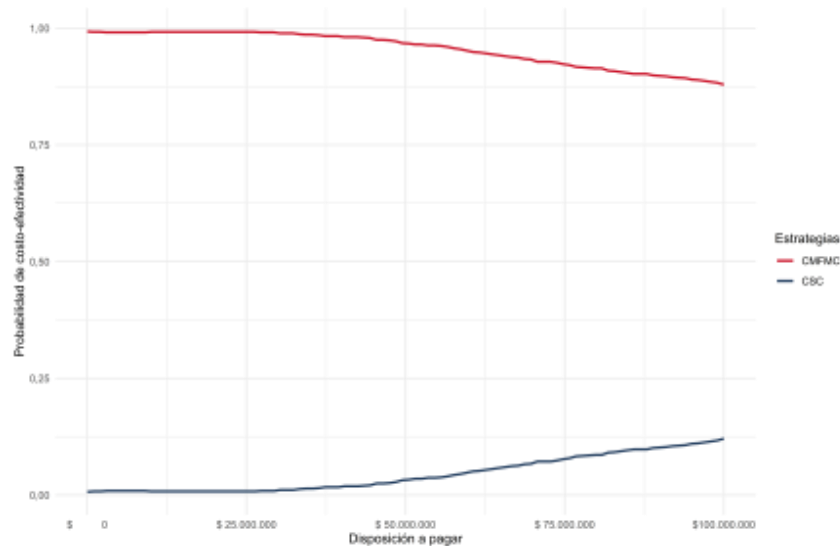
En la Figura 34 se exponen los análisis de sensibilidad probabilísticos resumidos en las gráficas de dispersión y la curva de aceptabilidad. El gráfico de dispersión muestra que la dispersión de la alternativa CIC+MFM+CE es menor comparado con la dispersión de CIC+EVE+CE en cuanto a efectividad, mientras que en costos la dispersión es similar. Además, la nube de puntos permite evidenciar que, aunque existen puntos que comparten las dos comparaciones, la nube de puntos de CIC+MFM+CE está más concentrada hacia la parte inferior derecha mostrando más AVG a un menor costo, aunque no es un resultado notable. Por su parte, la curva de aceptabilidad muestra que la alternativa CIC+MFM+CE bajo un umbral de disposición a pagar superior a los \$50.000.000 la probabilidad de costo-efectividad de CIC+MFM+CE se estabiliza en una probabilidad cercana al 100%.

Figura 34. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 9

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: CMFMC es CIC+MFM+CE y CSC es CIC+EVE+CE

Fuente: elaboración propia.

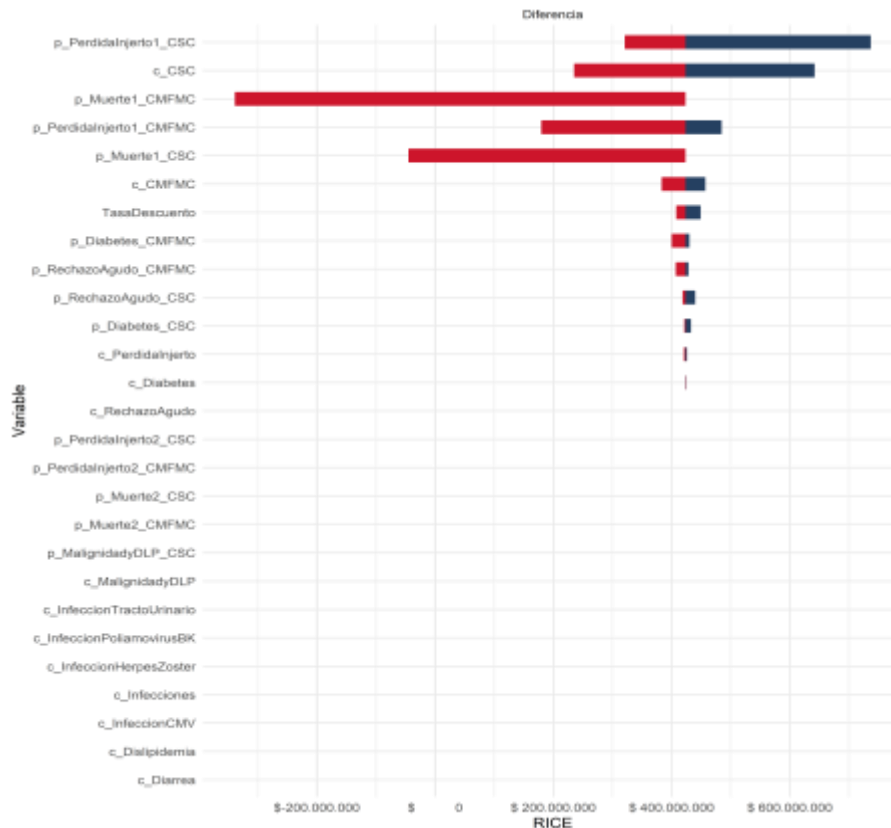
De esta forma, se observa coherencia con los resultados de dominancia de la alternativa CMFMC presentados en el caso base del grupo 9. Por lo tanto, se puede concluir que hay un bajo nivel de incertidumbre asociado a la estimación.

Grupo 10: CIC+MFM+CE comparado con CIC+SIR+CE

En la Figura 35, el gráfico de tornado permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se compara CIC+MFM+CE frente a CIC+SIR+CE, son en su orden, la probabilidad de pérdida del injerto en el primer año de CIC+SIR+CE, el costo de tratamiento con CIC+SIR+CE explicado por el cálculo de valores extremos del medicamento SIR como se mencionó anteriormente, la probabilidad de muerte en el primer año con CIC+MFM+CE, la probabilidad de pérdida del injerto en el primer año con CIC+MFM+CE y la

probabilidad de muerte en el primer año con CIC+SIR+CE. Otros parámetros muestran un notable menor impacto sobre la incertidumbre del modelo, entre ellos el costo de tratamiento con CIC+MFM+CE.

Figura 35. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 10



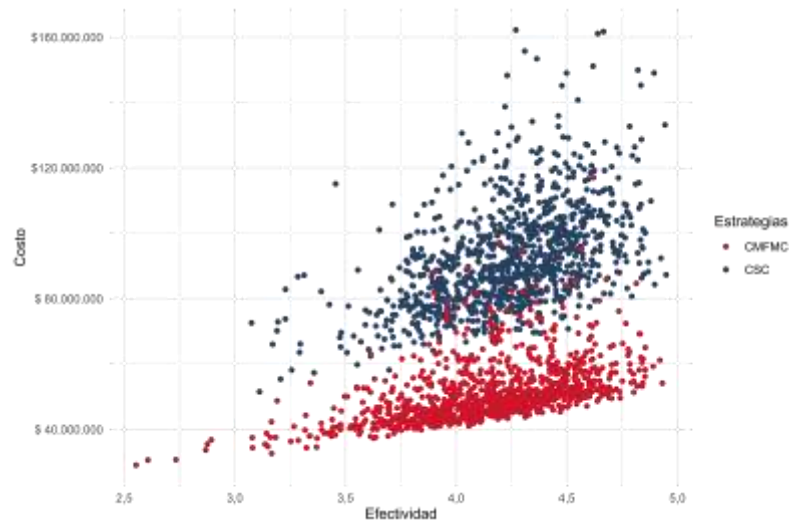
Nota: CSC es CIC+SIR+CE y CMFMC es CIC+MFM+CE

Fuente: elaboración propia.

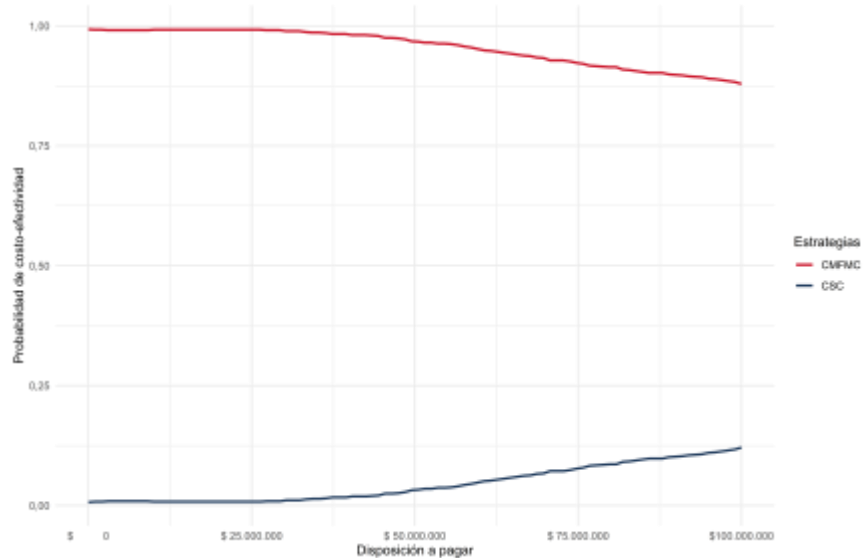
En la Figura 36 se exponen los análisis de sensibilidad probabilísticos. El gráfico de dispersión evidencia que la dispersión de CIC+SIR+CE tiende a ser mayor en términos de costos, respecto a la dispersión de CIC+MFM+CE. Adicional a esto, la nube de puntos muestra algunos escenarios donde podría existir variabilidad en el resultado de no costo-efectividad de CIC+SIR+CE frente a CIC+MFM+CE, dado que en este caso CIC+SIR+CE no es costo-efectiva debido a que la RICE supera el umbral de disposición a pagar. Por su parte, la curva de aceptabilidad confirma que la alternativa CIC+MFM+CE tiene una probabilidad de costo-efectividad cercana al 100% de los casos permitidos por el umbral de disposición a pagar.

Figura 36. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 10

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: CSC es CIC+SIR+CE y CMFMC es CIC+MFM+CE

Fuente: elaboración propia.

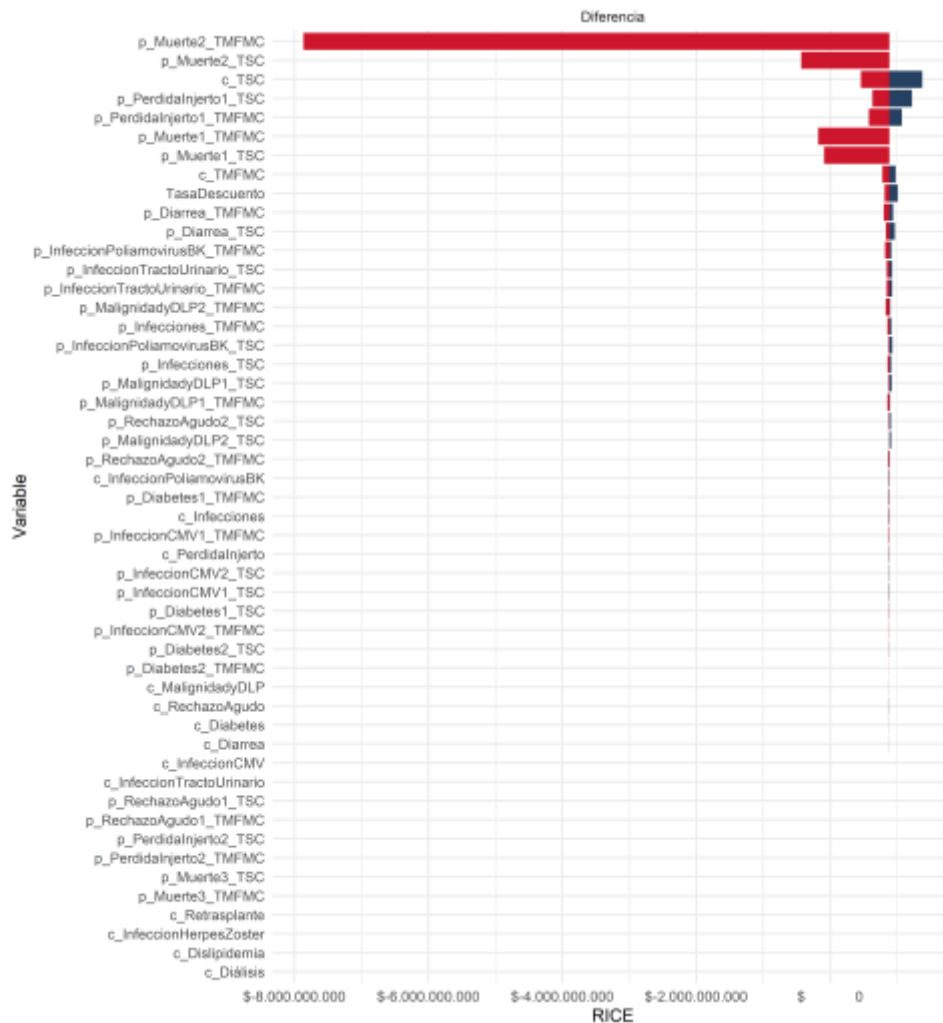
En conclusión, el resultado de los análisis de sensibilidad es congruente con los resultados presentados en el caso base del grupo 10, CIC+SIR+CE no es una opción costo-efectiva respecto a CIC+MFM+CE en el contexto colombiano, ya que la RICE es superior a un umbral de 3 PIB per cápita.

Grupo 11: TAC+MFM+CE comparado con TAC+SIR+CE

El análisis de sensibilidad determinístico del grupo 11 se presenta en la Figura 37, el gráfico de tornado permite evidenciar que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo cuando se compara TAC+MFM+CE frente a TAC+SIR+CE, son en su orden, la probabilidad de diarrea para ambas alternativas, la probabilidad de infección por poliovirus BK y probabilidad de malignidad y DLP de

TAC+MFM+CE, seguidos por la probabilidad de infección del tracto urinario, probabilidad de infección por poliovirus bk y probabilidad de malignidad y DLP de TAC+SIR+CE, seguidas por otras variables que impactan en menor medida. Adicionalmente, cabe mencionar que el costo del tratamiento farmacológico de TAC+SIR+CE tuvo un impacto mucho mayor respecto al costo de tratamiento farmacológico de TAC+MFM+CE.

Figura 37. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 11



Nota: TSC es TAC+SIR+CE y TMFMC es TAC+MFM+CE

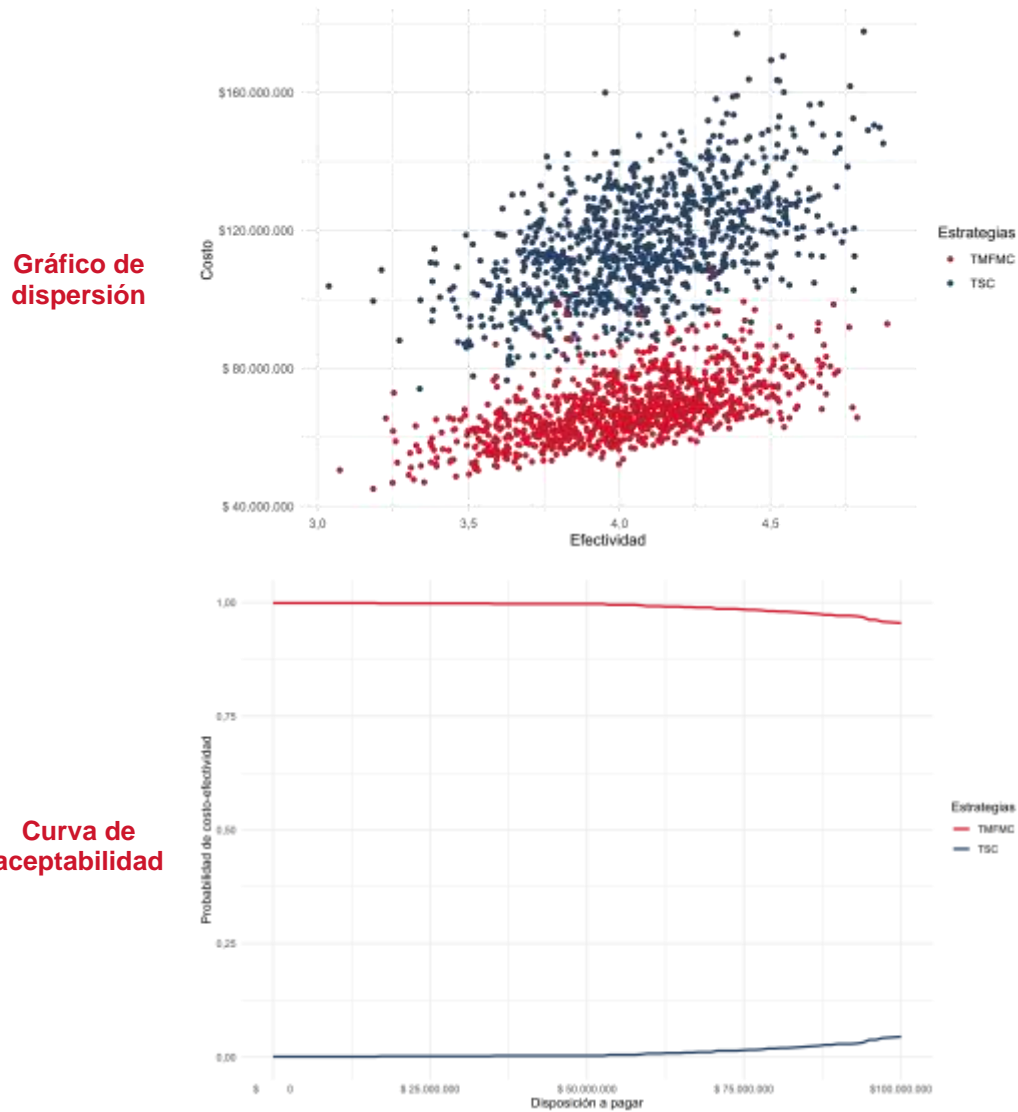
Fuente: elaboración propia.

Por su parte, en los análisis de sensibilidad probabilísticos presentados en la Figura 38, muestran que la dispersión de la alternativa TAC+SIR+CE tiende a ser mayor en términos de costos, respecto a la de TAC+MFM+CE. Además, la nube de puntos muestra que en algunos escenarios podría existir variabilidad en el resultado de no costo-efectividad de TAC+SIR+CE frente a TAC+MFM+CE. En contraste, la curva de aceptabilidad es totalmente consistente con el resultado del caso base, se

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

observa que la alternativa TAC+MFM+CE tiene una probabilidad de costo-efectividad cercana al 100% para los diferentes valores del umbral de disposición a pagar presentados.

Figura 38. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 11



Nota: TSC es TAC+SIR+CE y TMFMC es TAC+MFM+CE

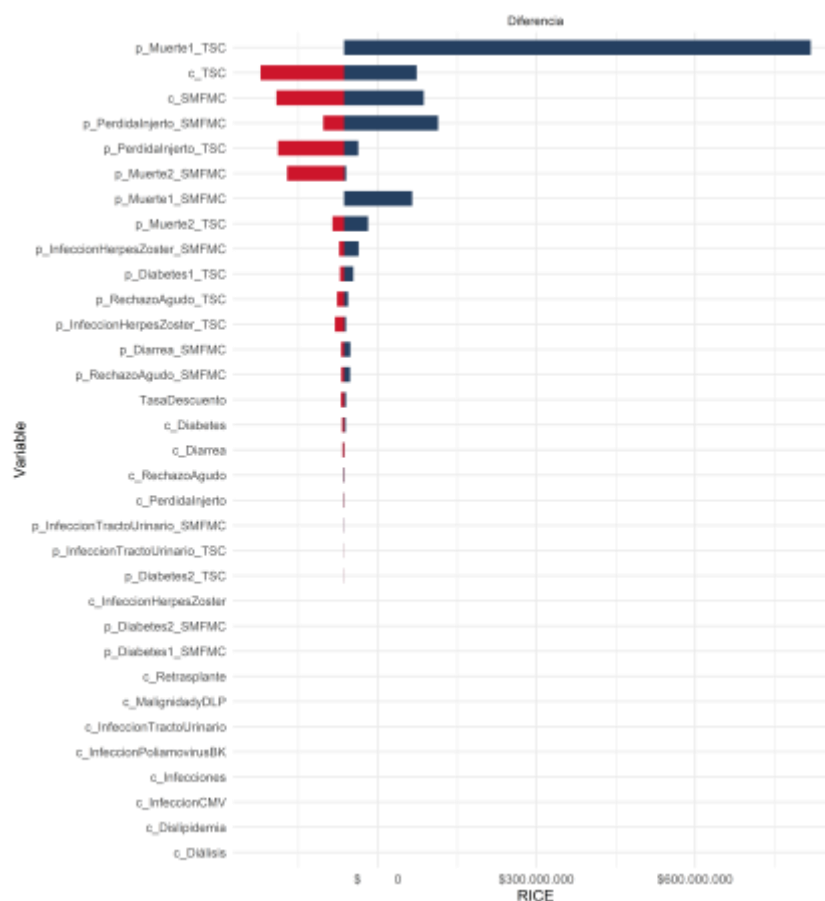
Fuente: elaboración propia

Estos resultados indican que existe un bajo nivel de incertidumbre asociado a la estimación ya que son coherentes con los resultados presentados en el caso base del grupo 11, los cuales indican que TAC+SIR+CE no es una opción costo-efectiva respecto a TAC+MFM+CE en el contexto colombiano, ya que la RICE es superior a un umbral de 3 PIB per cápita.

Grupo 12: TAC+SIR+CE comparado con SIR+MFM+CE

Los resultados presentados en la Figura 39 muestran que las variables que mayor incertidumbre generan en el modelo modificando el signo de la RICE son, en su orden, la probabilidad de muerte del primer año para TAC+SIR+CE, el costo farmacológico de TAC+SIR+CE, seguido por el costo farmacológico de SIR+MFM+CE y la probabilidad de pérdida del injerto SIR+MFM+CE. El alto impacto de los costos del tratamiento farmacológico, como se expresó anteriormente, están explicados por la forma del cálculo de los valores extremos para el medicamento SIR. En el gráfico se observan otras variables que tienen impacto menor en el modelo dado que no modifican el signo de la RICE, con lo cual son parámetros menos sensibles.

Figura 39. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 12



Nota: TSC es TAC+SIR+CE y SMFMC es SIR+MFM+CE

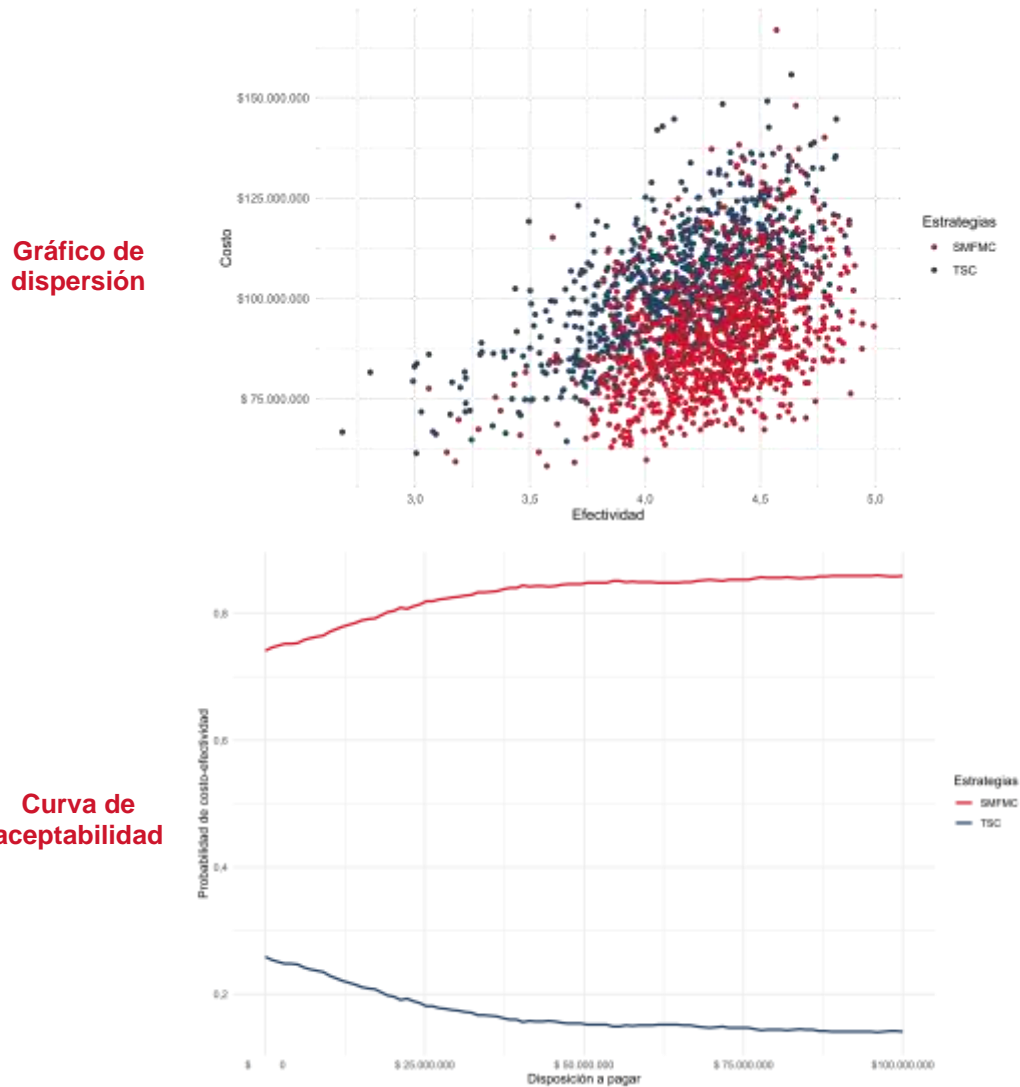
Fuente: elaboración propia.

Ahora bien, al analizar el análisis probabilístico de Figura 40 se refuerzan los resultados obtenidos en los demás análisis. En el gráfico de dispersión se observa alta dispersión para ambas alternativas, y si bien algunas simulaciones comparten costos y efectividad, se observa que la alternativa SIR+MFM+CE está más desplazada hacia la parte inferior derecha por lo que genera más AVG a un menor costo. Por su parte, en la curva de aceptabilidad se muestra que inicialmente hay

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

una probabilidad de costo-efectividad similar para ambas alternativas, sin embargo, ante un umbral de disponibilidad a pagar superior a \$25.000.000, la probabilidad de costo-efectividad de la alternativa SIR+MFM+CE se ubica por encima del 80%.

Figura 40. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 12



Nota: TSC es TAC+SIR+CE y SMFMC es SIR+MFM+CE

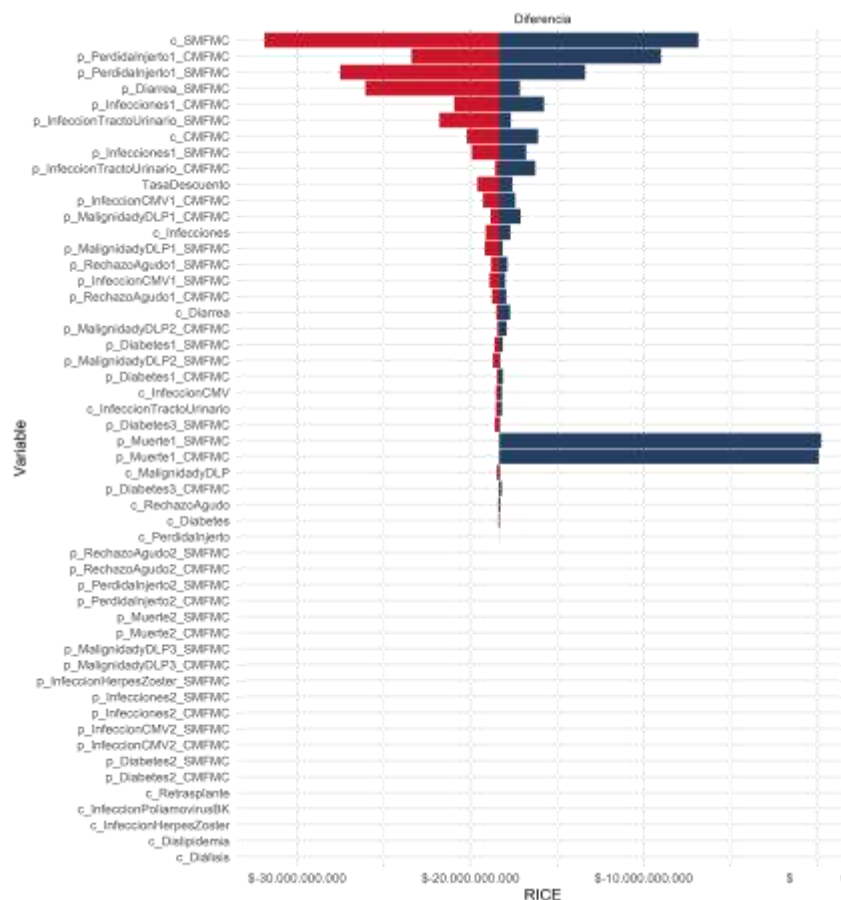
Fuente: elaboración propia.

De esta forma, los resultados del análisis de sensibilidad son consistentes con los presentados en el caso base para el grupo 12 y confirman la dominancia de la alternativa SIR+MFM+CE sobre TAC+SIR+CE incluso bajo umbrales superiores al 3 PIB per cápita.

Grupo 13: CIC+MFM+CE comparado con SIR+MFM+CE

En la Figura 41, el gráfico de dispersión correspondiente al análisis de sensibilidad determinístico, permite evidenciar que las variables que modifican el signo de la RICE y por lo tanto son altamente sensibles cuando se compara CIC+MFM+CE frente a SIR+MFM+CE son: (i) el costo del tratamiento farmacológico de SIR+MFM+CE; (ii) la probabilidad de pérdida del injerto en el primer año para ambas alternativas; (iii) la probabilidad de diarrea de SIR+MFM+CE; y (iv) la probabilidad de muerte para ambas alternativas. También, es posible resaltar que el costo de CIC+MFM+CE tiene menor impacto sobre la incertidumbre del modelo respecto a los parámetros antes mencionados.

Figura 41. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 13



Nota: CMFMC es CIC+SIR+CE y SMFMC es SIR+MFM+CE

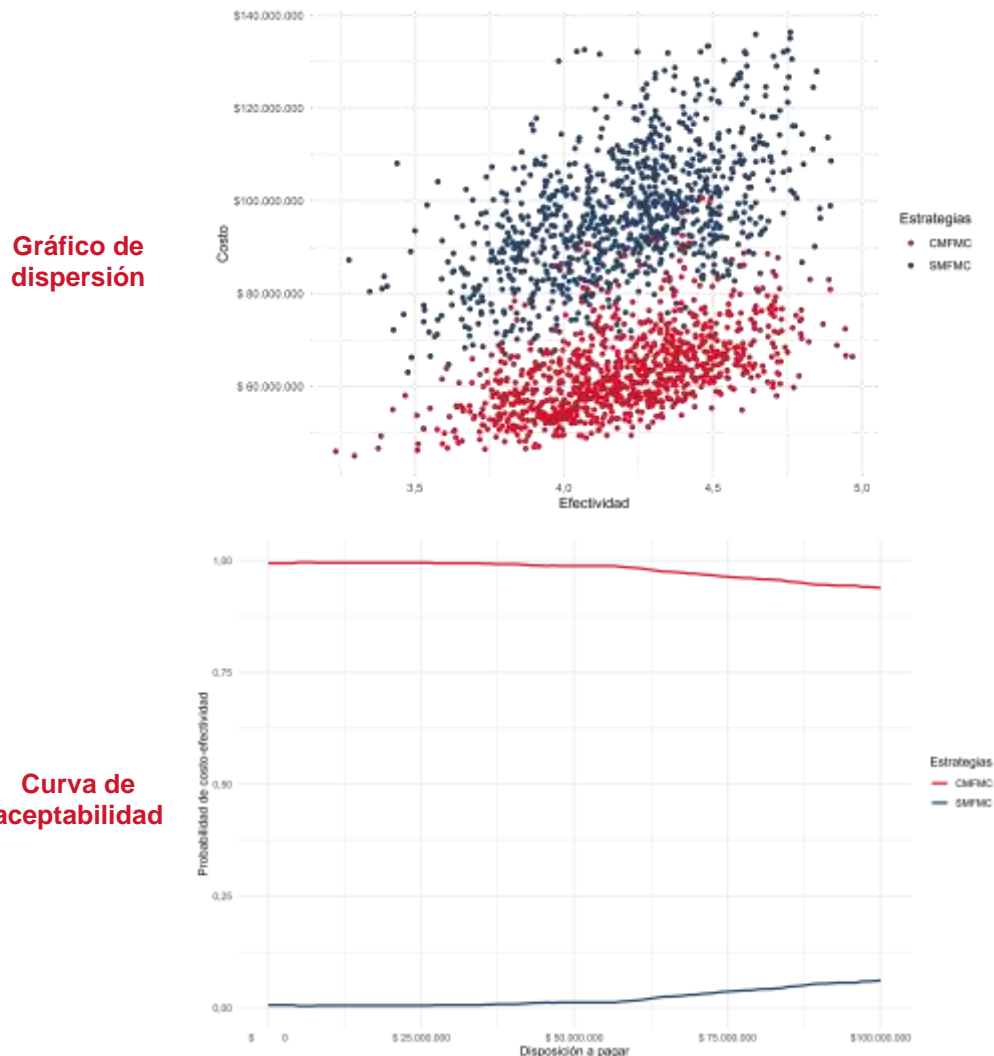
Fuente: elaboración propia

En esa misma línea, los análisis de sensibilidad probabilísticos presentados en la Figura 42 muestran que: primero, la dispersión de SIR+MFM+CE tiende a ser mayor en términos de costos, respecto a la de CIC+MFM+CE; segundo, la nube de puntos muestra múltiples escenarios en donde la diferencia en costos es bastante persistente, así como las pocas variaciones en términos de AVG; y tercero, la curva de aceptabilidad confirma que la alternativa CIC+MFM+CE se mantiene costo-

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

efectiva con una probabilidad cercana 100% ante cualquier valor del umbral de disposición a pagar presentado.

Figura 42. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 13



Nota: CMFMC es CIC+SIR+CE y SMFMC es SIR+MFM+CE

Fuente: elaboración propia.

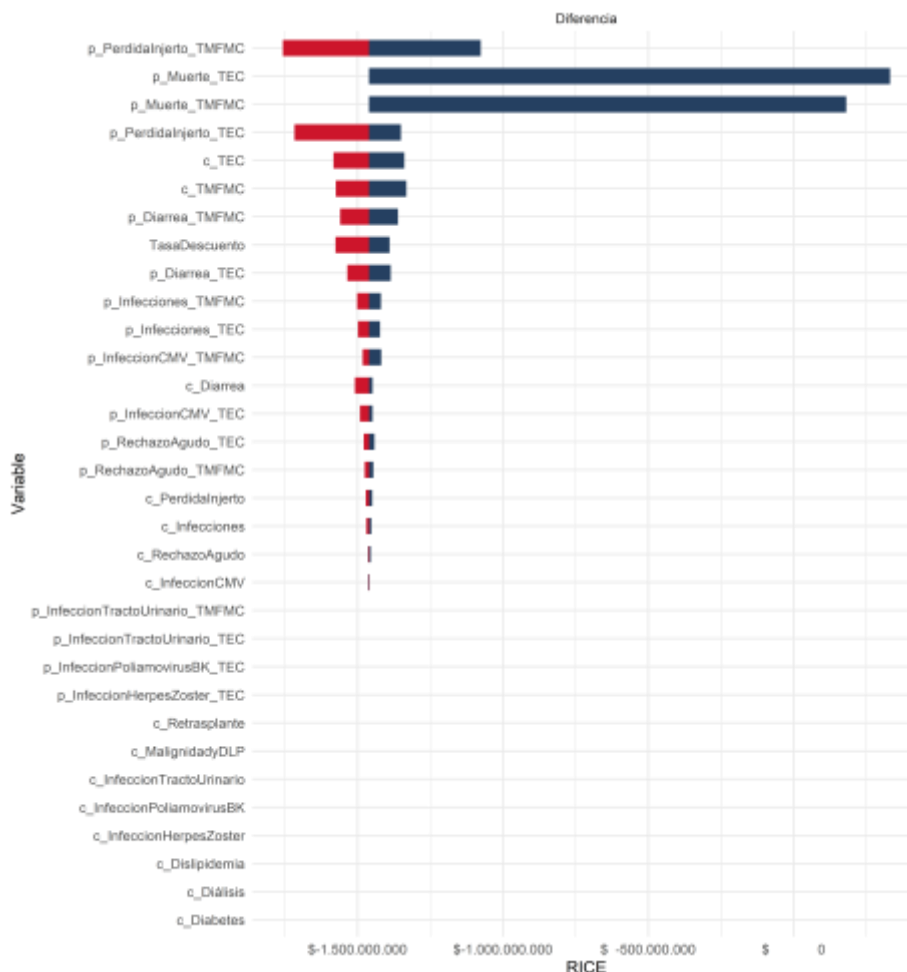
En ese sentido, los resultados presentados en el análisis de sensibilidad son coherentes con los del caso base para el grupo 13, ya que CIC+MFMC+CE mantiene su posición de dominancia sobre SIR+MFM+CE. Esto permite concluir que existe un bajo grado de incertidumbre asociado a la estimación.

Grupos 14: TAC+MFM+CE comparado con TAC+EVE+CE

En el grupo 14, el análisis de sensibilidad determinístico se presenta en la Figura 43. En el gráfico de tornado se observa que las variables que más incertidumbre tienen sobre el modelo son, en su orden, las probabilidades de muerte de ambos esquemas, seguidas por las probabilidades de pérdida del injerto de ambos

esquemas. Además, se observan otros parámetros muestran un menor impacto sobre la incertidumbre del modelo entre ellos el costo de tratamiento farmacológico de los esquemas evaluados y algunas probabilidades de los eventos adversos y rechazo agudo.

Figura 43. Análisis de sensibilidad determinístico mantenimiento grupo 14



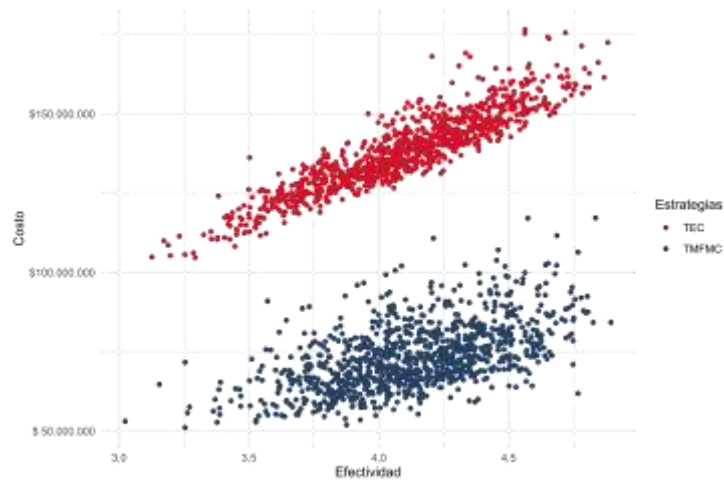
Nota: TMFMC es TAC+SIR+CE y TEC es TAC+EVE+CE

Fuente: elaboración propia.

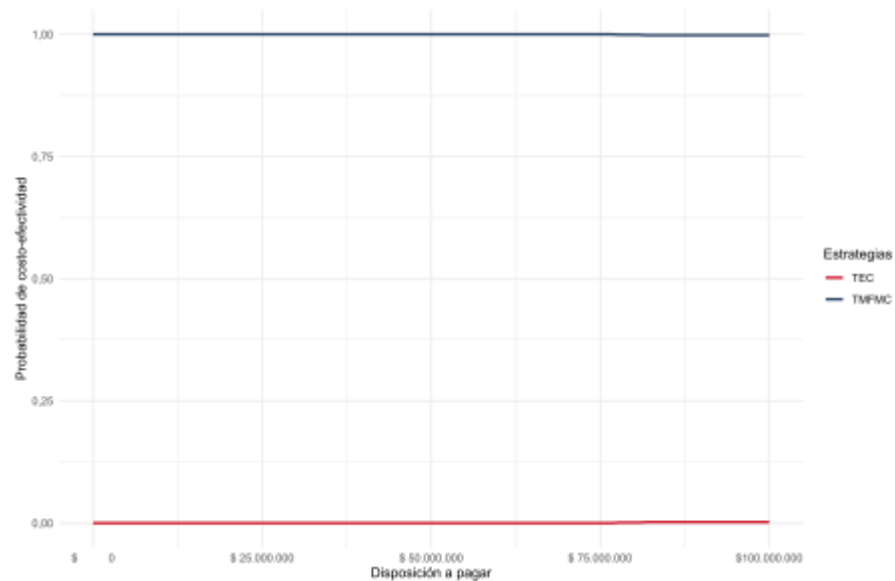
Por otra parte, el resultado de los análisis de sensibilidad probabilísticos presentados en la Figura 44 evidencian que la dispersión de TAC+MFM+CE es un mayor frente a TAC+EVE+CE. Sin embargo, también se observa una clara diferencia entre la ubicación de las nubes de dispersión que indican que el esquema TAC+MFM+CE que, está ubicada en la parte inferior derecha, es una alternativa costo efectiva frente a TAC+EVE+CE, ya que muestra más AVG a un menor costo. En esa misma línea, en la curva de aceptabilidad se observa que la alternativa TAC+MFM+CE tiene una probabilidad de costo-efectividad cercana al 100% para todos los valores del umbral de disposición a pagar definidos.

Figura 44. Análisis de sensibilidad probabilístico mantenimiento grupo 14

Gráfico de dispersión



Curva de aceptabilidad



Nota: TMFMC es TAC+SIR+CE y TEC es TAC+EVE+CE

Fuente: elaboración propia

En este caso, los resultados son congruentes con el caso base, donde TAC+MFM+CE es dominante sobre TAC+EVE+CE ya que esa relación se mantiene incluso bajo umbrales superiores a 3 PIB per cápita.

De manera general, se observa que los análisis de sensibilidad permiten identificar los parámetros que generan mayor incertidumbre en los modelos de decisiones, aún con esto, es posible concluir que los resultados presentados para cada grupo de evidencia, de inducción como de mantenimiento, son consistentes con los presentados en el caso base y que, para el contexto colombiano, donde el resultado de costo-efectividad se mantiene incluso para umbrales superiores a 3 PIB per cápita.

6 Valoración del posicionamiento terapéutico

6.1 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 16 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, los cuales fueron presentados durante la sesión durante la cual se aclararon, además, dudas con respecto a estos datos.

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (médicos internistas nefrólogos expertos en trasplante renal), 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 (Informe de participación) se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

6.1.1 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de pregunta PICO, haciendo énfasis en los grupos terapéuticos a posicionar, así como la presentación del diagrama PRISMA y de las lista de referencias incluida.
2. Presentación de resultados de efectividad y seguridad
3. Presentación de alertas sanitarias
4. Presentación aspectos metodológicos del costeo de medicamentos
5. Presentación de costos
6. Presentación modelos de decisión y resultados
7. Explicación metodología de votación
8. Votación del posicionamiento terapéutico
9. Revisión de resultados de la votación
10. Consideraciones adicionales

La información correspondiente a los puntos 2 a 6 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 3, 4 y 5).

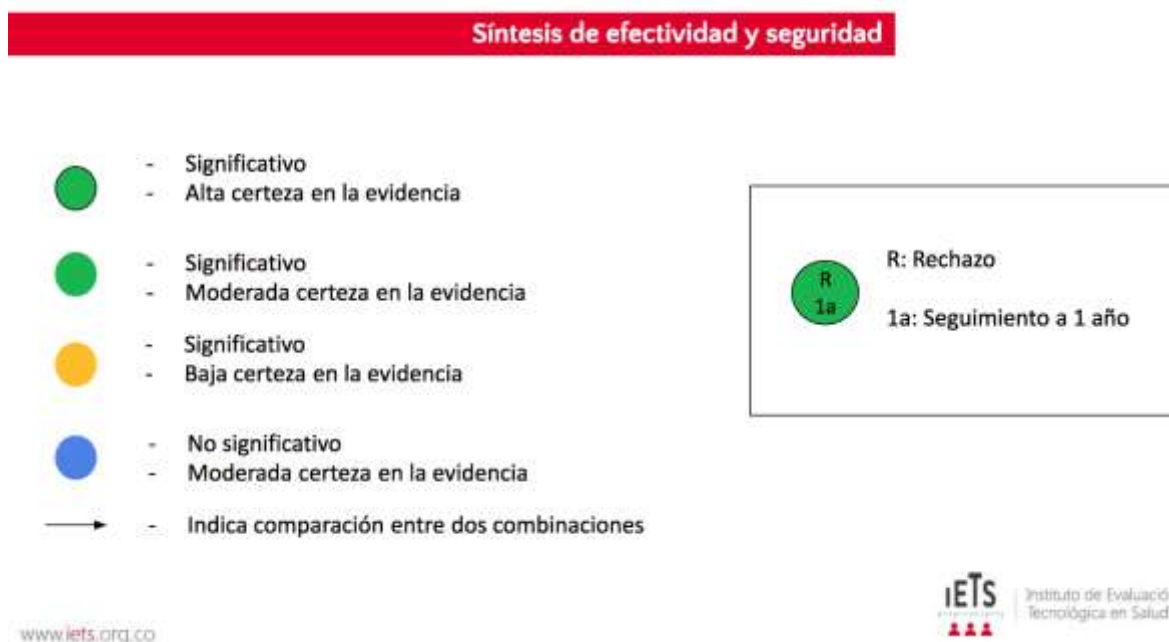
6.1.2 Conducción del panel de posicionamiento terapeutico

El panel de posicionamiento en trasplante de riñón dió inicio con la presentación de la pregunta PICO. Se hizo claridad que la fase de rechazo mediado por anticuerpos no se pudo posicionar dado que los medicamentos sugeridos en la pregunta PICO como producto de la revisión de la evidencia, actualmente no tienen indicación de uso en trasplante renal por parte del entre regulador (INVIMA), por lo que no cumplen criterios para evaluarse en el ejercicio de posicionamiento final.

Se realizó la presentación del diagrama PRISMA y de la lista de artículos incluidos, explicando el número de documentos que aportaron evidencia para cada una de las fases de tratamiento que se posicionaron. La presentación de la evidencia de efectividad y seguridad inició con un reporte del censo de los esquemas terapéuticos combinados, grupos farmacológicos y de corticosteroides para los cuales se encontró evidencia, así como de los desenlaces reportados en los estudios recuperados. La síntesis incluyó información sobre BAS vs rATG para fase de inducción y sobre ICN + AntMet, imTor + AntMet e imTOR + ICN, Bloqueador de coestimulador de células T + AntMet o imTOR, Grupos terapéuticos (no se posicionaron) y Corticosteroides para fase de mantenimiento.

La información se presentó con apoyo de gráficas y tablas de resumen resaltando las comparaciones con diferencias significativas y alta, moderada o baja certeza en la evidencia, así como aquellas comparaciones sin diferencias significativas con alta o moderada certeza en la evidencia. Para dar una mayor claridad a los asistentes, se explicaron las convenciones empleadas en las gráficas de síntesis de la evidencia según la descripción en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Figura 45. Convenciones empleadas en las gráficas de síntesis de la evidencia



Fuente: elaboración propia.

Finalizada la entrega de resultados de efectividad y seguridad, se presentó la información de las alertas sanitarias encontradas en las diferentes agencias consultadas. Finalmente, se presentaron los resultados correspondientes a los costos y a los análisis de costo-efectividad.

Se explico a los expertos la metodología empleada para el posicionamiento terapéutico, así como la mecánica para llevar a cabo las votaciones y se resolvieron dudas frente a la evidencia presentada y al sistema de votación.

6.1.3 Votación

Este ejercicio se realizó de manera anónima, los expertos recibieron un enlace para acceder a cada uno de los cuatro formularios creados en google docs, para asignar la posición correspondiente al tratamiento de cada uno de los grupos evaluados para cada fase de tratamiento. A continuación se presentan los formularios empleados:

Figura 46. Formulario de votación para fase de inducción

The image shows a Google Form titled "PT-Trasplante de riñón-Inducción" with the subtitle "Esquema terapéutico para fase de inducción". A red asterisk indicates that the form is mandatory. The first question, labeled "1. Experto", asks the respondent to register their initials. The second question, labeled "2. Fase de inducción*", asks for the position assigned to each of two options: "BAS" and "rATG". The options are presented in a table with two columns, "1" and "2", each containing a radio button for selection.

	1	2
BAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
rATG	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Este contenido no ha sido creado ni aprobado por Google.

Google Formularios

Figura 47. Formulario de votación fase de mantenimiento combinaciones ICN+AntMet

PT-Trasplante de riñón-Mantenimiento

Esquema terapéutico para fase de mantenimiento

***Obligatorio**

1. Experto

Registre sus iniciales

2. ICN+AntMet *

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?

Marca solo un óvalo por fila.

	1	2	3	4	5	6	7	8
CIC+MFM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CIC+MFM baja dosis	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CIC+AZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TAC+MFM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TAC+MFS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TAC+AZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SIR+MFM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SIR+MFS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Este contenido no ha sido creado ni aprobado por Google.

Google Formularios

Figura 48. Formulario de votación para fase de mantenimiento combinaciones imTOR+ICN e imTOR+AntMet

PT-Trasplante de riñón-Mantenimiento

Esquema terapéutico para fase de mantenimiento

***Obligatorio**

1. Experto
Registre sus iniciales

2. imTOR+ICN e imTOR+AntMet *
¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?
Marque solo un óvalo por fila.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
EVE alta y baja dosis + CIC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EVE+CIC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SIR+CIC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SIR+TAC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SIR+AZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MFM+SIR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EVE+MFS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CIC+MFM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CIC+AZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CIC+MFS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MFM+TAC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Este contenido no ha sido creado ni aprobado por Google.

Figura 49. Formulario de votación para fase de mantenimiento combinaciones bloqueador de coestimulador de células T +AntMet ó imTOR

PT-Trasplante de riñón-Mantenimiento

Esquema terapéutico para fase de mantenimiento

***Obligatorio**

1. Experto
Registre sus iniciales

2. Betabloqueador de células T + AntMet ó imTOR *

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?

Marca solo un óvalo por fila.

	1	2	3	4	5
BEL alta y baja dosis + MFM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BEL+MFM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
BEL+SIR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
TAC+MFM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CIC+MFM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Este contenido no ha sido creado ni aprobado por Google.

Google Formularios

Figura 50. Formulario de votación para fase de mantenimiento - Corticosteroides

PT-Trasplante de riñón-Mantenimiento
Esquema terapéutico para fase de mantenimiento

***Obligatorio**

1. Experto
Registre sus iniciales

2. Corticosteroides - CE *

¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?

Marca solo un óvalo por fila.

	1	2	3
Mantener el CE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Retiro temprano del CE (antes del día 14)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Retiro tardío del CE (después del día 14)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Este contenido no ha sido creado ni aprobado por Google.

Google Formularios

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) (173). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (174), Saari (175), Dummett (176), García y Martínez (177,178), entre otros.

6.2 Resultados

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

Tabla 134. Resultado para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de inducción en pacientes adultos con trasplante renal

Fase de inducción		
Experto	BAS	rATG
1	Posición 2	Posición 1
2	Posición 2	Posición 1
3	Posición 2	Posición 1
4	Posición 2	Posición 1
Posición final (Regla de Borda)	Posición 2	Posición 1

Fuente: elaboración propia

Tabla 135. Resultados para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de mantenimiento con ICN+AntMet en pacientes adultos con trasplante renal

Fase de Mantenimiento - ICN+AntMet								
Experto	CIC+MFM	CIC+MFM baja dosis	CIC+AZA	TAC+MFM	TAC+MFS	TAC+AZA	SIR+MFM	SIR+MFS
1	Posición 6	Posición 7	Posición 8	Posición 1	Posición 2	Posición 5	Posición 3	Posición 4
2	Posición 4	Posición 3	Posición 5	Posición 1	Posición 2	Posición 6	Posición 7	Posición 8
3	Posición 3	Posición 8	Posición 7	Posición 1	Posición 2	Posición 6	Posición 4	Posición 5
4	Posición 1	Posición 7	Posición 8	Posición 3	Posición 6	Posición 2	Posición 4	Posición 5
Posición final (Regla de Borda)	Posición 3	Posición 7	Posición 8	Posición 1	Posición 2	Posición 5	Posición 4	Posición 6

Fuente: elaboración propia

Tabla 136. Resultados para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de de mantenimiento con imTOR+ICN ó imTOR+AntMet en pacientes adultos con trasplante renal

Fase de Mantenimiento - imTOR + ICN ó imTOR + AntMet											
Experto	EVE ↓↑+CIC	EVE+CIC	SIR+CIC	SIR+TAC	SIR+AZA	MFM+SIR	EVE+MFS	CIC+MFM	CIC+AZA	CIC+MFS	MFM+TAC
1	Posición 1	Posición 10	Posición 9	Posición 8	Posición 11	Posición 5	Posición 4	Posición 3	Posición 7	Posición 6	Posición 2
2	Posición 9	Posición 5	Posición 7	Posición 8	Posición 11	Posición 4	Posición 6	Posición 3	Posición 10	Posición 2	Posición 1
3	Posición 5	Posición 11	Posición 8	Posición 4	Posición 9	Posición 6	Posición 7	Posición 2	Posición 10	Posición 3	Posición 1
4	Posición 2	Posición 3	Posición 10	Posición 1	Posición 9	Posición 11	Posición 4	Posición 8	Posición 7	Posición 5	Posición 6

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

Posición final (Regla de Borda)	Posición 4	Posición 8	Posición 9	Posición 5	Posición 11	Posición 7	Posición 6	Posición 2	Posición 10	Posición 3	Posición 1
---------------------------------	------------	------------	------------	------------	-------------	------------	------------	------------	-------------	------------	------------

Fuente: elaboración propia

Tabla 137. Resultados para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de de mantenimiento con Bloqueador de células T + AntMet ó imTOR en pacientes adultos con trasplante renal

Fase de Mantenimiento - Bloqueador de células T + AntMet ó imTOR					
Experto	BEL↑↓+MFM	BEL+MFM	BEL+SIR	TAC+MFM	CIC+MFM
1	Posición 5	Posición 4	Posición 1	Posición 2	Posición 3
2	Posición 5	Posición 3	Posición 4	Posición 1	Posición 2
3	Posición 4	Posición 3	Posición 5	Posición 1	Posición 2
4	Posición 5	Posición 2	Posición 1	Posición 3	Posición 4
Posición final (Regla de Borda)	Posición 5	Posición 4	Posición 3	Posición 1	Posición 2

Tabla 138. Resultados para el posicionamiento terapéutico del esquema de tratamiento de la fase de mantenimiento con corticosteroides en pacientes adultos con trasplante renal.

Fase de Mantenimiento – Corticosteroides (CE)			
Experto	Mantener CE	Retiro temprano del CE (antes del día 14 post TR)	Retiro tardío del CE (después del día 14 post TR)
1	Posición 1	Posición 3	Posición 2
2	Posición 1	Posición 3	Posición 2
3	Posición 2	Posición 1	Posición 3
4	Posición 1	Posición 3	Posición 2
Posición final (Regla de Borda)	Posición 1	Posición 3	Posición 2

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

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de trasplante de riñón

ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

Tabla 139. Posicionamiento terapéutico de los esquemas de tratamiento para la fase de inducción y de mantenimiento en pacientes adultos con trasplante renal

Línea de tratamiento	Tecnología	Posición
Inducción	rATG	Posición 1
	BAS	Posición 2
Mantenimiento - ICN+AntMet	TAC+MFM	Posición 1
	TAC+MFS	Posición 2
	CIC+MFM	Posición 3
	SIR+MFM	Posición 4
	TAC+AZA	Posición 5
	SIR+MFS	Posición 6
	CIC+MFM baja dosis	Posición 7
	CIC+AZA	Posición 8
Mantenimiento - imTOR+ICN ó imTOR+AntMet	MFM+TAC	Posición 1
	CIC+MFM	Posición 2
	CIC+MFS	Posición 3
	EVE alta y baja dosis + CIC	Posición 4
	SIR+TAC	Posición 5
	EVE+MFS	Posición 6
	MFM+SIR	Posición 7
	EVE+CIC	Posición 8
	SIR+CIC	Posición 9
	CIC+AZA	Posición 10
	SIR+AZA	Posición 11
Mantenimiento – Bloqueador de células T + AntMet ó imTOR	TAC+MFM	Posición 1
	CIC+MFM	Posición 2
	BEL+SIR	Posición 3
	BEL+MFM	Posición 4
	BEL alta y baja dosis + MFM	Posición 5
Mantenimiento - Corticosteroides	Mantener el corticosteroide	Posición 1
	Retiro tardío del corticosteroide (después del día 14 post TR)	Posición 2

Línea de tratamiento	Tecnología	Posición
	Retiro temprano del corticosteroide (antes del día 14 post TR)	Posición 3

Fuente: elaboración propia

6.4 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

El propósito de la terapia de inmunosupresión en TR es evitar el rechazo y preservar de forma segura la función del injerto. La terapia de inducción fue inicialmente introducida como altas dosis de corticosteroides con el objeto de prevenir las altas tasas de rechazo y el fracaso del aloinjerto en los inicios de la era del trasplante renal, actualmente la terapia de inducción se ha convertido en piedra angular del tratamiento inmunosupresor en TR (32).

Los resultados obtenidos en la votación para la fase de inducción muestran una preferencia de uso de la rATG sobre el BAS, aunque no hubo evidencia que sustentara un mejor perfil de efectividad y seguridad de una alternativa por encima de la otra, la decisión de posicionarla en el primer lugar, está sustentada por la costo-efectividad que presentó este medicamento al ser comparado contra BAS. Esta decisión de preferencia de uso de la rATG, coincide con el hecho que la lisis mediada por este medicamento, causa una disminución de las células T con efecto duradero, que por lo general, requiere de varios meses para retornar a los niveles previos a la administración de este depletor celular, lo cual hace a la rATG más potente que otros agentes empleados en la fase de inducción (32). Adicionalmente, la rATG presenta la ventaja de poder ser empleada en pacientes con alto riesgo inmunológico tal como lo sugieren algunas GPC (28)(30).

La mayoría de los estudios en inmunosupresión de TR, se han enfocado en el óptimo uso de cinco terapias como lo son los ICN (TAC y CIC), los imTOR (EVE y SIR), los antimetabolitos (MFM, MFS y AZA), el belatacept y los corticosteroides (prednisona y prednisolona).

Con respecto a las combinaciones de medicamentos empleados en la fase de mantenimiento en TR, el ordenamiento de los esquemas terapéuticos basado en resultados de efectividad, seguridad y costo-efectividad, mostró tres grupos, el primero de ellos conformado por los esquemas basados en ICN+AntMet, donde el uso de TAC prevalece sobre el uso de CIC y el MFM sobre el de MFS y en donde los desenlaces de efectividad y seguridad estuvieron favor de este; el segundo grupo se compone de esquemas que emplean imTOR combinados con ICN, donde se destaca el uso del EVE sobre el de SIR y el tercer grupo muestra una combinación indistinta entre alguno de los medicamentos del grupo de imTOR mas alguno de los AntMet, los imTOR tuvieron en contra una mayor probabilidad de desarrollo de eventos adversos tales como alteraciones metabólicas o depleción de líneas celulares sanguíneas. En las últimas posiciones del ordenamiento aparecen

los esquemas combinados con AZA, el cual es uno de los medicamentos de uso más antiguo en la terapia inmunosupresora empleada en TR.

Los resultados de este posicionamiento concuerdan con lo afirmado por algunos autores (32) quienes mencionan que los ICN han afectado drásticamente los resultados del aloinjerto, especialmente cuando se usan en combinación con antimetabolitos. Adicionalmente, varios estudios demuestran menor índice de rechazo, mejor función y supervivencia del injerto en receptores de TR tratados con TAC en comparación con los tratados con CIC, así como ensayos que evidencian menor rechazo con MFM que con AZA cuando se coadministra junto con CIC o TAC, evidencia que ha llevado a que el régimen que combina TAC+MFM con o sin prednisona haya emergido como el patrón de oro durante los últimos 15 a 20 años.

Por otro lado, las GPC (28)(30) recomiendan el uso de ICN para la prevención del rechazo, dado que representan las mejores prácticas soportadas en la evidencia, donde el TAC, es el que muestra mejor evidencia tal se encontró en este posicionamiento. La recomendación en las GPC con respecto al medicamento que debería acompañar a los ICN está a favor de emplear el MFM debido a que su combinación ha mostrado mejores resultados a nivel de prevención de rechazo, por ello la recomendación es fuerte y a favor de la combinación TAC+MFM con CE (28).

Con relación al uso de imTOR, los resultados de este posicionamiento coinciden con la recomendaciones de las GPC donde se recomienda que estos medicamentos sean empleados cuando la función del injerto esté establecida (30) o en pacientes quienes son intolerantes a la terapia estándar (28).

Los esquemas con y sin corticosteroides fueron incluidos en las evaluaciones económicas de las terapias combinadas incluidas de este posicionamiento, sin embargo, la evidencia de efectividad y seguridad mostró una diferencia entre el mantenimiento del CE, su retiro temprano o su retiro tardío. Al respecto el ordenamiento fue favorable para el mantenimiento del CE durante toda la terapia inmunosupresora y menos favorable al retiro temprano del CE. Los resultados del posicionamiento están en concordancia con lo sugerido en las GPC donde se recomienda que este debe ser mantenido durante toda la terapia de inmunosupresión mas que retirarlo (30) o que debe hacer parte de la terapia perioperatoria y de la terapia inicial en el post operatorio y que su retiro solo debe ser considerado en pacientes con riesgo inmunológico estándar que empleen terapia combinada de ICN+MFM (28).

En cuanto a la votación para el grupo de bloqueador de células T combinado con AntMet o imTOR, siguió mostrando preferencia por la combinación TAC+MFM, la cual fue empleada como comparador en este grupo, reafirmando su uso como primera opción terapéutica. En el segundo lugar del posicionamiento, las votaciones de los expertos arrojaron un empate para las combinaciones BEL+SIR y CIC+MFM, dado que para estas combinaciones no hubo diferencias, la evidencia fue de baja o muy baja certeza o no hubo evidencia disponible para algunos desenlaces, por lo anterior, se revisaron los costos de ambas combinaciones de medicamentos, donde la combinación CIC+MFM es la que muestra un mejor costo y previamente mostró

ser costoefectiva al compararse con otras terapias y por lo tanto se deja como la segunda opción y la combinación BEL+SIR en tercer lugar dentro de este grupo.

La evidencia para uso de belatacept fue reducida y en su gran mayoría de baja o muy baja calidad. La mejor calidad de evidencia se encontró a favor de la combinación BEL+MFM para unos pocos desenlaces. El belatacept, es un medicamento que fue aprobado en el año 2011 (32), inicialmente en Estados Unidos y Europa, y tiene una recomendación débil para ser empleado en pacientes de bajo riesgo inmunológico quienes tengan una serología positiva para virus Epstein Barr (28).

Es importante destacar que, los pacientes sometidos a trasplante renal son pacientes altamente complejos que requieren un manejo multidisciplinario e individualizado. Varios esquemas terapéuticos muestran resultados en términos de efectividad y seguridad que deben ser interpretados a la luz de la calidad de la evidencia disponible. Así, en este posicionamiento se realizó un proceso cuidadoso desde el punto de vista metodológico pero los resultados dependieron de la calidad de los estudios consultados.

De forma general la evidencia recuperada fue de baja y moderada certeza y las conclusiones pueden ser modificadas en la medida en que nueva información aporte datos de efectividad y seguridad. Fue posible evidenciar una alta heterogeneidad en la conducción de los estudios y de las terapias inmunosupresoras (que incluyen el uso de terapias combinadas y a dosis variables) lo que dificulta la realización de estudios secundarios como las revisiones sistemáticas. Sin embargo, esta dificultad es inherente a la complejidad del tratamiento del paciente trasplantado.

Estudios secundarios permiten tener un panorama de las terapias disponibles en comparación con otras potencialmente útiles. Así, se resalta que para este posicionamiento la estrategia de uso de revisiones sistemáticas fue útil. Se recopiló información sobre las terapias específicas con medicamentos combinados o como parte de un grupo terapéutico, se agruparon los estudios para aportar la mayor cantidad de información para cada terapia, pero se evitó realizar procedimientos de síntesis como metaanálisis debido a las diferencias entre los grupos de pacientes, sus consideraciones clínicas y otras consideraciones de tipo estadístico que hacen las medidas heterogéneas e inconvenientes para obtener estimaciones agrupadas.

El ejercicio de posicionamiento de medicamentos empleados en el manejo de las fases de inducción, mantenimiento y tratamiento de rechazo en TR, representó un gran reto y tuvo varias limitaciones que se explican a continuación para cada una de las fases.

- En la fase de inducción hubo un limitado número de medicamentos a incorporar, debido a que en Colombia no están disponibles o no cuentan con indicación de uso en TR medicamentos para los cuales las búsquedas reportan evidencia; por otro lado algunos estudios realizaron comparaciones contra ningún tratamiento o contra uso de placebo, que no fueron previstas en este estudio, dado que ellas otorgarían ventaja a los medicamentos evaluados. Por lo anterior algunos estudios recuperados en la búsqueda no pudieron ser incluidos en el análisis.

- Con relación a la fase de mantenimiento, el gran reto lo impuso el uso combinado de medicamentos, el alto número de combinaciones posibles entre los distintos grupos terapéuticos y la no entrega de evidencia clara con relación al uso de específico de corticosteroides con cada una de las combinaciones para las cuales se encontró evidencia, dificultó el análisis tal como estaba previsto.

Si bien las revisiones incluidas en este análisis tuvieron bajo riesgo de sesgo, los estudios primarios que aportaron información presentaron limitaciones relacionadas con el bajo número de pacientes evaluados en los brazos de intervención y comparación, afectando la precisión de las medidas; por otro lado los estudios tuvieron limitaciones relacionadas con la asignación aleatoria y el ocultamiento de la misma, así como en el enmascaramiento de investigadores, participantes y en la evaluación de desenlaces, lo cual introdujo un serio riesgo de sesgo que terminaron afectando la certeza en la evidencia para varios desenlaces y combinaciones reportadas. Adicionalmente, no se pudieron realizar análisis por subgrupos de riesgo o por tipo de donante, debido al no reporte de estas variables en todos los estudios. Se resalta entre las limitaciones la no disponibilidad de información para desenlaces relevantes desde el punto de vista de los pacientes, tales como la calidad de vida y desenlaces tales como el desarrollo de anticuerpos donante específicos, fracturas, desenlaces cardiovasculares mayores, necrosis avascular y necesidad de cambio de terapia, ya que fueron limitados en la literatura consultada por lo que no se pudieron hacer conclusiones definitivas.

- Con relación a la fase de tratamiento de rechazo hubo algunas limitaciones que no permitieron el posicionamiento de medicamentos que han sido reportados en la literatura y que son empleados en el manejo del rechazo agudo mediado por anticuerpos, dado que estos actualmente no cuentan con aprobación e indicación INVIMA para uso en TR. Para el caso del rechazo mediado por células T no hubo lugar a posicionamiento, puesto que para los dos medicamentos disponibles y aprobados hay una clara indicación de uso y para el rechazo crónico la recomendación por GPC está orientado a manejo no relacionado con tratamiento farmacológico.

En conclusión, el posicionamiento indicó que para el manejo terapéutico de la fase de inducción se debe emplear en primera instancia la rATG, para la fase de mantenimiento la combinación TAC con MFM acompañada del uso de CE, los cuales se deben preferiblemente mantener durante todo el tratamiento.

Es importante tener en cuenta que las RSL empleadas en este ejercicio de posicionamiento como fuente de evidencia, incorporaron estudios primarios realizados en diferentes momentos de tiempo lo cual incluye combinación de distintas dosis y esquemas de manejo.

La integración de diferentes áreas de conocimiento permite tener una comprensión ampliada de la terapia de inmunosupresión para TR que es útil para el mejoramiento de la práctica clínica y tiene repercusiones importantes en beneficio de los pacientes.

Estudios con periodos largos de seguimiento, son necesarios para recuperar información de desenlaces a largo plazo, adherencia al tratamiento, preferencias de

los pacientes y dificultades a las que estos se enfrentan cuando emplean la terapia de inducción y mantenimiento, así como también estudios que incluyan aspectos relacionados con la calidad de vida para contemplar adecuadamente la perspectiva del paciente y su familia.

La fase de tratamiento de rechazo agudo mediado por células T no dio lugar a ser posicionada, dado que hay una clara indicación de uso de cada uno de los dos medicamentos disponibles, mientras que para la fase de tratamiento de rechazo agudo mediado por anticuerpos, actualmente no se cuenta con medicamentos con aprobación e indicación INVIMA.

En cuanto a la evaluación económica, se realizó un análisis de costo efectividad por grupos de comparación, estos resultados son consistentes con los resultados del posicionamiento terapéutico. Se observa que la terapia de inducción la alternativa costo-efectiva fue inmunoglobulina antitímocítica combinada con metilprednisolona cuando se compara con basiliximab combinada con metilprednisolona, así mismo, este esquema fue posicionado en primer lugar. Por su parte, en la terapia de mantenimiento, a manera de resumen se observa que los esquemas que resultaron costo-efectivos en cada grupo de comparación son: ciclosporina + azatioprina + corticosteroides en el grupo 1; ciclosporina + azatioprina + corticosteroides en el grupo 2; ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides en el grupo 3; tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides en el grupo 4; tacrolimus + micofenolato de sodio + corticosteroides en el grupo 5; ciclosporina + azatioprina + corticosteroides en el grupo 6; tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides en el grupo 7; ciclosporina + micofenolato de sodio + corticosteroides en el grupo 8; ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides en el grupo 9; ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides en el grupo 10; tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides en el grupo 11; sirolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides en el grupo 12; ciclosporina + micofenolato de mofetilo + corticosteroides en el grupo 13; y tacrolimus + micofenolato de mofetilo + corticosteroides en el grupo 14. De esta forma, se observa que si bien el resultado de costo-efectividad depende del esquema con el cual se este comparando y el umbral de costo-efectividad, los resultados son consistentes con los resultados obtenidos en el posicionamiento.

No obstante, adicional a las limitaciones mencionadas, se encontraron otras dos limitaciones en el desarrollo del análisis económico para las fases de inducción y mantenimiento. La primera limitación aplica solo para la fase de mantenimiento, dado que no se pudo 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 catorce grupos de comparación por separado. La segunda limitación, aplica para ambas fases de tratamiento, y está relacionada el no uso de los AVAC como medida de desenlace en salud dado que no se encontró esta información asociada a los distintos eventos en salud y esquemas de tratamiento.

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

7 Referencias bibliográficas

1. Cañón Betancourt LA, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E, Basto S, Vanegas Escamilla EP. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.
2. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt K-U, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int.* octubre de 2004;66(4):1310–4.
3. Cuenta de Alto COSTO. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia. Bogotá D.C.; 2018.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39((2 Suppl 1)):S1-266.
5. Arroyo RA, Martínez LO, Otero A. Enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología.* 2008;Supl. 3:3–6.
6. Andrassy KM. Comments on KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney diseases. *Kidney Int.* septiembre de 2013;84(3):622–3.
7. National Kidney Foundation. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(4):1–150.
8. Lopera Medina MM. La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Gerenc Y Políticas Salud.* 2016;15(30).
9. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al.

Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* junio de 2005;67(6):2089–100.

10. OPS. Crece el número de enfermos renales entre los mayores de 60 años con diabetes e hipertensión. 2014.
11. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability 1990-2017. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). 2018.
12. Levey, A. S. et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247–59.
13. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo C de AC (CAC). Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2019. Bogotá D.C.; 2020.
14. Lorenzo V. Nefrología al día. Enfermedad Renal Crónica. 2020.
15. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2009/04/08. mayo de 2009;20(5):1069–77.
16. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for Chronic Kidney Disease: A Position Statement From the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* agosto de 2007;50(2):169–80.
17. Ministerio de Protección Social. Decreto 2493 de 2004. 2004.
18. Colombia C de. Ley 1805 de 2016. 2016.
19. Instituto Nacional de Salud. Informe anual red de donación y trasplantes Colombia, Enero - Diciembre de 2020. 2020.
20. BC Transplant. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation. Guidelines for Transplant. 2021. p. 1–64.
21. Instituto Nacional de Salud -INS. Red Nacional de Donación y Trasplante de Órganos y Tejidos. 2021.
22. Arias Y, Salinas Nova MA, Montañó J. Criterios de Asignación para Trasplante Renal en Colombia. 2018.
23. López JJ; Vacca CP. Uso de medicamentos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal, hepático y de médula ósea, en una clínica de nivel iii de bogotá. *RevFacMed.* 2009;57(3):227-235.

24. Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, et al. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(62):1–594.
25. Oppenheimer F, Pascual J PL. Inmunosupresión en el trasplante renal., *Nefrología al día*. 2020.
26. Consejo general de colegios oficiales de farmacéuticos. Trasplante de órganos sólidos - Punto Farmacológico nº 132. 2019.
27. EMA EMA. Guideline on Clinical Investigation of Immunosuppressants for Solid. 2009 p. 1–15.
28. A. Breda, K. Budde, A. Figueiredo, E. Lledó García, J. Olsburgh H. EAU Guidelines on Renal Transplantation 2020. European Association of Urology 2020, editor. 2020. 1–53 p.
29. Bridget Featherstone. A rough guide to transplant medicines. *Pharm Journal*, 2011;
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(Suppl 3):S1–S157.
31. Celis SGF. Guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de inmunosupresión en adultos y niños con trasplante renal. Guía de Práctica Clínica (GPC) para el manejo de inmunosupresión en adultos y niños con trasplante renal. Bogotá D.C.: Colombiana de Trasplantes.; 2017. p. 1-11.
32. Lim MA, Kohli J, Bloom RD. Immunosuppression for kidney transplantation: Where are we now and where are we going? *Transplant Rev*. 2017;31(1):10–7.
33. Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(3):430–8.
34. Seija M, Nin M, Astesiano R, Coitiño R, Santiago J, Ferrari S, et al. Rechazo agudo del trasplante renal: diagnóstico y alternativas terapéuticas. *Nefrol Latinoam*. 2017;14(4):119–30.
35. Tönshoff B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(2):139–54.
36. Verghese PS. Pediatric kidney transplantation: A historical review. *Pediatr Res*. 2017;81(1–2):259–64.
37. Hebert SA, Swinford RD, Hall DR, Au JK, Bynon JS. Special Considerations in Pediatric Kidney Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(6):398–

- 404.
38. Balani SS, Jensen CJ, Kouri AM, Kizilbash SJ. Induction and maintenance immunosuppression in pediatric kidney transplantation—Advances and controversies. *Pediatr Transplant*. 2021;e14077.
 39. Food & Drug Administration (FDA). Alemtuzumab. *Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs*. 2021.
 40. European Medicines Agency (EMA). Lemtrada. Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada. 2019.
 41. European Medicines Agency (EMA). Mabcampath. MabCampath (alemtuzumab) Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 2012.
 42. Vidhun JR, Sarwal MM. Corticosteroid avoidance in pediatric renal transplantation: Can it be achieved? *Pediatr Drugs*. 2004;6(5):273–88.
 43. Ferraris JR, Pasqualini T, Legal S, Sorroche P, Galich AM, Pennisi P, et al. Effect of deflazacort versus methylprednisone on growth, body composition, lipid profile, and bone mass after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(7):682–8.
 44. Schärer K, Feneberg R, Klaus G, Paschen C, Wüster C, Mehls O, et al. Experience with deflazacort in children and adolescents after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(6):457–63.
 45. Mancilla-Urrea E. El paciente altamente sensibilizado. Alternativas terapéuticas para el trasplante renal. *Rev Investig Clin*. 2005;57(2):206–12.
 46. Rao PS, Ojo A. The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD - Fundamentals for the practicing nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1827–31.
 47. Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(9):3655–7.
 48. Filiopoulos V, Boletis JN. Renal transplantation with expanded criteria donors: Which is the optimal immunosuppression? *World J Transplant*. 2016;6(1):103.
 49. Hill P, Cross NB, Barnett ANR, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. el 11 de enero de 2017;
 50. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. 2021. Disponible en: <http://medicamentosau clic.gov.co/>

51. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13a ed. McGraw-Hill Interamericana; 2019.
52. Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20a ed. McGraw Hill Medical; 2018.
53. Wolters Kluwer. Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp [Internet]. 2021. Disponible en: <https://online.lexi.com/>
54. Chandraker A, Yeung MY. Kidney transplantation in adults: Overview of care of the adult kidney transplant recipient [Internet]. UpToDate. 2021 [citado el 28 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
55. 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>
56. Djamali A, Brennan DC. Kidney transplantation in adults: Prevention and treatment of antibody-mediated rejection of the renal allograft [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 9 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
57. 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/
58. 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
59. Vella J, Brennan DC. Kidney transplantation in adults: Induction immunosuppressive therapy [Internet]. UpToDate. 2021 [citado el 16 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
60. Brennan DC, Malone A. Kidney transplantation in adults: Treatment of acute T cell-mediated (cellular) rejection of the renal allograft [Internet]. UpToDate. 2020 [citado el 16 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
61. Hardinger K, Brennan DC. Kidney transplantation in adults: Maintenance immunosuppressive therapy [Internet]. UpToDate. 2021 [citado el 16 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
62. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS DI Essentials - Lexicomp [Internet]. 2021. Disponible en: <https://online.lexi.com/>

63. Hardinger K, Brennan DC. Pharmacology of mammalian (mechanistic) target of rapamycin (mTOR) inhibitors [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
64. Chatham WW. Glucocorticoid effects on the immune system [Internet]. UpToDate. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
65. Wolters Kluwer. UpToDate [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
66. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman AJA from guidelinedevelopment.org/handbook. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. 2013;
67. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Colciencias. 2014.
68. 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.
69. McMaster University. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation. 2016.
70. 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.
71. Schmetz A, Emich H. The IQWiG Checklist for Indirect Comparison and Network Meta-Analyses. *The Evidence Forum: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)*, 2017.
72. Morche J, Freitag S, Hoffmann F, Rissling O, Langer G, Nußbaumer-Streit B, et al. [GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* abril de 2020;150–152:124–33.
73. 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.

74. 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.
75. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, Lotfi T, McMullan C, Gabardi S, et al. CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor-Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1321–36.
76. Montero N, Pérez-Sáez MJ, Pascual J, Abramowicz D, Budde K, Dudley C, et al. Immunosuppression in the elderly renal allograft recipient: A systematic review. *Transplant Rev.* 2016;30(3):144–53.
77. Webster AC, Wu S, Tallapragada K, Park MY, Chapman JR, Carr SJ. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;7:CD004756.
78. Muduma G, Hart WM, Patel S, Odeyemi AO. Indirect treatment comparison of belatacept versus tacrolimus from a systematic review of immunosuppressive therapies for kidney transplant patients. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(6):1065–72.
79. Haller MC, Royuela A, Nagler E V., Pascual J, Webster AC. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD005632.
80. Kumar J, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Systematic Review on Role of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors as an Alternative to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplant: Challenges and Window to Excel. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(3):241–52.
81. Macklin PS, Morris PJ, Knight SR. A systematic review of the use of rituximab for the treatment of antibody-mediated renal transplant rejection. *Transplant Rev (Orlando).* 2017;31(2):87–95.
82. Hahn D, Hodson EM, Hamiwka LA, Lee VW, Chapman JR, Craig JC, et al. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane database Syst Rev.* 2019;12:CD004290.
83. Gao L, Xu F, Cheng H, Liu J. Comparison of Sirolimus Combined With Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil Combined With Tacrolimus in Kidney Transplantation Recipients: A Meta-Analysis. *Transplant Proc.* 2018;50(10):3306–13.
84. Liu J, Liu D, Li J, Zhu L, Zhang C, Lei K, et al. Efficacy and Safety of

Everolimus for Maintenance Immunosuppression of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170246.

85. Montero N, Quero M, Melilli E, Bestard O, Cruzado JM, Perez-Saez MJ, et al. Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors Combined with Calcineurin Inhibitors as Initial Immunosuppression in Renal Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation*. 2020;2031–56.
86. Ali H, Soliman KM, Shaheen I, Kim JJ, Kossi M El, Sharma A, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin (rATG) versus IL-2 receptor antagonist induction therapies in tacrolimus-based immunosuppression era: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(4):791–802.
87. Deng J, Lu Y, He L, Ou J, Xie H. A comparison of mycophenolate mofetil and calcineurin inhibitor as maintenance immunosuppression for kidney transplant recipients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Turkish J Med Sci*. 2021;51(3):1080–91.
88. Tawfik HM. Calcineurin inhibitor old but gold: Mammalian target of rapamycin inhibitor versus calcineurin inhibitor as an immunosuppression regime combined with mycophenolate mofetil in kidney transplantation - A meta-analysis study. *Drug Invent Today*. 2019;(11):2713–6.
89. Kumar J, Reccia I, Kusano T, Julie BM, Sharma A, Halawa A. Systemic meta-analysis assessing the short term applicability of early conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant. *World J Transplant*. 2017;7(2):144–51.
90. Shao M, Ming Y, Tian T, Zhu X, Iwakiri Y, Ye S, et al. Comparative efficacy and safety of antibody induction therapy for the treatment of kidney: A network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(39):66426–37.
91. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Park K-M, Kim JK, Kim M-J, et al. Efficacy and Safety of Induction Therapy in Kidney Transplantation: A Network Meta-Analysis. *Transplant Proc*. 2018;50(4):987–92.
92. Song, Turun, Saifu Yin, Xingxing Li, Yamei Jiang TL. Thymoglobulin vs. ATG-Fresenius as induction therapy in kidney transplantation: A bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol*. 2020;11:457.
93. Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, Esmaeeli M, Aval SB, Emadzadeh M, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(6):1376–85.
94. Wolf S, Hoffmann VS, Habicht A, Kauke T, Bucher J, Schoenberg M, et al.

- Effects of mTOR-Is on malignancy and survival following renal transplantation: A systematic review and meta-analysis of randomized trials with a minimum follow-up of 24 months. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194975.
95. He L, Deng J, Yang B, Jiang W. Efficacy and safety of everolimus plus low-dose calcineurin inhibitor vs. mycophenolate mofetil plus standard-dose calcineurin inhibitor in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2018;89(5):336–44.
 96. Saengram W, Vadcharavivad S, Poolsup N, Chanchaoenthana W. Extended release versus immediate release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(10):1249–60.
 97. Wang K, Xu X, Fan M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(3):684–93.
 98. Wolf S, Lauseker M, Schiergens T, Wirth U, Drefs M, Renz B, et al. Infections after kidney transplantation: A comparison of mTOR-Is and CNIs as basic immunosuppressants. A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(3):e13267.
 99. Alloway RR, Woodle ES, Abramowicz D, Segev DL, Castan R, Ilesley JN, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin for the prevention of acute rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19(8):2252–61.
 100. Song TR, Jiang YM, Liu JP, Wang ZL, Zeng J, Huang ZL, et al. Steroid withdrawal or avoidance is safe in high-risk kidney transplants: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019;35(6):350–7.
 101. Kumar J, Reccia I, Viridis F, Podda M, Sharma AK, Halawa A. Belatacept in renal transplantation in comparison to tacrolimus and molecular understanding of resistance pattern: Meta-analysis and systematic review. *World J Transplant*. 2021;11(3):70–86.
 102. Liu J-Y, Song M, Guo M, Huang F, Ma B-J, Zhu L, et al. Sirolimus Versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Renal Transplantation: A Meta-Analysis and Economics Evaluation. *Am J Ther*. 2016;23(6):e1720–8.
 103. Liu JY, You RX, Guo M, Zeng L, Zhou P, Zhu L, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppressant after renal transplantation: A meta-analysis and economics evaluation. *Am J Ther*. 2016;23(3):e810–24.
 104. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2018;102(4):557–68.

105. Ahsan N, Hricik D, Matas A, Rose S, Tomlanovich S, Wilkinson A, et al. Steroid Withdrawal Study Group: Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil--a prospective randomized study. *Transplantation*. 1999;68(12):1865–74.
106. Aswad S, Zapanta R, Wu L, Bogaard T, Asai P, Khetan U. Steroid withdrawal in living related kidney transplant patients receiving FK506 [abstract]. En: 35th Congress European Renal Association European Dialysis and Transplantation Association. Rimini, Italy; 1998. p. 394.
107. Boletis JN, Konstadinidou I, Chelioti H, Theodoropoulou H, Avdikou K, Kostakis A, et al. Successful withdrawal of steroid after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(1–2):1231–3.
108. Bouma GJ, Hollander DA, van der Meer-Prins EM, van Bree SP, van Rood JJ, van der Woude FJ, et al. In vitro sensitivity to prednisolone may predict kidney rejection after steroid withdrawal. *Transplantation*. noviembre de 1996;62(10):1422–9.
109. Burke J, Francos B, Francos G. NoDouble-blind, placebocontrolled trial of steroid withdrawal in kidney transplant recipients with a cyclosporine/mycophenolate regimen three year follow up [abstract]. *Am J Transplant*. 2001;1((Suppl 1)):296.
110. Del Castillo D, Franco A, Tabernero J, Errasti P, Valdes F, García C. Prospective, multicenter, randomized, open-label study of myfortic with steroid withdrawal vs myfortic with standard steroid regimen to prevent acute rejection in de novo kidney transplantation [abstract no:136]. *Am J Transplant*. 2005;5((Suppl 11)):191.
111. Ponticelli C, Carmellini M, Tisone G, Sandrini S, Segoloni G, Rigotti P, et al. A randomized trial of everolimus and low-dose cyclosporine in renal transplantation: with or without steroids? *Transplant Proc*. diciembre de 2014;46(10):3375–82.
112. Farmer C, Abbs I, Hilton R. What is the value of short synacthen tests in predicting the ease of steroid withdrawal in renal transplant recipients? A randomised controlled trial [abstract]. *Am J Transplant*. 2001;1((Suppl 1)):190.
113. Farmer CKT, Hampson G, Abbs IC, Hilton RM, Koffman CG, Fogelman I, et al. Late low-dose steroid withdrawal in renal transplant recipients increases bone formation and bone mineral density. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. diciembre de 2006;6(12):2929–36.
114. Gulanikar AC, Belitsky P, MacDonald AS, Cohen A, Bitter-Suermann H. Randomized controlled trial of steroids versus no steroids in stable cyclosporine-treated renal graft recipients. *Transplant Proc*. febrero de

- 1991;23(1 Pt 2):990–1.
115. Isoniemi H, Ahonen J, Eklund B, Höckerstedt K, Salmela K, von Willebrand E, et al. Renal allograft immunosuppression. II. A randomized trial of withdrawal of one drug in triple drug immunosuppression. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. octubre de 1990;3(3):121–7.
 116. Jankowska-Gan E, Sollinger HW, Pirsch JD, Cai J, Pascual J, Haynes LD, et al. Successful reduction of immunosuppression in older renal transplant recipients who exhibit donor-specific regulation. *Transplantation*. agosto de 2009;88(4):533–41.
 117. Kacar S, Gurkan A, Karaoglan M, Akman F, Varilsuha C, Karaca C. Steroid withdrawal protocol in renal transplantation [abstract]. 41st Congress. European Renal Association. European Dialysis and Transplantation Association. En Lisbon, Portugal; 2004. p. 401.
 118. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Hené R, Oppenheimer F, Ekberg H. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation*. noviembre de 2000;70(9):1352–9.
 119. Maiorca R, Cristinelli L, Brunori G, Setti G, Salerni B, De Nobili U, et al. Prospective controlled trial of steroid withdrawal after six months in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc*. junio de 1988;20(3 Suppl 3):121–5.
 120. Matl I, Lácha J, Lodererová A, Símová M, Teplan V, Lánská V, et al. Withdrawal of steroids from triple-drug therapy in kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. julio de 2000;15(7):1041–5.
 121. Kim HC, Chang KJ, Kwon JK, Park SB, Cho WH, Park CH. Long-term results of cyclosporine monotherapy in renal transplantation. *Transplant Proc*. noviembre de 1998;30(7):3539–40.
 122. Pelletier RP, Akin B, Ferguson RM. Prospective, randomized trial of steroid withdrawal in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil and cyclosporine. *Clin Transplant*. 2006;20(1):10–8.
 123. Pisani F, Buonomo O, Iaria G, Tisone G, Mazzarella V, Pollicita S, et al. Preliminary results of a prospective randomized study of basiliximab in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(1–2):2032–3.
 124. Ratcliffe PJ, Dudley CR, Higgins RM, Firth JD, Smith B, Morris PJ. Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet (London, England)*. septiembre de 1996;348(9028):643–8.

125. Schulak JA, Mayes JT, Moritz CE, Hricik DE. A prospective randomized trial of prednisone versus no prednisone maintenance therapy in cyclosporine-treated and azathioprine-treated renal transplant patients. *Transplantation*. febrero de 1990;49(2):327–32.
126. Smak Gregoor PJH, de Sévaux RGL, Ligtenberg G, Hoitsma AJ, Hené RJ, Weimar W, et al. Withdrawal of cyclosporine or prednisone six months after kidney transplantation in patients on triple drug therapy: a randomized, prospective, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. mayo de 2002;13(5):1365–73.
127. Sola E, Alférez MJ, Cabello M, Burgos D, González Molina M. Low-dose and rapid steroid withdrawal in renal transplant patients treated with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. agosto de 2002;34(5):1689–90.
128. Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, Squifflet J, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant*. 2005;5(1):87–95.
129. Zhu Q, Zhao Y, Liu W, Luo H, Qiu Y, Gao Z. Two-year observation of a randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Chinese Med Sci J = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih*. diciembre de 2008;23(4):244–8.
130. Vítko S, Klinger M, Salmela K, Wlodarczyk Z, Tydén G, Senatorski G, et al. Two corticosteroid-free regimens-tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/mycophenolate mofetil-in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: results of the Atlas study. *Transplantation*. diciembre de 2005;80(12):1734–41.
131. De Vecchi A, Tarantino A, Rivolta E, Egidi F, Montagnino G, Berardinelli L, et al. Ciclosporin Alone or Associated with Steroid for Immunosuppression of Cadaveric Renal Transplants? En: *Contributions to Nephrology*. 1986. p. 88–90.
132. Cantarovich D, Rostaing L, Kamar N, Saint-Hillier Y, Ducloux D, Mourad G, et al. Corticosteroid avoidance in adult kidney transplant recipients under rabbit anti-T-lymphocyte globulin, mycophenolate mofetil and delayed cyclosporine microemulsion introduction. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. marzo de 2010;23(3):313–24.
133. Thierry A, Mourad G, Buchler M, Kamar N, Villemain F, Heng A. Three-year safety and efficacy outcomes in kidney transplant patients randomized to steroid avoidance or maintenance steroids with early intensified dosing of enteric-coated mycophenolate sodium: The INFINITY Study [abstract no: B1099]. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl S5):358.

134. Johnson R, Mallick N, Scott P, Riad H, Pearson R, Dyer P. Prospective trials with cyclosporine monotherapy in cadaver renal transplantation. *J Nephrol.* 1990;3(4 Suppl 1):47–9.
135. Kim E, Gohh R, Morrissey P, Simpson M, Monaco A, Yango A. Rapid steroid withdrawal versus standard steroid treatment in patients treated with basiliximab, cyclosporine, and mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in kidney transplantation: a 2-year follow-up [abstract no: 1029]. *Am J Transplant.* 2002;2(Suppl 3):397.
136. Kumar MSA, Xiao S-G, Fyfe B, Sierka D, Heifets M, Moritz MJ, et al. Steroid avoidance in renal transplantation using basiliximab induction, cyclosporine-based immunosuppression and protocol biopsies. *Clin Transplant.* febrero de 2005;19(1):61–9.
137. Laftavi MR, Stephan R, Stefanick B, Kohli R, Dagher F, Applegate M, et al. Randomized prospective trial of early steroid withdrawal compared with low-dose steroids in renal transplant recipients using serial protocol biopsies to assess efficacy and safety. *Surgery.* marzo de 2005;137(3):364–71.
138. Montagnino G, Sandrini S, Casciani C, Schena FP, Carmellini M, Civati G, et al. A randomized trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and cyclosporine. *Transplant Proc.* marzo de 2005;37(2):788–90.
139. Nagib AM, Abbas MH, Abu-Elmagd MM, Denewar AAEF, Neamatalla AH, Refaie AF, et al. Long-term study of steroid avoidance in renal transplant patients: a single-center experience. *Transplant Proc.* mayo de 2015;47(4):1099–104.
140. Nematalla AH, Bakr MA, Gheith OA, Elagroudy AE, Elshahawy E-M, Aghoneim M. Steroid-avoidance immunosuppression regimen in live-donor renal allotransplant recipients: a prospective, randomized, controlled study. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* diciembre de 2007;5(2):673–9.
141. Griffin PJ, Da Costa CA, Salaman JR. A controlled trial of steroids in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation.* abril de 1987;43(4):505–8.
142. Montagnino G, Tarantino A, Segoloni GP, Cambi V, Rizzo G, Altieri P, et al. Long-term results of a randomized study comparing three immunosuppressive schedules with cyclosporine in cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* octubre de 2001;12(10):2163–9.
143. Sandrini S, Setti G, Bossini N, Chiappini R, Valerio F, Mazzola G, et al. Early (fifth day) vs. late (sixth month) steroid withdrawal in renal transplant recipients treated with Neoral(®) plus Rapamune(®): four-yr results of a randomized

- monocenter study. *Clin Transplant*. 2010;24(5):669–77.
144. MacDonald AS, Daloz P, Dandavino R, Jindal S, Bear L, Dossetor JB, et al. A randomized study of cyclosporine with and without prednisone in renal allograft recipients. Canadian Transplant Group. *Transplant Proc*. febrero de 1987;19(1 Pt 3):1865–6.
 145. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A. Multicenter randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. marzo de 2003;3(3):306–11.
 146. Woodle E, Astellas Steroid Withdrawal Study Group. A randomized, double-blind placebo controlled trial of early corticosteroid cessation versus chronic corticosteroids: three year results [abstract no: 326]. *Am J Transplant*. 2006;6(Suppl 2):177.
 147. Albert F, Schmidt U. Cyclosporin A (Cy A) therapy with or without steroids in cadaveric kidney transplantation. A prospective randomized one-center study [abstract]. *Kidney Int*. 1985;24(4):708.
 148. Boots JMM, Christiaans MHL, Van Duijnhoven EM, Van Suylen R-J, Van Hooff JP. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation*. diciembre de 2002;74(12):1703–9.
 149. Schena FP, Vincenti F, Paraskevas S, Hauser I, Grinyo J. 12-month results of a prospective, randomized trial of steroid avoidance, steroid withdrawal and standard steroids in de novo renal transplant patients receiving cyclosporine, enteric-coated mycophenolate sodium (ec-mps, myfortic®) and basiliximab. *Transplantation*. 2006;82(1).
 150. Thierry A, Mourad G, Buchler M, Kamar N, Villemain F, Heng A. Steroid avoidance with early intensified dosing of enteric-coated mycophenolate sodium: a randomized multicentre trial in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):2651–9.
 151. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
 152. Instituto Nacional de Salud. Informe anual Red de Donación y Trasplantes Colombia, 2018. 2018.
 153. Osorio-Arango K, Beltrán-Durán M, Arias-Murillo Y, Prieto F, Robayo A. Survival in renal transplant recipients in Colombia, 2008-2012. *Biomedica*. 2017;37(2):175–83.

154. Simon D. A cost-effectiveness analysis of cyclosporine in cadaveric kidney transplantation. *Med Decis Making*. 1986;6(4):199–207.
155. Rely K, Galindo-Suárez RM, Alexandre PK, García-García EG, Muciño-Ortega E, Salinas-Escudero G, et al. Cost Utility of Sirolimus versus Tacrolimus for the Primary Prevention of Graft Rejection in Renal Transplant Recipients in Mexico. *Value Heal Reg Issues*. 2012;1(2):211–7.
156. Muduma G, Shaw J, Hart W, Odeyemi A, Odeyemi I. Cost utility analysis of immunosuppressive regimens in adult renal transplant recipients in England and Wales. *Patient Prefer Adherence*. noviembre de 2014;8:1537–46.
157. Jürgensen J, Ikenberg R, Greiner R, Hösel V. Cost-effectiveness of modern mTOR inhibitor based immunosuppression compared to the standard of care after renal transplantation in Germany. *Eur J Health Econ*. mayo de 2015;16(4):377–90.
158. Snowsill TM, Moore J, Mota REM, Peters JL, Jones-Hughes TL, Huxley NJ, et al. Immunosuppressive agents in adult kidney transplantation in the National Health Service: A model-based economic evaluation. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(7):1251–9.
159. Felipe C, Tedesco-Silva H, Ferreira Brigido A, Bessa A, Ruppel P, Hiramoto L, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Everolimus versus Mycophenolate in Kidney Transplant Recipients Receiving No Pharmacological Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection: A Short-Term Pharmacoeconomic Evaluation (12 Months). *Value Heal Reg Issues*. 2017;14:108–15.
160. Xuan D, Chen G, Wang C, Yao X, Yin H, Zhang L, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Rabbit Antithymocyte Globulin Versus Antithymocyte Globulin-fresenius as Induction Therapy for Patients With Kidney Transplantation From Donation After Cardiac Death in China. *Clin Ther*. octubre de 2018;40(10):1741–51.
161. Liu J, Song M, Guo M, Huang F, Ma B, Zhu L, et al. Sirolimus Versus Tacrolimus as Primary Immunosuppressant After Renal Transplantation: A Meta-Analysis and Economics Evaluation. *Am J Ther*. noviembre de 2016;23(6):e1720–8.
162. Empanan C, Wolters H, Laukötter M, Dame C, Senninger N. Cost-effectiveness analysis of basiliximab induction and calcineurin-sparing protocols in “old to old” programs using Markov models. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1324–5.
163. Orme ME, Jurewicz WA, Kumar N, McKechnie TL. The Cost Effectiveness of Tacrolimus versus Microemulsified Cyclosporin: A 10-Year Model of Renal Transplantation Outcomes. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(17):1263–76.

164. McEwan P, Dixon S, Baboolal K, Conway P, Currie C. Evaluation of the cost effectiveness of sirolimus versus tacrolimus for immunosuppression following renal transplantation in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):67–79.
165. Gordois A, Nobes M, Toohey M, Russ G. Cost-effectiveness of sirolimus therapy with early cyclosporin withdrawal vs. long-term cyclosporin therapy in Australia. *Clin Transplant*. julio de 2006;20(4):526–36.
166. Earnshaw S, Graham C, Irish W, Sato R, Schnitzler M. Lifetime cost-effectiveness of calcineurin inhibitor withdrawal after de novo renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. septiembre de 2008;19(9):1807–16.
167. Morton R, Howard K, Webster A, Wong G, Craig J. The cost-effectiveness of induction immunosuppression in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. julio de 2009;24(7):2258–69.
168. Jürgensen J, Arns W, Hass B. Cost-effectiveness of immunosuppressive regimens in renal transplant recipients in Germany: a model approach. *Eur J Health Econ*. febrero de 2010;11(1):15–25.
169. Gamboa O, Montero C, Mesa L, Benavides C, Reino A, Torres R, et al. Cost-effectiveness analysis of the early conversion of tacrolimus to mammalian target of rapamycin inhibitors in patients with renal transplantation. *Transplant Proc*. noviembre de 2011;43(9):3367–76.
170. SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Pages - SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos.
171. 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.
172. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.
173. Borda J. *Mémoire sur les élections au scrutin*. París: Histoire de l'Académie Royale des Sciences; 1784.
174. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice*. 1981;36(1):153–8.
175. Saari D. *Basic geometry of voting*. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
176. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welfare*. 1998;15:289–296.
177. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice*. julio de 2002;112(1/2):167–84.

178. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.
179. 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.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
de trasplante de órgano sólido de riñón

